

JURNAL ILMU KEDOKTERAN

ISSN 1978-662X

Journal of Medical Science

Jilid 17, Nomor 1, Maret 2023

JIK

Diterbitkan Oleh:
Fakultas Kedokteran Universitas Riau

JIK	Jilid 11	Nomor 1	Halaman 1-96	Pekanbaru Maret 2023	ISSN 1978-662X
------------	----------	---------	-----------------	-------------------------	-------------------

JIK
JURNAL ILMU KEDOKTERAN
JOURNAL OF MEDICAL SCIENCE
ISSN 1978-662X
Jilid 17, Nomor 1, Maret 2023, Hlm. 1-96

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. Maya Savira, M.Kes
Dr. dr. TB Odih Rhomdani Wahid, MKM, Sp.BA, Subsp Dig (K), FISQua

Ketua Penyunting

Dr. dr. Ismawati, M.Biomed

Anggota

dr. Ilhami Romus, Sp.PA
dr. Esy Maryanti, M.Biomed, Sp.ParK
dr. Fajri Marindra, M.Kom, M.Biomed
Dr. dr. Robiatul Adawiyah, M.Biomed, Sp.ParK
Dr. Zahtamal, SKM, M.Kes
Dr. dr. Aswiyanti Asri, M.Si. Med., Sp.PA
Dr. dr. Prahara Yuri, Sp.U

Sekretariat

Wisrakarmila, A.Md
Gery Roby Agusta, ST

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

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

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

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

Tinjauan Pustaka

Perlindungan Hukum Bagi Dokter Oleh Rumah Sakit Dalam Menjalankan Praktik Kedokteran

Dedi Afandi^{1,2*}, Uning Pratimaratri¹, Yofiza Media¹

ABSTRACT

Doctors practicing their profession are entitled to legal protection as stipulated in Article 50 of Law Number 29 of 2004 concerning Medical Practice. Hospitals must provide legal protection for doctors working in their hospitals by the hospital's obligations regulated in Article 29 paragraph (1) letter (s) of Law Number 44 of 2009 concerning Hospitals. In Indonesia, a statutory regulation has not explicitly regulated legal protection for doctors. This Literature Review discusses legal protection that hospitals can provide to doctors in practicing medicine. The form of preventive legal protection for doctors by hospitals is in the form of guarantees of legal protection, legal administration, authority for professional practice/clinical care, regulation of clinical practice, quality of medical services, provision of quality health service facilities and infrastructure and stipulation of prohibitions and sanctions. Forms of repressive legal protection for doctors by hospitals are handling complaints and claims, investigations, settlements, and financing of medical dispute cases. Legal certainty regarding the provision of legal protection must be included in the Hospital By-Laws. With legal certainty and regulations regarding legal protection, doctors will be protected and increase loyalty to hospitals.

Keywords: doctor, hospital, legal protection, preventive, repressive

Dokter merupakan pelaksana utama pelayanan kesehatan terhadap pasien di rumah sakit. Dalam menjalankan tugas keprofesiannya, seorang dokter rentan mendapat tuntutan hukum dari pasien terhadap tindakan medis yang dilakukan. Keberhasilan tindakan medis tidak hanya tergantung kepada dokter semata, peran dan tanggung jawab rumah sakit juga turut memberi andil dalam keberhasilan tindakan yang dilakukan oleh dokter. Dokter yang telah menjalankan standar profesi, standar pelayanan, dan standar prosedur operasional berhak mendapat perlindungan hukum.¹

Memberikan perlindungan hukum bagi dokter merupakan salah satu kewajiban rumah sakit bagi dokter yang bekerja di rumah sakit tersebut. Hal ini sesuai dengan kewajiban rumah sakit yang diatur dalam Pasal 29 ayat (1) huruf (s) Undang-Undang Nomor 44 Tahun 2009 tentang Rumah

Sakit (selanjutnya disebut UU Rumah Sakit),² yaitu *“melindungi dan memberikan bantuan hukum bagi semua petugas Rumah Sakit dalam melaksanakan tugas”*.³ Dokter yang memberikan Pelayanan langsung ke pasien merupakan representasi dari rumah sakit. Rumah sakit sebagai suatu korporasi menurut teori pertanggungjawaban, berkedudukan sebagai majikan terhadap dokter yang bekerja di rumah sakit tersebut. Dengan demikian rumah sakit bertanggung jawab atas staf medis dan memenuhi Teori Respondeat Superior.⁴

Kepastian hukum pemberian perlindungan hukum tersebut harus dituangkan dalam *Hospital By-Laws*. Dengan adanya kepastian hukum dan pengaturan tentang perlindungan hukum akan membuat dokter terayomi dan meningkatkan loyalitas terhadap rumah sakit. Di Indonesia, perlindungan hukum bagi dokter belum diatur secara khusus dalam suatu peraturan perundang-undangan. Tinjauan Pustaka ini bertujuan untuk membahas bentuk-bentuk perlindungan hukum yang dapat diberikan oleh rumah sakit terhadap dokter dalam menjalankan praktik kedokteran. Penulisan artikel ini merupakan tinjauan pustaka berdasarkan

* Penulis korespondensi: dediafandi4n6@gmail.com

¹ Program Studi Magister Ilmu Hukum, Fakultas Hukum Universitas Bung Hatta, Padang, Sumatera Barat, Indonesia

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

teori, hasil penelitian, dan peraturan perundang-undangan yang berlaku di Indonesia, khususnya yang berhubungan dengan perlindungan hukum bagi dokter.

DEFINISI

Perlindungan hukum merupakan representasi dari pelaksanaan fungsi hukum untuk mencapai tiga tujuan hukum, yaitu keadilan, kemanfaatan, dan kepastian hukum. Hukum dibutuhkan untuk memperoleh keadilan sosial bagi mereka yang lemah dan belum kuat secara sosial, ekonomi dan politik.⁵ Menurut Hadjon (2015) perlindungan hukum adalah suatu tindakan untuk melindungi atau memberikan pertolongan kepada subjek hukum, dengan menggunakan perangkat-perangkat hukum.⁶ Perlindungan hukum dapat dibagi atas: (a). perlindungan hukum preventif, dan (b). perlindungan hukum represif. Perlindungan hukum preventif bertujuan untuk mencegah konflik yang mungkin terjadi di masa depan dengan menggunakan aturan atau peraturan sedangkan perlindungan hukum represif bertujuan untuk menyelesaikan kasus atau sengketa yang terjadi.⁶

Perlindungan hukum dapat diartikan sebagai perlindungan oleh hukum atau perlindungan menggunakan pranata dan sarana hukum. Perlindungan hukum dapat diberikan dengan beberapa cara yaitu di antaranya:⁷

- a. Menerapkan dan memaksimalkan implementasi dari peraturan perundang-undangan yang sudah ada meliputi peraturan yang memberikan hak dan kewajiban serta menjamin hak-hak para subjek hukum.
- b. Menegakkan peraturan:
 1. Pencegahan melalui Hukum administrasi negara.
 2. Penanggulangan melalui Hukum pidana, dengan penggunaan sanksi pidana dan hukuman.
 3. Memulihkan hak melalui Hukum perdata, dengan ganti rugi.

Sehingga dapat disimpulkan bahwa perlindungan hukum bagi dokter adalah upaya preventif dan represif yang dilakukan secara sadar

untuk melindungi, mengayomi, dan memperkuat hak dan kewajiban dokter dalam menjalankan praktik keprofesiannya.

DASAR HUKUM

Profesi dokter merupakan salah satu profesi yang mulia dalam rangka penyembuhan bagi pasien sehingga seyogyanya dokter dalam menjalankan tugasnya mendapatkan perlindungan hukum. Secara umum setiap warga negara Indonesia mendapatkan perlindungan hukum sebagaimana diatur dalam Undang-Undang Dasar Negara Republik Indonesia 1945, yaitu:⁸

- a. Pasal 28D ayat (1): *“Setiap orang berhak atas pengakuan, jaminan, pengakuan dan kepastian hukum yang adil serta perlakuan yang sama di depan hukum”*.
- b. Pasal 28I ayat (2): *“Setiap orang bebas dari perlakuan yang diskriminatif atas dasar apapun dan berhak mendapatkan perlindungan terhadap perlakuan yang bersifat diskriminatif itu”*.
- c. Pasal 28I ayat (4): *“Perlindungan, pemajuan, penegakan dan pemenuhan hak asasi manusia adalah tanggung jawab negara, terutama pemerintah”*.

Secara khusus, perlindungan hukum bagi profesi dokter diatur Pasal 50 Undang-Undang Nomor 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran (selanjutnya disebut UU Praktik Kedokteran)⁹ dan Pasal 27 ayat (1) Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 36 Tahun 2009 Tentang Kesehatan (selanjutnya disebut UU Kesehatan)¹⁰. Pasal 50 UU Praktik Kedokteran menyatakan bahwa *“Dokter dan dokter gigi dalam praktek kedokteran mempunyai hak memperoleh perlindungan hukum sepanjang melaksanakan tugas sesuai standar profesi dan standar prosedur profesional”*. Pasal 27 ayat (1) UU Kesehatan menyebutkan *“Tenaga kesehatan berhak mendapatkan imbalan dan perlindungan hukum dalam melaksanakan tugas sesuai dengan profesinya”*. Perlindungan hukum bagi dokter yang bekerja di rumah sakit juga diatur dalam Pasal 3 huruf b UU Rumah Sakit yang menyatakan bahwa *“Pengaturan penyelenggaraan Rumah Sakit bertujuan untuk memberikan perlindungan sumber*

daya manusia di rumah sakit”.⁸

Dari dasar hukum tersebut, khususnya Pasal 50 UU Praktik Kedokteran, konsep perlindungan hukum bagi dokter merupakan perlindungan hukum bersyarat, artinya perlindungan akan didapatkan sepanjang dokter melaksanakan tugas sesuai standar profesi dan standar prosedur operasional. Mematuhi ketentuan standar profesi dan standar prosedur operasional maka dokter akan dilindungi secara hukum.¹¹

Negara memberikan perlindungan hukum kepada seseorang terhadap hak dan kewajiban yang diatur dalam peraturan perundang-undangan (*rule of law*). Orang membutuhkan perlindungan hukum karena orang adalah subjek hukum dan orang selalu berinteraksi dengan orang dalam lingkungan sosial di mana peristiwa hukum selalu terjadi. Untuk menghindari masalah hukum, diperlukan hukum untuk melindungi mereka.¹²

ASPEK MEDIKOLEGAL PRAKTIK KEDOKTERAN

Dokter dan pasien adalah dua subjek hukum yang terkait berdasarkan hukum kedokteran yang mengatur hubungan medis dan hukum. Hubungan medis dan hukum antara dokter dan pasien merupakan hubungan objek dari suatu pelayanan kesehatan di khususnya dan pelayanan kesehatan pada umumnya. Dalam menjalankan hubungan antara dokter dan pasien, pelaksanaan hubungan kedua belah pihak adalah selalu diatur oleh aturan-aturan tertentu yang terjadi sesuai dengan praktiknya.¹³

Hubungan antara dokter dan pasien dalam kedokteran umumnya terjadi sebagai hubungan biomedis aktif-pasif. Dalam hal ini, keunggulan dokter atas pasien ditunjukkan dalam biomedis dimana hanya ada aktivitas aktif dokter sedangkan pasien pasif. Sikap pasif pasien tersebut tentunya didasarkan pada kepercayaan terhadap kemampuan dokter untuk menyembuhkan atau mengobati. Mengenai hubungan hukum antara dokter dan pasien, dapat terjadi dua hal yaitu hubungan kontraktual (terapeutik) dan hubungan hukum (zaakwarneming). Dalam hubungan kontraktual, dokter dan pasien setuju untuk memulai tindakan medis terhadap pasien. Sedangkan hubungan karena hukum timbul karena adanya kewajiban yang

dibebankan kepada dokter.¹⁴

Seorang dokter dapat melakukan prosedur dan berkomunikasi dengan baik kepada pasiennya untuk membuat keputusan medis yang tepat, atau menegakkan diagnosis dan pengobatan yang tepat. Dalam hukum kesehatan dikenal bahwa dalam memberikan pelayanan kesehatan kepada tenaga kesehatan atau tenaga kesehatan hanya bertanggung jawab terhadap proses atau upaya yang dilakukan (*Inspanning Verbintennis*) dan mereka tidak menjamin hasil akhir (*Resultalte Verbintennis*).¹³ Saat merawat pasien, dokter tidak bisa menjanjikan kesembuhan karena tubuh manusia itu kompleks dan tidak bisa dipahami sepenuhnya. Variasi pada setiap pasien belum diperhitungkan: usia, psikologi, derajat penyakit, jenis penyakit, komplikasi dan lain-lain.¹⁵

Pelaksanaan praktik medis membutuhkan kompetensi medis dan kewenangan untuk memberikan layanan medis. Kompetensi mengacu pada kemampuan seseorang untuk melakukan pelatihan berdasarkan pengetahuan, keterampilan dan sikap profesionalnya; Kewenangan mengacu pada kuasa hukum yang diberikan kepada dokter oleh pejabat yang berwenang untuk menjalankan profesinya. Kualifikasi seorang dokter dibuktikan dengan sertifikat Kompetensi dan sertifikat tanda registrasi (STR).¹⁶

Seorang dokter yang telah memiliki sertifikat STR berarti telah terdaftar secara resmi oleh negara bahwa yang bersangkutan memiliki kualifikasi tertentu dan diakui secara hukum untuk menjalankan profesinya. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa pemberian izin praktik kedokteran didasarkan pada kualifikasinya. Dalam praktik kedokteran, dokter harus bertindak sesuai dengan kualifikasi dan kewenangannya; jika pasien datang kepadanya dengan masalah kesehatan yang berada di luar kompetensi atau kewenangannya, dokter wajib mengirimkan pasien yang bersangkutan kepada dokter lain yang memiliki kompetensi dan kewenangan tersebut.¹⁶

Kewenangan dokter dalam penyelenggaraan praktik kedokteran diatur dalam Pasal 35 Ayat (1) UU Praktik Kedokteran⁹, yaitu seorang dokter yang telah memiliki STR memiliki kewenangan sebagai berikut:

“a. mewawancarai pasien; b. memeriksa fisik dan mental pasien; c. menentukan pemeriksaan penunjang; d. menegakkan diagnosis; e. menentukan penatalaksanaan dan pengobatan pasien; f. melakukan tindakan kedokteran; g. menulis resep obat dan alat kesehatan; h. menerbitkan surat keterangan dokter; i. menyimpan obat dalam jumlah dan jenis yang diizinkan; dan j. meracik dan menyerahkan obat kepada pasien, bagi yang praktik di daerah terpencil yang tidak ada apotek.”¹⁰¹

Aspek Hukum Administrasi Praktik Kedokteran

Setiap dokter sebelum menjalankan praktik kedokteran dipersyaratkan untuk memiliki izin. Izin kewenangan dalam menjalankan praktik kedokteran memiliki dua makna, yaitu: (1) izin secara formil (*formeele bevoegdheid*), dan (2) izin secara materiil (*materieele bevoegdheid*).¹⁷ Secara teori, izin (khusus) diperlukan untuk memungkinkan sesuatu yang dilarang secara umum. Dokter diperbolehkan untuk memeriksa (bagian tubuh yang harus dilihat) dan melakukan hal-hal (bagian tubuh yang memerlukan persetujuan) yang tidak boleh dilakukan oleh profesi lain.¹⁸

Pengaturan izin ini dalam UU Praktik Kedokteran adalah teregistrasinya dokter dalam Konsil Kedokteran Indonesia (KKI) berupa Surat Tanda Registrasi (STR). Tanda registrasi ini merupakan salah satu syarat bagi dokter untuk mendapatkan Surat Izin Praktik (SIP). Masa berlaku SIP mengikuti masa berlaku STR sebagaimana diatur dalam Pasal 24 Ayat (4) UU Praktik Kedokteran. Aspek hukum administrasi dalam praktik kedokteran tercantum dalam pasal 36 UU Praktik Kedokteran menyebutkan bahwa “*setiap dokter dan dokter gigi yang melakukan praktik kedokteran di Indonesia wajib memiliki SIP*”. Surat izin praktik merupakan bukti yang diberikan pemerintah secara tertulis kepada dokter dan dokter gigi sehingga memenuhi persyaratan administratif menjalankan praktik kedokteran.¹⁷

Bagi dokter yang akan bekerja di rumah sakit, selain SIP juga dibutuhkan Rincian Kewenangan Klinis (RKK) yang diperoleh setelah melalui proses kredensial oleh Komite Medis. Atas rekomendasi Komite Medis maka direktur rumah sakit akan menetapkan Surat Penugasan Klinis (SPK) bagi masing-masing dokter. Dokter dalam memberikan

pelayanan di rumah sakit berwenang melakukan praktik kedokteran sesuai dengan RKK dan SPK yang telah ditetapkan oleh direktur.¹⁶

Bagi dokter yang telah memenuhi syarat legal administratif akan terhindar dari sanksi pidana sebagaimana diatur dalam Pasal 75 dan 76 UU Praktik Kedokteran, yaitu pidana denda sebesar Rp. 100.000.000, - (seratus juta rupiah) jika tidak memiliki STR dan SIP dalam menjalankan praktik kedokteran. Bagi Manajemen khususnya direktur rumah sakit yang memperkerjakan dokter yang tidak memiliki STR dan SIP dapat dikenakan sanksi pidana sebagaimana ketuntutan dalam Pasal 80 UU Praktik Kedokteran yaitu pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun atau denda paling banyak Rp 300.000.000,00 (tiga ratus juta rupiah).¹⁹¹⁷⁷¹⁹

Aspek Hukum Perdata Praktik Kedokteran

Aspek hukum perdata dalam penyelenggaraan praktik kedokteran antara dokter dan pasien dapat dilihat dalam suatu transaksi terapeutik yang dibuat oleh kedua belah pihak. Menurut Hermin, transaksi terapeutik adalah transaksi (perjanjian atau *verbinten*) untuk menentukan atau mencari terapi yang paling tepat bagi pasien oleh dokter.²⁰ Setelah seorang dokter memiliki izin untuk praktik, timbul hubungan hukum dalam rangka pelaksanaan praktik kedokteran yang masing-masing pihak (dokter dan pasien) memiliki kebebasan hak dan kewajiban dalam menjalankan komunikasi dan interaksi dua arah.¹⁷

Transaksi pada umumnya diatur oleh Kitab Undang-Undang Hukum Perdata (Het Burgerlijk Wetboek) yang selanjutnya disebut Kitab Undang-undang Hukum Perdata yang harus memenuhi 4 (empat) syarat dalam Pasal 1320 Kitab Undang-Undang Hukum Perdata agar sah suatu transaksi, yaitu:¹⁷ (a). kata sepakat dari mereka yang mengikatkan dirinya (*toesteming van degene die zich verbind*), (b). kecakapan untuk membuat suatu perikatan (*bekwaamheid om en verbindtenis aan te gaan*), (c). mengenai suatu hal tertentu (*een bepaald onderwerp*), dan (d) karena suatu sebab yang halal (*een geoorloofde oorzaak*).

Dalam transaksi terapeutik tersebut kedua belah pihak harus memenuhi syarat-syarat tersebut di atas, dan bila transaksi sudah terjadi maka kedua

belah pihak dibebani dengan hak dan kewajiban yang harus dipenuhi sebagaimana yang disebutkan dalam pasal 1338 KUHPdata yang berbunyi :

“Semua perjanjian yang dibuat secara sah berlaku sebagai undang- undang bagi mereka yang membuatnya. Suatu perjanjian tidak dapat ditarik kembali selain dengan sepakat kedua belah pihak, atau karena alasan-alasan yang oleh undang-undang dinyatakan cukup untuk itu. Suatu perjanjian harus dilaksanakan dengan itikad baik.”

Pada dasarnya hubungan antara dokter dan pasien dalam hal terapeutik didasarkan pada dua jenis hak asasi manusia, yaitu hak untuk menentukan nasib sendiri dan hak atas informasi. Timbul hak dan kewajiban timbal balik antara dokter dan pasien. Apabila salah satu pihak tidak memenuhi hak dan kewajiban tersebut dalam suatu transaksi terapeutik, maka pihak lain terutama yang merasa dirugikan akan menuntut.¹⁷

Dasar dalam mengajukan gugatan untuk meminta pertanggungjawaban medis, adalah:

1. Wanprestasi (*Contractual Liability*)

Wanprestasi dalam pelayanan kesehatan diakibatkan oleh tindakan dokter dalam memberikan pelayanan medis yang tidak sesuai dengan yang diperjanjikan. Perlakuan yang tidak tepat ini dapat merupakan bentuk kelalaian atau akibat dari kelalaian dokter yang bersangkutan yang melanggar kontrak pengobatan. Dalam pasal 1243 KUHPdata menyebutkan bahwa:

“penggantian biaya, kerugian dan bunga karena tak dipenuhinya suatu perikatan mulai diwajibkan, bila debitur, walaupun telah dinyatakan lalai, tetap lalai untuk memenuhi perikatan itu, atau jika sesuatu yang harus diberikan atau dilakukannya hanya dapat diberikan atau dilakukannya dalam waktu yang melampaui waktu yang telah ditentukan.”

Wanprestasi dalam pelayanan kesehatan baru terjadi bila telah terpenuhi unsur-unsur berikut : hubungan antara dokter dengan pasien terjadi berdasarkan kontrak terapeutik, dokter telah memberikan pelayanan kesehatan yang tidak patut yang menyalahi tujuan kontrak terapeutik, dan pasien menderita kerugian akibat tindakan

dokter yang bersangkutan. Dalam gugatan atas dasar wanprestasi, ketiga unsur tersebut harus dibuktikan terlebih dahulu adanya kontrak terapeutik yang diajukan dengan menggunakan rekam medis.²¹

2. Perbuatan Melanggar Hukum (*Onrechtmatige daad*)

Pengaturan ini terdapat dalam Pasal 1365 KUHPdata yang menyebutkan bahwa “*Tiap perbuatan melawan hukum (onrechtmatigedaad), yang membawa kerugian kepada orang lain, mewajibkan orang yang karena salahnya menerbitkan kerugian itu, menggantikan kerugian tersebut.*” Dalam gugatan atas dasar perbuatan melawan hukum, maka harus dipenuhi empat syarat antara lain:²²

- a. Pasien harus mengalami suatu kerugian;
- b. Adanya kesalahan atau kelalaian
- c. Ada hubungan kausal antara kerugian dan kesalahan;
- d. Perbuatan itu melanggar hukum.

Ciri khas gugatan berdasarkan perbuatan melawan hukum dapat dilihat dari model pertanggungjawaban yang diterapkan yaitu pertanggungjawaban karena kesalahan (*faults liability*) yang diatur dalam pasal 1366. Pasal 1366 KUHPdata menyebutkan bahwa “*Setiap orang bertanggung jawab, bukan hanya atas kerugian yang disebabkan perbuatan-perbuatan, melainkan juga atas kerugian yang disebabkan kelalaian atau kesembronoannya.*”

Selain pasal 1366 KUHPdata diatas, berlaku juga Pasal 1371 KUHPdata menyebutkan bahwa :²²

“Menyebabkan luka atau cacat anggota badan seseorang dengan sengaja atau karena kurang hati-hati, memberi hak kepada korban selain untuk menuntut penggantian biaya pengobatan, juga untuk menuntut penggantian kerugian yang disebabkan oleh luka atau cacat badan tersebut. Juga penggantian kerugian ini dinilai menurut kedudukan dan kemampuan kedua belah pihak dan menurut keadaan. Ketentuan terakhir ini pada umumnya berlaku dalam hal menilai kerugian yang ditimbulkan oleh suatu kejahatan terhadap pribadi seseorang.”

Aspek Hukum Pidana Praktik Kedokteran

Kitab Undang-Undang Hukum Pidana (*Wetboek van Strafrecht*) yang selanjutnya disebut KUHP berlaku bagi warga negara Indonesia dan warga negara tanpa kecuali, berdasarkan Pasal 7 Undang-Undang Nomor 1 Tahun 1946 tentang Ketentuan Pidana. §§ 1-9 StGB memuat asas-asas umum hukum pidana. Profesi dokter yang berdomisili di Negara Republik Indonesia dan berkewarganegaraan Republik Indonesia tidak dikecualikan dari ketentuan KUHP.²³

Menurut Leenen, suatu tindakan medis secara materiil tidak bertentangan dengan hukum (*ontbreken van de materiele wederrechtelijkheid*) apabila dipenuhi syarat-syarat sebagai berikut:²⁴

- a. Tindakan itu mempunyai indikasi/petunjuk medis yang berdasarkan pada suatu tujuan tindakan medis/perawatan konkrit;
- b. Tindakan tersebut dilakukan sesuai dengan ketentuan terapi pengobatan;
- c. Tindakan itu dilakukan dengan persetujuan/izin yang bersangkutan (pasien).

Terdapat perbedaan penting antara tindak pidana biasa dan tindak pidana medis, yaitu :²³ 118F118F pada tindak pidana biasa terutama diperhatikan adalah akibatnya (*gevolg*) sedangkan pada tindak pidana medis yang penting bukan akibatnya, tetapi penyebabnya atau kausanya. Walaupun akibatnya fatal, tetapi tidak ada unsur kesalahan baik berupa kesengajaan atau kelalaian maka dokternya tidak dapat dipersalahkan sementara itu dalam tindak pidana biasa dapat ditarik garis langsung antara sebab dan akibatnya, karena biasanya sudah jelas.

Di Indonesia, masalah pertanggungjawaban pidana seorang dokter diatur dalam KUHP yang mencakup tanggung jawab hukum yang ditimbulkan oleh kesengajaan maupun kealpaan/kelalaian dan tindakan lain yang melanggar ketentuan pidana, seperti menerbitkan surat keterangan palsu, melakukan perbuatan asusila terhadap pasien, melakukan euthanasia, melakukan aborsi, melakukan penganiayaan, dan penggelapan pajak.²³ Ketentuan pidana yang dituliskan dalam UU Praktik Kedokteran merupakan ketentuan khusus (*lex specialis*) dari ketentuan KUHP. Ketentuan pidana tersebut hanya mencakup kepada pelanggaran administratif yang dikenai sanksi pidana.²⁴

BENTUK PERLINDUNGAN HUKUM BAGI DOKTER OLEH RUMAH SAKIT

Perlindungan Hukum Preventif

Dalam konteks perlindungan hukum bagi dokter di rumah sakit, perlindungan hukum preventif merupakan serangkaian tindakan yang harus dilakukan oleh dokter dalam rangka menghindari tuntutan hukum. Hal-hal yang dapat dilakukan dokter untuk menghindari tuntutan hukum adalah dengan melaksanakan ketentuan-ketentuan sesuai dengan aspek hukum penyelenggaraan praktik kedokteran, yaitu:^{8, 11, 17, 20}

- a. Memenuhi legal administratif praktik kedokteran, dengan cara memiliki STR dan SIP sewaktu menjalankan praktik profesi.
- b. Menjalankan kewajiban sebagai dokter sesuai Pasal 50 UU Praktik Kedokteran, bahwa :
 1. “memberikan pelayanan medis sesuai dengan standar profesi dan standar prosedur operasional serta kebutuhan medis pasien.
 2. merujuk pasien ke dokter atau dokter gigi lain yang mempunyai keahlian atau kemampuan yang lebih baik, apabila tidak mampu melakukan suatu pemeriksaan atau pengobatan.
 3. merahasiakan segala sesuatu yang diketahuinya tentang pasien, bahkan juga setelah pasien itu meninggal dunia.
 4. melakukan pertolongan darurat atas dasar perikemanusiaan, kecuali bila ia yakin ada orang lain yang bertugas dan mampu melakukannya; dan
 5. menambah ilmu pengetahuan dan mengikuti perkembangan ilmu kedokteran atau kedokteran gigi.”
- c. Menjalankan standar Pelayanan sesuai Pasal 44 ayat (1) UU Praktik Kedokteran, bahwa : “(1) Dokter atau dokter gigi dalam menyelenggarakan praktik kedokteran wajib mengikuti standar pelayanan kedokteran atau kedokteran gigi.”
- d. Menjalankan *informed consent* (Persetujuan Tindakan Kedokteran) sesuai Pasal 45 ayat (1) UU Praktik Kedokteran, bahwa : “(1) Setiap tindakan kedokteran atau kedokteran gigi yang akan dilakukan oleh dokter atau dokter gigi

terhadap pasien harus mendapat persetujuan.”

- e. Membuat rekam medis sebagaimana diatur dalam Pasal 46 ayat (1) UU Praktik Kedokteran, bahwa : “(1) *Setiap dokter atau dokter gigi dalam menjalankan praktik kedokteran wajib membuat rekam medis.”*
- f. Menjaga rahasia kedokteran sesuai Pasal 48 ayat (1) UU Praktik Kedokteran, bahwa : “(1) *Setiap dokter atau dokter gigi dalam melaksanakan praktik kedokteran wajib menyimpan rahasia kedokteran.”*
- g. Melaksanakan kendali mutu dan kendali biaya sebagaimana diatur dalam Pasal 49 ayat (1) UU Praktik Kedokteran, bahwa : “(1) *Setiap dokter atau dokter gigi dalam melaksanakan praktik kedokteran atau kedokteran gigi wajib menyelenggarakan kendali mutu dan kendali biaya.”*
- h. Tidak melakukan tindakan yang melanggar ketentuan pidana.

Tanggung jawab hukum rumah sakit menyiratkan bahwa rumah sakit harus bertanggung jawab atas kualitas personel yang bekerja di rumah sakit. Hubungan hukum terkait antara rumah sakit dan dokter dapat dibedakan menjadi dua macam, yaitu hubungan kerja; Dokter bekerja sebagai pegawai rumah sakit dan digaji oleh rumah sakit (*Doctor in*). Dalam hal ini, dokter bertindak untuk dan atas nama rumah sakit. Dengan demikian, rumah sakit memikul tanggung jawab penuh atas segala tindakan dokter tersebut. Hubungan ini ada di semua rumah sakit pemerintah dan sebagian kecil rumah sakit swasta dan hubungan kontraktual dimana dokter memiliki hak untuk menggunakan fasilitas rumah sakit yang ada dan rumah sakit memberikan fasilitas kepada dokter (*Doctor Out*). Dalam hal ini, dokter bekerja secara mandiri dan bertindak sebagai mitra rumah sakit. Oleh karena itu, tanggung jawab tidak terletak pada pihak rumah sakit, melainkan pada dokter itu sendiri, hubungan ini sering terjadi di rumah sakit swasta.²⁵

Tenaga kesehatan dan tenaga non kesehatan bertanggung jawab atas penyelenggaraan pelayanan kesehatan di rumah sakit. Pelayanan yang diberikan oleh petugas rumah sakit khususnya tenaga kesehatan harus memenuhi standar profesi. Rumah sakit harus bertanggung jawab ketika staf memberikan

perawatan kesehatan yang buruk yang menyebabkan konsekuensi yang tidak diinginkan bagi pasien.²⁵

Rumah sakit juga harus memastikan bahwa fasilitas yang digunakan untuk Pelayanan kesehatan berfungsi dengan baik dan berkesinambungan. Secara garis besar fasilitas di rumah sakit dapat dibedakan menjadi fasilitas non medis dan fasilitas medis. Fasilitas non medis seperti penyediaan kamar yang lengkap dengan tempat tidur, matras, penerangan, air, listrik, dan fasilitas lainnya. Sifat dan fungsi fasilitas non medis sangat penting karena tidak berfungsinya sarana non medis mengakibatkan tidak berfungsinya pelayanan di rumah sakit. Adapun sarana medis, semua perlengkapan dan peralatan medis diperlukan di rumah sakit.²⁵

Bentuk perlindungan hukum preventif yang dapat diberikan rumah sakit terhadap dokter adalah memberikan jaminan perlindungan hukum yang dituangkan dalam Hospital By-Laws. *Hospital by laws* merupakan payung hukum yang melindungi rumah sakit secara hukum dan petugas rumah sakit dalam melaksanakan tugas dan fungsi rumah sakit. Jaminan ini merupakan upaya untuk memenuhi ketentuan kewajiban memberikan perlindungan hukum bagi dokter sesuai dengan Pasal 29 ayat (1) huruf (s) UU Rumah Sakit.²⁶

Pengaturan aspek legal administratif praktik kedokteran dengan cara melakukan proses kredensial dan rekredensial oleh rumah sakit. Upaya ini merupakan tindakan preventif yang dapat dilakukan agar dokter yang bekerja di rumah sakit terhindar dari sanksi pidana pelanggaran administrasi.¹⁷ Proses kredensial juga akan memastikan bahwa dokter yang akan bekerja memenuhi ketentuan professional, kompeten, dan mengutamakan keselamatan pasien.²⁷

Dokter yang melakukan praktik Kedokteran harus menjalankan sesuai dengan kewenangan klinis yang dimilikinya. Kewenangan Klinis (*Clinical Privilege*) adalah hak khusus seorang dokter untuk melakukan pelayanan medis tertentu di Rumah Sakit untuk suatu periode tertentu yang dilaksanakan berdasarkan penugasan klinis (*clinical appointment*).²⁸ Kewenangan klinis ini didapat oleh dokter setelah melalui proses kredensial oleh Komite Medik. Hasil proses kredensial akan menghasilkan rincian Kewenangan Klinis (RKK) dan selanjutnya Direktur Rumah Sakit akan menerbitkan Surat Penugasan Klinis (SPK).²⁰

Rumah sakit harus menyelenggarakan tata Kelola klinis yang baik sebagaimana diatur dalam Pasal 36 sampai 39 UU Rumah Sakit yang mencakup kegiatan antara lain tata Kelola klinis, persetujuan tindakan kedokteran (*Informed Consent*), rahasia kedokteran, dan penyelenggaraan audit. Bagi dokter kegiatan dilakukan dalam bentuk pengaturan praktik klinis yang bertujuan untuk kesehatan dan keselamatan pasien di rumah sakit sesuai dengan peraturan yang berlaku, mencakup kegiatan persetujuan tindakan kedokteran (*Informed Consent*), menjaga rahasia kedokteran, melaksanakan rekam medis, mengutamakan keselamatan pasien, pelayanan gawat darurat, konsultasi profesi dan rujukan.²⁹

Dengan diaturnya praktik klinis dokter di rumah sakit akan memberi dampak terhadap jaminan perlindungan hukum bagi dokter dan juga dapat meningkatkan mutu rumah sakit dalam memberikan Pelayanan kepada pasien. Peraturan internal rumah sakit berperan penting dalam mengatur penyelenggaraan pelayanan medis di rumah sakit dan dapat mencegah insiden medis. Sebenarnya bukan hanya perselisihan medis antara penyedia layanan dan penerima layanan yang dicegah, tetapi juga perselisihan hukum antara manajemen rumah sakit dan penyedia layanan kesehatan atau antara penyedia medis di rumah sakit.³⁰

Salah satu kewajiban dokter adalah melaksanakan Pendidikan kedokteran yang berkelanjutan sebagaimana diatur dalam Pasal 51 UU Praktik Kedokteran. Dokter yang senantiasa mengikuti perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi kedokteran diharapkan akan memberikan Pelayanan medis yang tersandar dan sesuai kebutuhan pasien. Hal ini mengingat perkembangan ilmu kedokteran yang sangat cepat serta bertambah kompleksnya masalah kesehatan.¹⁶ Upaya rumah sakit dalam hal yang dapat dilakukan adalah pengaturan tentang kewajiban untuk menjaga mutu profesi. Hal ini dapat dilakukan dengan cara pemantauan dan pengendalian mutu, melaksanakan audit klinis, profesionalisme dan pendisiplinan, kewajiban melaksanakan pendidikan berkelanjutan, melakukan pembinaan dan pengawasan.

Dokter dalam melaksanakan praktik kedokterannya membutuhkan sarana dan prasarana medis agar tindakan kedokteran yang dilakukan

dapat berjalan secara optimal. Rumah sakit harus menjamin bahwa sarana prasarana yang ada berfungsi dengan baik dan kontinu.⁴ Dengan tersedianya peralatan medis yang baik, laik pakai dan memenuhi standar diharapkan dapat mencegah kegagalan tindakan medis yang dapat berujung pada kasus sengketa medis. Rumah sakit juga diharapkan dapat membuat larangan dan sanksi sehingga dokter yang bekerja di rumah sakit tersebut mengetahui hal yang boleh dan tidak boleh dilakukan. Hal yang lebih penting adalah menyosialisasikan hal tersebut dan senantiasa mengingatkan secara berkesinambungan.

Perlindungan Hukum Represif

Dalam konteks perlindungan hukum bagi dokter di rumah sakit, perlindungan hukum represif merupakan serangkaian tindakan yang dapat dilakukan oleh dokter dan diberikan oleh rumah sakit untuk menyelesaikan suatu kasus atau sengketa medis. Sengketa medis yang dihadapi oleh dokter dapat diselesaikan melalui jalur etika, disiplin, dan hukum. Dokter dalam menghadapi kasus sengketa medis maka terlebih dahulu harus diselesaikan melalui jalur mediasi. Ketentuan ini diatur dalam Pasal 29 UU Kesehatan yang menyatakan bahwa “Dalam hal tenaga kesehatan diduga melakukan kelalaian dalam menjalankan profesinya, kelalaian tersebut harus diselesaikan terlebih dahulu melalui mediasi.”¹⁴

Di Indonesia, penyelesaian sengketa medis dapat dilakukan secara litigasi dan non litigasi. Penyelesaian litigasi sengketa medis melalui hukum pidana dan perdata. Kasus dari dugaan malpraktik diklasifikasikan sebagai delik aduan, selama tidak ada keluhan dari yang terluka pihak atau pasien, penegak hukum tidak akan bertindak. Penyelesaian secara non litigasi dapat dilakukan melalui Majelis Kehormatan Etika Kedokteran Ikatan Dokter Indonesia (MKEK), Majelis Kehormatan Disiplin Kedokteran Indonesia (MKDKI), dan atau alternatif penyelesaian sengketa.³¹

Dalam menghadapi sengketa medis antara dokter dan pasien, rumah sakit berperan penting dalam menyelesaikan sengketa tersebut. Upaya yang dapat dilakukan oleh rumah sakit dalam menyelesaikan sengketa medis adalah:³²

- a. Penanganan komplain dan atau klaim.
- b. Investigasi kasus
- c. Penyelesaian kasus
- d. Pembiayaan penyelesaian kasus, termasuk kompensasi / ganti rugi.

Alur penyelesaian kasus sengketa medis di rumah sakit bervariasi tergantung kepada ketersediaan sumber daya yang ada di rumah sakit tersebut. Alur penyelesaian kasus sengketa medis berawal dari penanganan komplain dan atau klaim. Kegiatan ini meliputi penerimaan laporan ketidakpuasan dari pasien atau keluarganya termasuk komplain di media masa, melakukan triase risiko komplain atau klaim, dan menangani pada tahap awal. Investigasi kasus merupakan kegiatan pendalaman review kasus termasuk kegiatan audit medis, kronologis kasus dan penentuan kasus posisi. Penyelesaian kasus adalah kegiatan untuk menyelesaikan kasus berdasarkan litigasi atau non litigasi. Pembiayaan penyelesaian kasus adalah biaya yang harus dikeluarkan dalam rangka penyelesaian suatu kasus sengketa medis.³²

KESIMPULAN

Bentuk perlindungan hukum preventif bagi dokter oleh rumah sakit berupa jaminan perlindungan hukum, legal administratif, kewenangan praktik profesi / asuhan klinis, pengaturan praktik klinis, mutu pelayanan medis, penyediaan sarana dan prasarana pelayanan kesehatan yang bermutu serta menetapkan larangan dan sanksi. Bentuk perlindungan hukum represif bagi dokter oleh rumah sakit adalah penanganan komplain dan klaim, investigasi, penyelesaian, dan pembiayaan kasus sengketa medis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fajar H. Perlindungan hukum terhadap dokter yang telah melaksanakan tugasnya sesuai dengan prosedur menurut Undang-Undang Nomor 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran. *Journal of Law (Jurnal Ilmu Hukum)*. 2021;6(1):427-41.
2. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 44 Tahun 2009 Tentang Rumah Sakit.
3. Suparman R. Perlindungan hukum dan tanggung jawab rumah sakit terhadap dokter dalam sengketa medis. *Syar Hukum: Jurnal Ilmu Hukum*. 2020;17(2):188 - 215.
4. Andrianto W, Achmad DD. Pola pertanggungjawaban rumah sakit dalam penyelesaian sengketa medis di Indonesia. *Jurnal Hukum & Pembangunan*. 2019;49(4):908-22.
5. Sulolipu AB, Handoyo S. Perlindungan hukum terhadap profesi dokter dalam penyelesaian sengketa medis berdasarkan prinsip keadilan. *Jurnal Projudice*. 2019;1(1):60-82.
6. Hadjon PM. Pengantar hukum administrasi Indonesia. Yogyakarta: Gajah Mada University Press; 2015.
7. Koesnindar RE, Santoso B, Irawati I. Perlindungan konsumen terhadap kenaikan tagihan akibat penambahan kecepatan internet yang dilakukan secara sepihak oleh Indihome. *Diponegoro Law Journal*. 2022;11(2):1-11.
8. Rewur E. Perlindungan dan penegakan hukum bagi dokter yang berhadapan dengan hukum. *Lex Crimen*. 2021;10(6):63-72.
9. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 29 Tahun 2004 Tentang Praktik Kedokteran.
10. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 36 Tahun 2009 Tentang Kesehatan.
11. Mangkey MD. Perlindungan hukum terhadap dokter dalam memberikan pelayanan medis. *Lex et Societatis*. 2014;2(8):14-21.
12. Trisnadi S. Perlindungan hukum profesi dokter dalam penyelesaian sengketa medis. *Jurnal Pembaharuan Hukum*. 2017;4(1):24-41.
13. Nasser M. Medical dispute in Indonesia health. London: Springer Reference; 2012.
14. Saptogino SH. Penyelesaian sengketa medis di Indonesia. Sengketa Medis [Internet]. March 14, 2019 [cited 2023 January 5]. Available from: <https://siplawfirm.id/penyelesaian-sengketa-medis-di-indonesia/?lang=id>.
15. Balubun WH, Suroto V, Sumarwanto E. Provisions of Indonesian medical discipline sanctions to protect the rights of patients be reviewed from the principle of the establishment of legislation. *SOEPRA*. 2018;4(2):298-317.

16. Komalawati V, Kurniawan D. Kompetensi dan kewenangan praktik kedokteran: Perspektif hukum di Indonesia. *Jurnal Ilmiah Hukum DE'JURE: Kajian Ilmiah Hukum*. 2018;3(1):147-66.
17. Supriyatin U. Aspek hukum dalam penyelenggaraan praktik kedokteran dihubungkan dengan Undang-Undang Nomor 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran. *Jurnal Ilmiah Galuh Justisi*. 2018;6(1):117-24.
18. Haiti D. Tanggung jawab dokter dalam terjadinya malpraktik medis ditinjau dari hukum administrasi. *Badamai Law Journal*. 2017;2(2):206-23.
19. Mardiani NS. Tanggung jawab hukum rumah sakit Sriwijaya Eye Centre Palembang terhadap proses kredensial tenaga medis. *Aktualita*. 2018;1(2):661-82.
20. Asyhadie Z. Aspek-Aspek hukum kesehatan di Indonesia. Depok: Raja Grafindo Persada; 2017.
21. Nasution BJ. Hukum kesehatan - Pertanggungjawaban dokter. Jakarta: Rineka Cipta; 2005.
22. Soetrisno. Malpraktek : Medis dan mediasi - sebagai alternatif penyelesaian sengketa. Tangerang: Telaga Ilmu Indonesia; 2010.
23. Novianto WT. Penafsiran hukum dalam menentukan unsur-unsur kelalaian malpraktek medik (medical malpractice). *Yustisia Jurnal Hukum*. 2015;4(2):488-503.
24. Purwanti SH, Raharjo S, Murdomo J. Tinjauan yuridis konsekuensi pidana pada pelanggaran informed consent sebagai dasar transaksi terapeutik penyelenggaraan praktek kedokteran. *Kajian Hasil Penelitian Hukum*. 2019;3(2):229-53.
25. Andrianto W, Andaru DDA, Thalia P. Reconstruction of Indonesian government and hospital liability in medico-legal dispute settlement. *Journal of Legal, Ethical and Regulatory Issues*. 2021;24(5):1-11.
26. Setiawan LRD, Asmara MG, Purnomo CE. Hospital Bylaws: Implikasi penerapannya. *Jurnal Ilmiah Hukum DE'JURE: Kajian Ilmiah Hukum*. 2019;4(1):84-109.
27. Widhiantoro DC. Aspek hukum malpraktik kedokteran dalam perundang-undangan di Indonesia. *Lex Privatum*. 2021;IX(9):103-12.
28. Gosal VH, Manampiring AE, Waha C. Perilaku profesional tenaga medis terhadap tanggung jawab etik dan transaksi terapeutik dalam menjalankan kewenangan klinis. *Medical Scope Journal*. 2022;4(1):1-9.
29. Hartati K, Djasri H, Utarini A. Implementasi tata kelola klinis oleh komite medik di rumah sakit umum daerah di provinsi Jawa Tengah. *Jurnal Manajemen Pelayanan Kesehatan*. 2014;17(1):51-9.
30. Maulana A. Implementasi Hospital Bylaws dalam peningkatan mutu pelayanan rumah sakit. *Juristic*. 2021;2(3):236-43.
31. Mulyadi D, Danil E, Chandrawila W, Warman K. Medical negligence dispute settlement in Indonesia. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. 2020;14(4):4229-33.
32. Lim LT, Chen W, Lew TWK, Tan JMS, Chang SK, Lee DZW, et al. Medico-legal dispute resolution: Experience of a tertiary-care hospital in Singapore. *PLoS One*. 2022;17(10):e0276124.

Vaksin Terapeutik yang Menargetkan Onkoprotein E6 dan E7 Pada Kanker Serviks

Maya Savira*

ABSTRACT

Cervical cancer is caused by persistent high-risk type of human papillomavirus (HPV) infection, especially types 16 and 18. The choice of cervical cancer therapy is associated with many side effects, tumor drug resistance, and high costs. A more efficient, safe and effective cervical cancer therapy is needed, such as therapeutic vaccine which targets host factors related to E6 and E7 of HPV oncoprotein. The oncoprotein E6 targets and inhibits p53, whereas E7 inhibits pRb. Therapeutic vaccines can be used to treat cervical cancer in all stage. Currently, this therapeutic vaccine is under investigation in phase I/II/III clinical trials.

Keywords: Cervical cancer, HPV, E6 protein, E7 protein, therapeutic vaccines.

Kanker serviks adalah jenis keganasan pada serviks yang diakibatkan oleh adanya infeksi virus *human papillomavirus* (HPV) tipe *high risk* (HARI-HPV) yang terjadi secara onkogenik persisten.¹ Kanker serviks menjadi permasalahan global dengan kasus yang terus meningkat sekitar 570.000 kasus terdiagnosis dan sebanyak 311.000 kasus kematian terjadi pada tahun 2018.² Menurut *Hari Agency for Research on Cancer* (IARC), pada tahun 2050 diperkirakan sebanyak 3 miliar kasus kanker serviks pada perempuan yang berusia lebih dari 15 tahun.³ Menurut *World health Organization* (WHO), secara global jumlah kasus kanker serviks berada pada peringkat kedua jenis kanker yang paling banyak dialami. Menurut *Hari et al.*, jumlah kanker serviks sebanyak 207 pasien/100.000 populasi.¹

Meskipun ada kemajuan dalam pemahaman bahwa kanker serviks yang berpotensi dapat dicegah, tetapi belum ada perbaikan yang besar dalam kelangsungan hidup pasien dan beban penyakit masih tinggi.⁴ Infeksi persisten HARI HPV bertanggung jawab hingga 99.7% kasus kanker serviks.⁴ Penyebab kanker serviks terbanyak adalah infeksi HPV tipe 16 dan 18.⁵ Pilihan terapi untuk kanker serviks saat ini dikaitkan dengan banyaknya efek samping yang tidak diinginkan, resistensi obat tumor, dan biaya berobat yang relatif mahal

Sehingga diperlukan pendekatan terapi yang lebih hemat, aman dan efektif untuk kanker serviks, yaitu vaksin terapeutik dengan menargetkan faktor host yang bekerja sama dengan onkoprotein HPV terutama E6 dan E7.⁴

KANKER SERVIKS dan *Human papillomavirus* (HPV)

Secara definisi, kanker serviks adalah pertumbuhan sel abnormal pada jaringan epitel serviks yang terletak di leher rahim (serviks) diakibatkan munculnya infeksi persisten dari *human papillomavirus* (HPV) dengan tipe *high risk* (HR-HPV) yang bersifat onkogenik.¹ Kanker serviks menjadi permasalahan global dengan kasus yang terus meningkat sekitar 570.000 pasien terdiagnosis dan 311.000 pasien meninggal pada tahun 2018.² *International Agency for Research on Cancer* (IARC) memprediksi di tahun 2050 terdapat sekitar 3 miliar penderita kanker serviks di seluruh dunia pada perempuan dengan rentang usia mulai dari 15 tahun ke atas.³ Menurut *World health Organization* (WHO), secara global jumlah kasus kanker serviks berada pada peringkat kedua jenis kanker yang paling banyak dialami. Data di Indonesia menunjukkan angka kejadian kasus kanker serviks mencapai 207/100.000 populasi. Prevalensi penyakit HPV cukup tinggi terjadi pada kelompok usia muda, sedangkan untuk kanker serviks lebih sering muncul

* Corresponding author : mayadonel@yahoo.co.id

* KJFD Mikrobiologi, Fakultas kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

pada populasi usia lebih dari 30 tahun.⁵

Kurang lebih sebanyak 90% pasien yang meninggal akibat kanker serviks terjadi di negara yang memiliki penghasilan menengah kebawah. Sebagian besar disebabkan oleh kurangnya pencegahan yang tepat, diagnosis dini, dan skrining yang efektif. Pada tahun 2018, WHO memulai kampanye baru untuk mengurangi insiden tersebut dengan tujuan untuk memberantas kanker serviks. Kampanye ini mencakup tiga langkah utama, yaitu vaksinasi 90% anak perempuan pada usia 15 tahun, penyediaan skrining 70 wanita pada usia 35 dan 45 tahun, dan pengobatan 90% wanita dengan neoplasia serviks.⁶

Kanker serviks disebabkan oleh banyak faktor, salah satu faktor risikonya adalah infeksi HPV. *Human papillomavirus* (HPV) tipe 16 dan tipe 18 merupakan jenis paling banyak menjadi penyebab kanker serviks.⁵ *Human papillomavirus* (HPV) termasuk keluarga *Papillomaviridae*, merupakan virus *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) sirkuler rantai ganda yang berukuran kecil (diameter 55 nm) dan tidak memiliki selubung (*envelope*). Virus HPV terdiri atas 72 capsomer pentamerik 320 protein L1) dan 12 molekul protein L2 dan memiliki kapsid yang berbentuk ikosahedral, kapsid membungkus 1 molekul double stranded- DANN (dsDNA) sirkular. Molekul gen dari HPV berikatan dengan molekul histon. Saat ini, sebanyak 200 jenis HPV yang telah dikarakterisasi, terdapat 30 hingga 40 jenis HPV yang menimbulkan infeksi pada area mukosa dan lapisan epitel saluran anogenital manusia.^{1,6}

Laporan dari 1CO *HPV Information Centre* tahun 2014, menyatakan beberapa tipe HPV penyebab terjadinya kanker serviks dan persentasenya, yaitu: HPV tipe 16 (55,4%), HPV tipe 18 (14,6%), HPV tipe 31 (3,16), HPV tipe 33 (3,9%), HPV tipe 45 (4,8%) dan HPV tipe 52 (34%). Tipe 16, 18, 31 dan 45 merupakan tipe HPV yang paling umum. Berdasarkan tingkat keganasan yang ditimbulkan pada sel host, terdapat 3 kelompok HPV, yaitu:¹

1. *Low risk-HPV* (LR-HPV) seperti HPV tipe 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 dan 81.
2. *Potential High Risk-HPV* (pHR-HPV) seperti HPV tipe 26,53, 66,67, 68, 70, 73 dan 82.
3. *High Risk-HPV* (HR-HPV) seperti HPV tipe 16, 18,31,33, 35,39,45, 51, 52, 56, 58, 59 dan 68

Penyakit kutil kelamin umum atau lesi hiperproliferatif jinak disebabkan oleh jenis virus *Low risk-HPV* (LR-HPV) tipe 6 dan 11, sedangkan penyebab paling sering untuk lesi pra-ganas dan ganas kanker serviks disebabkan oleh infeksi jenis HR-HPV, yaitu HPV tipe 16 dan 18.¹

Struktur genom HPV memiliki ukuran yang kecil yaitu hanya sebesar 8 kb dan genom tersebut menyandikan sebanyak 8 gen. Genom HPV ini menyandikan sebanyak 6 protein non struktural yang berfungsi mengatur replikasi dan proliferasi sel yang diekspresikan di awal (*early gene*) yaitu: protein E1, E2, E4, E5, E6 dan E7, 2 protein struktural lainnya diekspresikan terakhir (*late gene*) yaitu: protein L1 dan protein L2 terkait dengan pembentukan kapsul virus.^{1,5} Tabel 1 menunjukkan peranan dan fungsi *early gene* dan *late gene* HPV.

Tabel 1. Peran dan fungsi *genom* HPV⁵

Gen	Peranan	Fungsi
E1	Mengatur <i>Up-regulation</i> Mempertahankan episomal	Replikasi
E2	Mempertahankan episomal Menekan protein E6 dan E7 Menkode protein Mencegah apoptosis	Replikasi, transkripsi
E4	Menghambat filament sitokertin Memproduksi L2	Replikasi, transkripsi
E5	Mengatur <i>Up-regulates</i> pada siklus sel Memicu aktivasi faktor pertumbuhan melalui stimulus reseptor sel host	Replikasi, transkripsi, transformasi
E6	Up-regulates telomerase <i>Down-regulates</i> protein p53, bak, bax	Replikasi, transformasi

E7	Mengatur <i>Up-regulates</i> pada siklus sel <i>Down-regulates</i> pada P5 Mengatur <i>Up-regulates</i> pada protein p21 dan protein p27	Replikasi, transformasi
L1	Protein mayor kapsid	<i>Viral assembly</i>
L2	Protein minor kapsid	<i>Viral assembly</i>

ONKOGENESIS KANKER SERVIKS

Penanda awal kanker serviks yaitu berupa adanya abnormalitas lesi pada sel epitel di jaringan serviks yang sifatnya tidak invasif dan kemudian mengalami perkembangan kearah kanker, disebut dengan *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN).¹ Terdapat 3 stadium pada CIN, yaitu: CIN fase I, CIN fase II dan CIN fase III. *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN) fase I merupakan lesi yang abnormal pada 1/3 bagian dari jaringan epitel, fase ini terjadi dalam kurun kurang lebih 3 tahun sejak terjadinya paparan awal. Kemudian pada CIN fase II dapat ditemukan abnormalitas lesi yang melingkupi 2/3 dari jaringan epitel serviks, sedangkan pada CIN fase III ditemukannya abnormalitas lesi yang melingkupi seluas lebih dari 2/3 jaringan epitel atau sebagian besar dari jaringan epitel serviks mengalami abnormalitas lesi (*carcinoma in situ*). Kedua stadium tersebut membutuhkan waktu 3 hingga 6 tahun sejak terjadinya infeksi yang pertama kali. Apabila tidak mendapat terapi sejak awal, infeksi HPV dalam rentang waktu 5 hingga 10 tahun dapat menjadi persisten dan dapat berkembang menjadi kanker invasif.¹

Human papillomavirus (HPV) menginfeksi bagian basal dari sel epitel serviks disebabkan oleh karena adanya abrasi atau lesi pada lapisan basal sel epitel. Sel-sel epitel bagian basal mudah terinfeksi karena sel tersebut masih terus berproliferasi dan belum mature. Jika terjadi lesi pada bagian tersebut maka terjadi protein kapsul virus L1 akan mengikat *heparin sulfate proteoglycan* (HSPG) sebagai reseptor primer sehingga menstimulus perubahan konformasi kapsul virus, dan selanjutnya oleh protein furin/proprotein konvertase S/6 (PCS/6) terbuka ujung bagian dari N-terminal protein kapsul L2 terhadap pemecahan yang menyebabkan perlekatan stabil antara virus dengan reseptor sehingga memudahkan virus untuk memasuki kedalam bagian sel keratinosit.^{1,5,7}

Peningkatan maturasi dari sel host akan meningkatkan ekspresi dari genom HPV yang

semakin komplek. Saat masih menginfeksi sel basal yang belum matur, replikasi virus HPV terjadi lambat namun berkembang secara konstan yang mengakibatkan belum adanya perubahan abnormal pada sel. Pada waktu sel epitel host telah matur dan tidak melakukan diferensiasi, mulai diekspresikan replikasi genom HPV yang mengkode onkoprotein yaitu gen E6, E7 dan genom HPV yang mengkode protein struktural yaitu gen L1, L2. Proses tersebut menyebabkan terjadinya perubahan patologis pada sel (immortal sel) dan terjadi banyak pembentukan virion baru sehingga dapat menimbulkan infeksi pada sel epitel normal lainnya.^{1,8}

Pada CIN fase I sistem imun masih mampu mengeliminasi munculnya infeksi dikarenakan abnormalitas sel yang terjadi masih sangat kecil, Namun saat toleransi terjadi maka infeksi HPV terjadi secara persisten. Persistensi tersebut menyebabkan terjadi perluasan pada lesi dan semakin invasif seperti yang terjadi pada CIN fase I dan CIN fase III. Pada CIN fase I, integrasi genom HPV pada sel host belum terjadi sempurna ada beberapa yang tidak mengalami integrasi dalam gen sel host. Pada CIN dengan tingkat yang lebih tinggi. DANN HPV sudah mengalami integrasi sempurna kedalam gen sel host, sehingga menyebabkan terjadinya gangguan atau penghapusan gen pengkode protein E2 yang kemudian mengganggu fungsi protein E2 yang meregulasi transkripsi protein E6 dan E7, sehingga akhirnya terjadi peningkatan ekspresi protein E6 dan E7.^{1,5}

Protein E6 dan protein E7 memiliki peran penting dalam onkogenesis kanker serviks karena memediasi keenam ciri utama kanker, yaitu: proliferasi sel yang tidak terkontrol, angiogenesis, aktivitas telomerase yang tidak terbatas, penghindaran apoptosis, aktivitas penekan pertumbuhan, invasi dan metastasis. E7 merupakan onkogen pertama yang ditemukan. E7 adalah fosfoprotein yang relatif kecil sekitar 100 asam amino dengan 3 daerah yang dilestarikan 1/2 /3 (*conserved region/CR* 1/2 /3). E6 merupakan protein yang relatif lebih besar dengan

terdiri dari 150-160 asam amino yang mengkode protein 18 kDa. E6 dan E7 dapat menghindari penekanan pertumbuhan, sehingga proliferasinya tidak terkendali. E6 menargetkan dan dapat menghambat p53, sedangkan E7 dapat menghambat protein pRb.⁹

Penghambatan p53 yang dimediasi oleh E6 memungkinkan beberapa perubahan seluler yang menyebabkan sel menjadi onkogenik. Perubahan tersebut seperti proliferasi sel yang tidak terkendali dengan menghindari *checkpoint* pada siklus sel. P53 adalah protein penekan tumor yang disebut „*guardian of genom*” karena memutuskan nasib sel selama kondisi stres, yang akan menyebabkan apoptosis. Protein E6 akan membentuk ikatan bersama protein seluler E6-associated protein (E6 AP) kemudian terbentuk kompleks enzim *ubiquitin ligase* untuk mendegradasi p53 siklus sel setelah fase G1, apoptosis sehingga tidak terjadi perbaikan DANN. Protein E6 juga bekerja untuk memicu aktivitas dari enzim telomerase dengan menginduksi protein C-myc sehingga sel menjadi immortal karena telomernya tidak terjadi pemendekan. Penghambatan pRb dan faktor transkripsi seluler yang dimediasi oleh E7 menyebabkan terjadinya transkripsi gen dan menghalangi terjadinya apoptosis. Hal tersebut akan mengakibatkan sel menjadi immortal dan terus berproliferasi tidak terkontrol.^{1,8,9}

Selain E6 dan E7, ternyata E5 memainkan peran penting dalam proses onkogenesis. E5 merupakan protein terkait membran hidrofobik dengan 83 asam amino yang terkait dengan retikulum endoplasma. E5 dapat menginduksi proliferasi seluler yang menyimpang melalui mediasi aktivasi *Ephidermal growth factor receptor* (EGFR), menghambat apoptosis melalui degradasi reseptor Fas dan menghindari sistem imun. Protein E5 HPV berkaitan dengan infeksi persisten oleh HPV. Protein E5 menyebabkan turunnya regulasi pada reseptor sel *natural killer* (NK) sehingga menurunkan aktivitas eliminasi sel kanker.

WAKSIN TERAPEUTIK PADA KANKER SERVIKS

Waksin terapeutik untuk kanker serviks bertujuan untuk membentuk imunitas yang diperantai sel, yaitu dengan menginduksi respon sel T spesifik virus terhadap infeksi HPV. Sebagian besar vaksin terapeutik yang dikembangkan saat ini menargetkan

onkoprotein E6 dan E7.¹⁰ Ekspresi dan aktivitas E6 dan E7 digunakan sebagai pendekatan terapi yang aman dan efektif dalam mengobati kanker serviks.⁹ Berbeda dengan vaksin profilaksis pada kanker Serviks yang menargetkan protein kapsid L1 dan L2. Vaksin terapeutik menargetkan onkoprotein E6 dan E7 yang diekspresikan lebih lama dalam siklus hidup HPV dan mewakili ciri paling signifikan dari semua sel yang terinfeksi HPV. Vaksin terapeutik dapat digunakan untuk mengobati kanker serviks sampai stadium lanjut.¹¹

Waksin terapeutik untuk kanker serviks saat ini sedang diteliti dan dalam uji klinis fase I/II/ III.¹¹ Beberapa contoh vaksin terapeutik yang menargetkan E6 dan E7 untuk CIN 1-3 sedang dalam uji klinis. seperti: vaksin VB10.16, GX-188E, VGX-3100, TA-HPV+DNAE7, ISA101, GTIL001, TG4001 DANVTP-200.¹² Waksin ADXS11-001 (Lm-L10-E7), HPV16- SLP, TA-CIN+GPI-0100, dan INO-3112 yang menargetkan onkoprotein E6/E7 pada HPV 16/18 telah siap digunakan sebagai terapi kanker serviks pada stadium lanjut. Waksin PDS0101 dan ProCervix digunakan khusus untuk infeksi HPV yang persisten dan lesi intraepitel skuamosa derajat rendah. Waksin GX 188E. PNGVI4a-CRTE7 (detoks), PepCan+Candin digunakan untuk CIN dan lesi intraepitel skuamosa derajat tinggi.¹³

Seperti yang dinyatakan oleh WHO, strategi global untuk mempercepat eliminasi kanker serviks, target 90- 70- 90 untuk pencegahan, skrining, dan pengobatan adalah kunci keberhasilan pemberantasan kanker serviks. Waksin HPV preventif bivalen dan kuadrivalen telah mengalami kemajuan signifikan dalam pengembangan dan implementasinya. Namun Waksin pencegahan ini tidak memberikan efek terapeutik tetapi dapat digunakan sebagai adjuvan terapi bedah. Waksin terapeutik DANN merupakan pendekatan yang berpotensi aman dan baru untuk pengobatan kanker serviks. Tinjauan ini bertujuan adalah untuk membahas keefektifan vaksin terapeutik DANN yang ada terhadap kanker serviks yang mengekspresikan HPV 16/18 oncoproteins E6 dan E7 Gagasan vaksin terapeutik DANN adalah menginduksi respons imun adaptif dan memori imunologi melalui Ekspresi antigen tumor dan aktivasi sel penyaji antigen.^{14,15}

Waksin terapeutik DANN saat ini sedang menjalani uji klinis untuk meningkatkan potensinya

sebagai terapi adjuvant, rejimen *prime-boost*, dan pemberian bersama dengan obat lain untuk efek sinergis. Saat ini, meskipun pengobatan penyakit lanjut telah menggunakan kemoradiasi, pasien masih memiliki tingkat kekambuhan yang cukup tinggi dan tingkat keberlangsungan hidup selama 5 tahun yang buruk masing-masing diperkirakan 50% dan 70%. Sebaliknya, vaksin MEDI0457, yang mengandung plasmid VGX-3100 digabungkan dengan plasmid ekspresi IL-12 untuk mempromosikan fungsi sel-T, terindikasi dapat memperbaiki kelangsungan hidup dan bebas perkembangan penyakit pada durasi waktu 12 bulan, yang diperkirakan 88,9% secara keseluruhan. Temuan ini memperkuat hipotesis bahwa vaksin terapeutik DANN dapat secara efektif menginduksi antibodi yang telah ada. Dengan demikian, upaya berkelanjutan untuk meningkatkan kemanjuran vaksin terapeutik DANN dan penerapan vaksin terapeutik ke dalam rejimen pengobatan sebagai terapi tunggal ataupun kombinasi dengan pengobatan konservatif mungkin dapat sangat memperbaiki situasi saat ini.¹⁶

Selain itu, protein E1 dan E2 juga merupakan kandidat vaksin yang menarik untuk vaksin terapeutik yang menargetkan infeksi virus awal, karena diekspresikan tinggi pada saat sebelum integrasi virus genom dengan host. Sehingga masih dibutuhkan penelitian lanjutan terkait onkoprotein tersebut.¹⁰

KESIMPULAN

Vaksin terapeutik untuk kanker serviks bertujuan untuk membentuk imunitas yang diperantai sel, yaitu dengan menginduksi respon sel T spesifik virus terhadap infeksi HPV. Sebagian besar vaksin terapeutik yang dikembangkan saat ini menargetkan onkoprotein E6 dan E7. Protein E6 dan E7 berperan penting dalam onkogenesis kanker serviks karena memediasi keenam ciri utama kanker, yaitu proliferasi sel yang tidak terkontrol, angiogenesis, aktivitas telomerase yang tidak terbatas, penghindaran apoptosis, aktivitas penekanan pertumbuhan, invasi dan metastasis. Vaksin terapeutik untuk kanker serviks saat ini sedang diteliti dan dalam uji klinis fase I/II/III.¹¹

DAFTAR PUSTAKA

1. Evriati PR, Yasmon A. Patogenesis human papillomavirus (HPV) pada kanker serviks. *jurnal biotek medisiana Indonesia*. 2019; 8(1).p.23-32. Available from : <http://ejournal2.litbang.kemkes.go.id/index.php/jbmi/article/view/2580>
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, and Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin*. 2018; 68.p.394-424. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21492>
3. Marlina M, Aldi Y, Putra AE, Sopiani DS, Hari DG, Arfiandi A, et al. Identification of the type of human papillomavirus (HPV) in patients with cervical cancer. *Jurnal Sains Farmasi& Klinis*. 2016; 3(1).p.54-63. Available from : <https://media.neliti.com/media/publications/128449-ID-none.pdf>
4. Burmeister CA, Khan SF, Schafer G, Mbatani N, Adams T, Moodley J, et al. Cervical Cancer Therapies: Current Challenges and Future Perspectives. *ELSEVIER* 2022;13.p.1-14. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666679022000040?via%3Dihub>
5. Gultom DA. Patogenitas human papillomavirus (HPV) dalam onkogenesis kanker serviks dan pengembangan vaksin pencegahannya. 2021; 8(2).p.2579-7557. Available from: <http://ejournal.uki.ac.id/index.php/prolife/article/download/3206/1987/>
6. Shirng J, Daniel F, Murray MW, Iden M, Zimmermann MT, and Flister MJ. Genetic variations in human papillomavirus and cervical cancer outcomes. *Int. J. Cancer*. 2019; 144(9): p.2206-2214. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.32038>
7. 1.7. Nicole SLYT, Yoshiaki I, and Sudhakar J. High-risk human papillomaviral oncogenes E6 and E7 target key cellular pathways to achieve oncogenesis. *Int. J. Mol. Sci*. 2018; 19(6),1706. p. 1-27. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/6/1706>

8. McBride AA, Warburton A. The role of integration in oncogenic progression of HPV-associated cancers. *PLOS Pathogens*. 2017; p.1-7. Available from: <https://journals.plos.org/plospathogens/article/file?id=10.1371/journal.ppat.1006211&type=printable>
9. Pal A, Kundu R. Human Papillomavirus E6 dan E7: The cervical cancer hallmarks and target for therapy. *Frontiers in Microbiology*. 2020; 10(3116).p.1-15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32038557/>
10. Garbuglia AR, Lapa D, Sias C, Capobianchi MR, and Porto PD. The use of both therapeutic and prophylactic vaccine in the therapy of papillomavirus disease. *Frontiers in immunology*. 2020; 11(188): 1-14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32133000/>
11. Chabeda A, Yanez RJR, Lamprecht R, Meyers AE, Rybicki EP and Hitzeroth II. Therapeutic vaccines for high risk HPV-associated diseases. *Papillomavirus Res*.2018; 5: 46-58. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7942755/pdf/main.pdf>
12. Boilesen DR, Nielsen KN, Holst PJ. Novel antigenic targets of HPV therapeutic vaccines. *Vaccines Journal*. 2021; 9.1262: p.1-22. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8621534/pdf/vaccines-09-01262.pdf>
13. Yang A, Jeang J, Cheng K, Cheng T, Yang B, Wu TC, et al. Current state in the development of candidate therapeutic HPV vaccines. *Expert Rev. Expert Review of Vaccines*. 2016: 15(8). Available from : <https://www.tandfonline.com/doi/10.1586/14760584.2016.1157477?scroll=top&needAccess=true&role=tab>
14. Hung CF, Ma B, Monie A, Tsen SW, and Wu TC. Therapeutic human papillomavirus vaccines: Current clinical trials and future directions *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2008; 8(4): 421-39. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/s/10.1517/14712598.8.4.421?journalCode=iebt20>
15. Hasan Y, Furtado L, Tergas A, Lec N, Brooks R, McCall A, et al. A Phase 1 trial assessing the safety and tolerability of a therapeutic DNA vaccination against HPV I6 and HPV18 E6/E7 oncogenes after chemoradiation for cervical cancer. *Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys*. 2020; 107(3): 487-98. Available from: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(20\)30257-1/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(20)30257-1/fulltext)
16. Akhatova A, Chan CK, Azizan A, and Aimagambetova G. The efficacy of therapeutic DNA vaccines expressing the human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins for treatment of cervica cancer systematic review. *Vaccines Journal*. 2022; 10(53): 1-12. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/10/1/53>

Tinjauan Pustaka

Pengaruh Monosodium Glutamat Terhadap Fertilitas Pria

Ika Inda Bani^{1*}, Zulkarnain², Gholib³

ABSTRACT

The current modern era causes lifestyle changes, especially in urban communities, in terms of daily consumption patterns that tend to be accustomed to consuming fast food that contains many additional compounds. A compound commonly known as a food flavoring additive is monosodium glutamate (MSG), a sodium salt that is naturally produced from L-glutamic acid. Apart from its role in enhancing the taste of food, several studies have shown that MSG has toxic effects on human and animal tissues including the reproductive system which may cause infertility. Glutamate in MSG has a direct reaction effect at the cellular level, one of which forms free radicals and causes oxidative stress. The increase in free radicals in the body can cause damage to the organs of the body including the testes. Damage caused by MSG can also occur centrally in the hypothalamus so that it interferes with the hormonal and endocrine reproductive systems. Damage to pituitary cells will inhibit the production of *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH), resulting in a decrease in gonadotropin levels, either *luteinizing hormone* (LH) or *follicle stimulating hormone* (FSH) produced by the pituitary gland. This article aims to discuss in detail how MSG affects male fertility.

Keywords: glutamate, infertility, monosodium, male, oxidative stress, spermatozoa.

Perkembangan teknologi dan informasi di era modern saat ini menyebabkan perubahan gaya hidup terutama pada masyarakat perkotaan.¹ Hal ini juga mempengaruhi pola konsumsi sehari-hari masyarakat perkotaan yang cenderung terbiasa mengonsumsi makanan komersial cepat saji yang mengandung sedikit nilai gizi serta beberapa senyawa tambahan.² Senyawa tambahan yang banyak digunakan ialah monosodium glutamat (MSG) yang banyak dijual bebas dan terus meningkat penggunaan setiap tahunnya.³

Pada umumnya masyarakat hanya mengetahui efek toksik MSG mempengaruhi jaringan tubuh seperti terjadinya kanker, banyak yang belum mengetahui efek MSG terhadap fertilitas pria. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa

MSG memiliki efek toksik pada jaringan manusia dan hewan termasuk sistem reproduksi yang menyebabkan infertilitas.⁴ Tinjauan pustaka ini akan mengemukakan bagaimana proses kerusakan akibat MSG terhadap fertilitas pria yang menyebabkan terjadinya penurunan kadar FSH, kerusakan sel spermatozoa dan organ testis baik yang mempengaruhi secara sentral maupun secara langsung.

Pengaruh MSG Terhadap Fertilitas Pria

Prevalensi pasangan yang mengalami infertilitas di dunia berkisar antara 12-15%, dalam 2 dekade ini prevalensi semakin meningkat, sedangkan di Indonesia berkisar 10-15% dari 39,8 juta jumlah pasangan usia subur (PUS).⁵ Salah satu etiologi infertilitas pada pria yang paling utama, sekitar 30-80% adalah stress oksidatif yang disebabkan oleh meningkatnya *reactive oxygen spesies* (ROS) dan lipid peroksidase yang didapat dari lingkungan termasuk pola konsumsi makanan yang mengandung

* Corresponding author : ikaindabani@yahoo.com

¹ Program Studi Magister Biomedis Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh, Indonesia.

² Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh, Indonesia.

³ Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh, Indonesia.

MSG.⁶

Stres oksidatif pada organ testis dapat mengakibatkan kerusakan sel spermatozoa.⁷ Stres oksidatif yang diinduksi MSG dapat menyebabkan kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA) oksidatif dan peroksidasi membran sel, yang mengakibatkan morfologi yang abnormal hingga kematian sel spermatozoa.^{8,9} Pembentukan lipid peroksidase yang terus menerus dan berlebihan dapat merusak DNA mitokondria yang berkontribusi terhadap penurunan motilitas spermatozoa.^{9,10} Penurunan motilitas menyebabkan kegagalan spermatozoa melakukan penetrasi ke sel ovum, sehingga dapat menyebabkan infertilitas.¹¹

Kerusakan akibat MSG dapat juga terjadi secara sentral pada hipotalamus sehingga mengganggu sistem reproduksi dan endokrin. Kerusakan pada sel-sel hipofisis akan menghambat produksi *gonadotropin releasing hormone* (GnRH), akibatnya terjadi penurunan kadar gonadotropin baik *luteinizing hormone* (LH) atau *follicle stimulating hormone* (FSH) yang diproduksi oleh hipofisis.¹² Kadar FSH yang menurun akan menyebabkan proses spermatogenesis menurun sehingga menyebabkan jumlah spermatozoa juga menurun, sedangkan kadar LH yang menurun akan mengganggu sekresi testosterone.¹³ Penurunan ini akan menyebabkan menurunnya aktivitas sel Leydig dan sel sertoli di testis sehingga jumlah sel Leydig dan sel sertoli menjadi lebih sedikit dan diameter inti sel menjadi lebih kecil yang menyebabkan testis atrofi sehingga berat testis ikut berkurang.¹²

Pengaruh MSG Secara Sentral Terhadap Fertilitas

Meskipun *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat menyatakan bahwa MSG adalah zat yang aman, beberapa penelitian pada hewan telah menunjukkan efek negatif setelah konsumsi MSG secara kronis. Efek samping ini telah ditunjukkan pada organ yang berbeda seperti timus, otak, pankreas, testis, hati dan ginjal, dan telah dikaitkan dengan beberapa penyakit termasuk obesitas, hipertensi, sakit kepala, eksaserbasi asma, efek neurotoksik dan efek merugikan pada organ reproduksi.¹⁴ Sejumlah penelitian menyebutkan bahwa konsumsi MSG dapat mempengaruhi kesuburan pria seperti perubahan neurotoksik

yang menginduksi melalui reseptor-reseptor yang menyebabkan terjadinya kerusakan otak dan gangguan endokrin, penurunan pertumbuhan tubuh, obesitas dan hipogonadisme.¹⁵

Glutamat memiliki beberapa reseptor didalam tubuh manusia. Sistem saraf manusia memiliki dua jenis reseptor utama Glutamat yaitu ionik (Iglu) dan metabotropik (mGlu):

1. Reseptor Iontropik (IgluR)

Reseptor IgluR bertindak sebagai saluran ion glutamat yang mengatur respon secara cepat pada saat aktivasi atau disebut juga suatu aktivasi reseptor secara langsung digabungkan ke saluran ion membran. Reseptor ionotropik itu sendiri diklasifikasikan menjadi 3 sub tipe yaitu *N methyl D aspartate* (NMDA), *alpha amino 3 hydroxyl 5 methyl 4 isoxazole propionic acid* (AMPA) dan *kainate* (Ka) reseptor. Saluran membran yang terkait dengan reseptor menunjukkan sifat farmakologis dan sifat elektrofisiologi bervariasi, termasuk selektivitas ionik saluran natrium (Na), kalium (K) dan kalsium (Ca²⁺). Reseptor ionik ini juga memainkan peranan penting dalam penghantaran sinyal neurotransmitter eksitatorik. Eksitasi yang berlebihan dari reseptor NMDA oleh glutamat menyebabkan pembukaan kanal Ca²⁺ ke dalam neuron sehingga konsentrasinya melewati ambang batas.¹⁶

2. Reseptor metabotropik (mGluR)

Reseptor mGluR merupakan reseptor G-protein-coupled modulasi transduksi sinyal kaskade atau disebut juga aktivasi reseptor digabungkan ke kaskade biokimia intraseluler yang mungkin akhirnya menyebabkan membuka atau penutupan saluran ion membran. Reseptor metabotropik berhubungan dengan protein G dan mengaktifasi metabolisme intraseluler, serta memainkan peranan penting dalam mengatur arus Ca²⁺ yang disebabkan aktivasi NMDA. Reseptor mGlu dibagi menjadi 3 subfamili yaitu kelompok I (mGlu1 dan mGlu5), kelompok II (mGlu2 dan mGlu3), dan kelompok III (mGlu4, mGlu6, mGlu7, dan mGlu8). Dalam CNS (central nervous sistem), aktivasi mGluR reseptor dari kelompok I merangsang hidrolisis phosphoinositide dengan formasi berikutnya inositol 1,4,5-trifosfat dan diasilgliserol, sedangkan reseptor

dari kelompok II dan III menginduksi penurunan pada intraseluler tingkat cAMP pada saat aktivasi.¹⁶

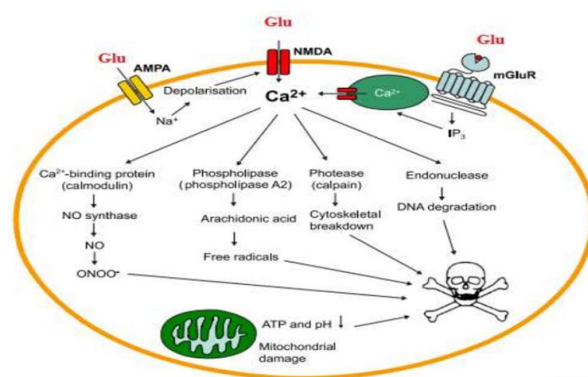
Kedua reseptor bergabung dengan Glu dan menyebabkan depolarisasi membran pascasinaps. Efek neurotoksik dari Glu yang berlebihan dapat merusak badan sel saraf tetapi tidak berpengaruh signifikan pada serabut saraf. Mekanisme utama neurotoksisitas yang diinduksi oleh Glu adalah sebagai berikut: Glu bekerja pada reseptor *alpha amino 3 hydroxyl 5 methyl 4 isoxazole propionic acid* (AMPA) dan *kainate* (KA) pada membran sel, yang meningkatkan permeabilitas Na^+ . Masuknya ion Na^+ mengubah potensial membran, sejumlah besar perbedaan potensial aliran Ion Cl^- masuk, dan sejumlah besar aliran air masuk yang menyebabkan terjadinya pembengkakan neuron akut; Glu dapat bekerja pada reseptor *N methyl D aspartate* (NMDA) pada membran sel dan meningkatkan permeabilitas ion Ca^{2+} . Ion Ca^{2+} masuk dan meningkatkan produksi inositol triphosphate di intraseluler pada reseptor metabolit, yang menstimulasi pelepasan Ion Ca^{2+} pada retikulum endoplasma, mengaktifkan fosfatase dan protease sehingga menyebabkan kerusakan sel, serangkaian reaksi biokimia, dan akhirnya menyebabkan nekrosis neuron secara perlahan.^{17,18} Salah satu hasil dari reaksi kimia di neuron adalah asam arachidonat. Asam arachidonat kemudian bereaksi dengan 2 enzim yang berbeda, melepaskan radikal bebas seperti radikal hidroksil yang dapat membunuh sel-sel otak. Reaktif oksigen spesies bisa dibagi menjadi dua kelas, yaitu *oxygen-centered radicals* dan *oxygen-centered non-radicals*.¹⁹

Adapun yang termasuk *oxygen-centered radicals* diantaranya anion superoksida (O_2^-), radikal hidroksil (OH^-), nitrogen dioksida (NO_2) dan peroksinitrit (ONOO^-). Di antara senyawa-senyawa oksigen reaktif, radikal hidroksil (OH^-) merupakan senyawa yang paling berbahaya karena mempunyai tingkat reaktivitas sangat tinggi. Radikal hidroksil dapat merusak tiga jenis senyawa yang penting untuk mempertahankan integritas sel yaitu asam lemak tak jenuh yang merupakan komponen penting fosfolipid penyusun membran sel, DNA, yang merupakan piranti genetik dari sel, protein, yang memegang berbagai peran penting seperti enzim, reseptor, antibodi, pembentuk matriks, dan sitoskeleton.¹⁹ Bila kadar glutamat menjadi berlebih, Ca^{2+} channel akan tetap terbuka sehingga reaksi kimia yang terjadi

juga akan semakin meningkat yang menjadi awal kerusakan sel tersebut dan sel-sel yang berdekatan yang memiliki reseptor glutamat.¹⁶

Neuron GnRH kebanyakan tersebar di median eminensia hipotalamus dan area preoptik medial. GnRH sangat penting untuk perkembangan sistem reproduksi mamalia. GnRH dapat meningkatkan perkembangan gonad dengan merangsang pelepasan FSH dan LH di kelenjar pituitary yang disebut aksis hipotalamus-hipofisis-testis. Penurunan berat organ reproduksi merupakan indikator toksisitas reproduksi dan dapat menunjukkan atrofi dan degenerasi jaringan. Berat testis tergantung pada kualitas sel spermatogenik yang berdiferensiasi pada proses spermatogenesis, sehingga penurunan berat testis mungkin disebabkan oleh penurunan kepadatan sel germinal dan sel sperma matang.¹⁴

Selain itu, MSG yang berlebihan dapat memperburuk apoptosis sel testis. Glutamat adalah produk akhir dari metabolisme MSG. Kadar glutamat siklik yang tinggi akan mempengaruhi siklus asam trikarboksilat (TCA) dan akhirnya meningkatkan aktivitas ketoglutarat dehidrogenase. Produksi spesies oksigen reaktif dan peningkatan stres oksidatif akan menghasilkan apoptosis sel. Selain itu, reseptor glutamat banyak diekspresikan pada testis tikus dan manusia atau spermatozoa manusia.¹⁷ Aktivasi reseptor mGlu5 dapat menghasilkan gelombang Ca^{2+} dalam sel, sehingga mengaktifkan banyak respons yang memainkan peran mendasar dalam persistensi, diferensiasi, dan pertumbuhan sel. MSG yang berlebihan akan menyebabkan aktivasi parah reseptor glutamat.²⁰



Gambar 1. Proses toksisitas Glutamat secara sentral di otak yang dimediasi reseptor AMPA dan NMDA.²⁷

Glu berlebihan menyebabkan kerusakan luas pada sebagian besar wilayah otak tertentu. MSG menyebabkan kerusakan pada sistem nodular Arc-ME dopaminergik dan kolinergik di hipotalamus, yang menyebabkan timbulnya “sindrom defisiensi endokrin.” Dengan mekanisme terjadinya gangguan sinyal kaskade hipotalamus yang dimediasi oleh leptin yang menyebabkan keseimbangan energi dihancurkan, terjadi retardasi pertumbuhan individu, obesitas, gangguan fisiologis jaringan adiposa, hipogonadisme.²⁰ Perdarahan testis dan perubahan produksi dan morfologi sperma adalah perubahan yang paling banyak dilaporkan pada kasus infertilitas pria setelah pemberian MSG.⁹

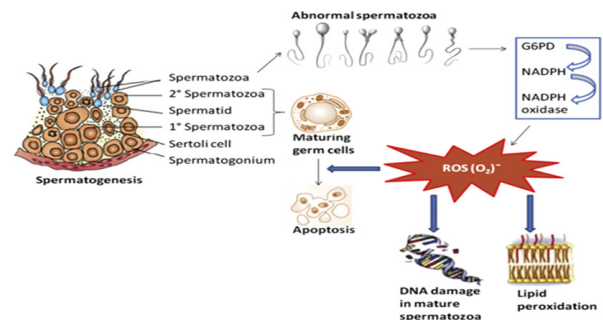
Pengaruh MSG Secara Langsung Terhadap Sel Spermatozoa

Infertilitas pada pria disebabkan oleh beberapa hal seperti kualitas spermatozoa yang rendah, azoospermia dan hubungan seksual yang salah. Cairan mani atau semen berperan penting dalam kejadian infertilitas, hal ini dapat dinilai dari konsentrasi, motilitas, morfologi serta aglutinasi spermatozoa. Kualitas spermatozoa yang buruk dipengaruhi oleh beberapa faktor baik internal maupun eksternal. Faktor internal seperti usia, berat badan, hormon, genetik, kelainan urogenital baik bawaan maupun yang didapat, kelainan endokrin dan imunologi. Faktor eksternal makanan, suhu, pekerjaan dan gaya hidup.²¹

Selain karena menurunnya produksi hormon FSH seperti yang dijelaskan oleh mekanisme sentral diatas, kerusakan akibat radikal bebas dapat terjadi langsung. Sel sperma menghasilkan ROS melalui dua cara, yaitu dihasilkan oleh sistem oksidasi NADPH dan melalui mitokondria. Sel sperma kaya akan mitokondria karena sel sperma membutuhkan energi yang konstan untuk motilitasnya. Dalam jumlah fisiologis ROS pada sel sperma ini penting untuk proses pematangan sperma, hiperaktivasi, kapasitas, reaksi akrosom dan fusi kedalam oosit (pembuahan).^{22,23}

Apabila produksi ROS melebihi ambang batas akan menyebabkan stres oksidatif yang menyebabkan terjadinya lipid peroksidase, kerusakan DNA (DNA fragmentasi), dan apoptosis sel sperma sehingga terjadi gangguan infertilitas. Spermatozoa yang berhenti atau terhambat berkembang pada proses

spermatogenesis akibat berkurangnya produksi FSH dari sentral sitoplasma yang rusak dalam jumlah yang banyak. Sisa residu sitoplasma ini dapat mengaktifkan NADPH yang merupakan sumber electron untuk produksi ROS secara berlebihan, sehingga produksi ROS meningkat dan terjadilah stres oksidatif.^{22,23}



Gambar 2. Mekanisme kerusakan spermatozoa yang diinduksi ROS²⁸

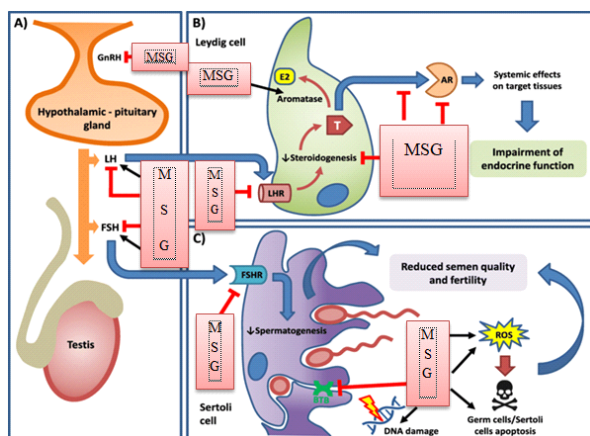
Makanan yang tidak sehat, seperti makanan yang banyak mengandung MSG dan dikonsumsi terus menerus, dapat meningkatkan kadar radikal bebas dalam tubuh sehingga berdampak buruk pada kualitas spermatozoa. Konsumsi MSG yang berlebihan dapat meningkatkan kadar radikal bebas yang dapat menyebabkan stres oksidatif pada testis yang mengakibatkan kerusakan sel spermatozoa.⁷ Sel spermatozoa sangat rentan terhadap stres oksidatif karena sistem perbaikan sel pada sperma tidak memadai. Kandungan sitoplasma pada sel sperma sangat sedikit sehingga pertahanan antioksidan pada sperma tidak mencukupi ketika terjadinya stres oksidatif. Membran sel sperma mengandung asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) yang sangat rentan terhadap lipid peroksidase.²² Pembentukan lipid peroksidase yang terus menerus dan berlebihan dapat merusak DNA mitokondria yang berkontribusi terhadap perubahan motilitas spermatozoa. Apabila terjadi lipid peroksidase, 60% asam lemak tak jenuh ganda akan hilang yang menyebabkan permeabilitas membran sperma terganggu dan ATP sel sperma menjadi habis sehingga mengganggu pergerakan flagel sperma (motilitas).²³ MSG dapat menginduksi stres oksidatif melalui produksi radikal oksigen dan hidrogen peroksida, sehingga terjadi kerusakan DNA oksidatif dan peroksidasi membran sel sperma, hal ini akan mengakibatkan morfologi abnormal hingga kematian pada sel sperma.⁹ Penurunan motilitas

spermatozoa menyebabkan kegagalan penetrasi ke sel ovum, sehingga berkontribusi pada infertilitas.¹⁰

Pengaruh MSG Terhadap Sel Sertoli Pada Organ Testis

Glutamat aditif didalam darah yang dibawa keseluruhan tubuh termasuk otak dan organ testis. Stres oksidatif yang ditimbulkan oleh MSG dapat mengganggu kerja reseptor androgen (AR) yaitu reseptor FSH (FSHR) yang terdapat pada sel sertoli dan reseptor LH (LHR) yang terdapat pada sel leydig, sehingga fungsi dari kedua reseptor tersebut menurun. Kerusakan sel sertoli pada organ testis dapat terjadi secara langsung maupun secara sentral. Mekanisme kerusakan yang terjadi didalam sel sertoli secara langsung oleh MSG dapat menimbulkan stres oksidatif dan menimbulkan kerusakan pada membran sel sertoli sehingga dapat mengganggu reseptor FSHR yang terdapat pada membrane sel tersebut. Reseptor FSH yang menurun fungsinya secara langsung akan menghambat input FSH kedalam sel sertoli.^{24,25}

Konsentrasi FSH yang menurun kemudian akan menghambat pensinyalan untuk proses mitosis didalam sel sertoli yang akan menyebabkan proses spermatogoniogenesis terhambat. Penurunan konsentrasi FSH didalam sel sertoli juga menurunkan pensinyalan terhadap efek anti-apoptosis dan internalisasi FSHR yang dimediasi arrestin, hal ini akan menyebabkan proses apoptosis didalam sel sertoli meningkat sehingga terjadi kerusakan hingga kematian sel sertoli secara langsung yang dapat mengakibatkan organ testis menjadi atrofi.^{24,25}



Gambar 3. Mekanisme kerusakan sel leydig dan sel sertoli yang diinduksi ROS²⁹

Kerusakan sel sertoli secara sentral dimulai dari rusaknya sel-sel hipofisis di hypothalamus yang dimediasi reseptor AMDA dan NMDA di otak yang akan menghambat produksi GnRH, sehingga terjadi penurunan kadar gonadotropin baik LH atau FSH.^{12,26} Hormon FSH berperan dalam proses spermatogenesis dengan cara menstimulasi sel sertoli, sehingga jika kadarnya menurun akan menyebabkan proses spermatogenesis menurun, akibatnya jumlah spermatozoa menurun. Hormon LH berperan dalam sekresi testosterone atau steroidogenesis, sehingga jika kadar LH menurun akan mengganggu sekresi testosterone.¹³ Penurunan sekresi testosterone dan spermatogenesis ini akan menyebabkan menurunnya aktivitas sel Leydig dan sel sertoli di testis, sehingga jumlah sel Leydig dan sel sertoli menjadi lebih sedikit dan diameter inti sel menjadi lebih kecil yang menyebabkan testis menjadi atrofi.¹²

KESIMPULAN

Konsumsi MSG dalam waktu yang lama dan/ atau dosis yang melebihi dosis 150 mg/kg BB/hari akan meningkatkan ROS dan lipid peroksidase yang menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan ditingkat seluler, hal ini kemudian menyebabkan kerusakan organ termasuk organ reproduksi pria. Mekanisme kerusakan MSG secara langsung pada sel spermatozoa dan sel sertoli dan sel leydig pada testis hampir sama dengan mekanisme kerusakan pada sel otak. Kerusakan yang ditimbulkan MSG pada sel sertoli yang kaya akan reseptor FSHR akan mengakibatkan terhambatnya hormon FSH yang masuk ke sel sertoli, sehingga aktivitas didalam sel menjadi terganggu. Sedangkan pada sel spermatozoa yang terpapar stres oksidatif dapat menyebabkan terjadinya kerusakan DNA spermatozoa (DNA fragmentasi) dan menurunnya motilitas spermatozoa sehingga spermatozoa kehilangan kemampuannya dalam membuahi ovum.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hernández Bautista RJ, Mahmoud AM, Königsberg M, López Díaz Guerrero NE. Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. Biomed Pharmacother 2019;

- 111: 503–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.108>
2. Kurtanty D, Faqih DM, Upa NP. Review Monosodium glutamat how to understand it properly?. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2019; 53: 1–87.
3. Mondal M, Sarkar K, Nath PP, Paul G. Monosodium glutamate suppresses the female reproductive function by impairing the functions of ovary and uterus in rat. *Environ Toxicol*. 2018;33(2):198–208.
4. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: A systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*. 2012;9(12):1–12.
5. Bennett LR, Wiweko B, Bell L, Shafira N, Pangestu M, Adayana IBP, et al. Reproductive knowledge and patient education needs among Indonesian women infertility patients attending three fertility clinics. *Patient Educ Couns* [Internet]. 2015;98(3):364–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2014.11.016>.
6. Agarwal A, Qiu E, Sharma R. Laboratory assessment of oxidative stress in semen. *Arab J Urol* [Internet]. 2018;16(1):77–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aju.2017.11.008>.
7. Sukmaningsih A, Ayu I gusti, Ermayanti, Wiratmini ngurah intan, Sudat N. Gangguan Spermatogenesis setelah pemberian Monosodium glutamat pada mencit (*Mus musculus L*) The disturbance on spermatogenesis after administration of Monosodium glutamate on mice (*Mus musculus L*). *J Biol*. 2011; 15(2):49–52.
8. Sari RM, Rita RS, Anas E. Pengaruh pemberian isolat katekin gambir (*Uncaria gambir* Roxb) terhadap kadar hormon testosteron dan jumlah spermatozoa tikus *Rattus Novergicus* jantan hiperglikemia. *J Kesehat Andalas*. 2018;7(Supplement 3):6.
9. Kianifard D, Saiah GV, Rezaee F. Study of the protective effects of quince (*Cydonia Oblonga*) leaf extract on fertility alterations and gonadal dysfunction induced by monosodium glutamate in adult male wistar rats. *Rom J Diabetes, Nutr Metab Dis*. 2015;22(4):375–84.
10. Tobaben S, Grohm J, Seiler A, Conrad M, Plesnila N, Culmsee C. Bid-mediated mitochondrial damage is a key mechanism in glutamate-induced oxidative stress and AIF-dependent cell death in immortalized HT-22 hippocampal neurons. *Cell Death Differ* [Internet]. 2011;18(2):282–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/cdd.2010.92>.
11. Niederberger C. Male infertility. *J Urol*. 2010;184(5):2085–8.
12. Safitri U. Pengaruh Monosodium glutamat (MSG) terhadap penurunan fungsi keseimbangan tunuh tikus putih jantan (*Rattus novergicus* strain Wistar). Vol. 15. Universitas Muhammadiyah Malang; 2016.
13. Edward Z. Pengaruh pemberian Monosodium glutamat (MSG) pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) terhadap FSH dan LH. *Maj Kedokt Andalas*. 2015;34(2):160.
14. Ugur Calis I, Turgut Cosan D, Saydam F, Kerem Kolac U, Soyocak A, Kurt H, et al. The effects of monosodium glutamate and tannic acid on adult rats. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18(10).
15. Onakewhor JUE, Oforofuo IAO, Singh S P. Chronic administration of Monosodium glutamate induces Oligozoospermia and glycogen accumulation in Wister rat testes [Internet]. *Africa J. Reprod Health*. Benin, Nigeria; 1998; 2: p. 190–7. Available from: <https://www.ajrh.info/index.php/ajrh/article/view/1048>.
16. Foran E, Trotti D. Glutamate transporters and the excitotoxic path to motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Antioxidants Redox Signal*. 2009;11(7):1587–602.
17. Wang CX, Zhang Y, Li QF, Sun HL, Chong HL, Jiang JX, et al. The reproductive toxicity of monosodium glutamate by damaging gnRH neurons cannot be relieved spontaneously over time. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:3499–508.
18. Skerry TM, Genever PG. Glutamate signalling in non-neuronal tissues. *Trends Pharmacol Sci*. 2001;22(4):174–81.

19. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine (5th edn). 5th ed. Oxford University Press; 2015.
20. Fernstrom JD. Monosodium glutamate in the diet does not raise brain glutamate concentrations or disrupt brain functions. *Ann Nutr Metab*. 2018;73(Suppl 5):43–52.
21. Hajihasani MM, Soheili V, Zirak MR, Sahebkar A, Shakeri A. Natural products as safeguards against monosodium glutamate-induced toxicity. *Iran J Basic Med Sci*. 2020;23(4):416–30.
22. Dutta S, Majzoub A, Agarwal A. Oxidative stress and sperm function: A systematic review on evaluation and management. *Arab J Urol [Internet]*. 2019;17(2):87–97. Available from: <https://doi.org/10.1080/2090598X.2019.1599624>.
23. Dutta S, Sengupta P, Slama P, Roychoudhury S. Oxidative stress, testicular inflammatory pathways, and male reproduction. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):1–20.
24. Santi D, Crépieux P, Reiter E, Spaggiari G, Brigante G, Casarini L, et al. Follicle-stimulating hormone (FSH) action on spermatogenesis: A focus on physiological and therapeutic roles. *J Clin Med*. 2020;9(4).
25. Casarini L, Crépieux P, Reiter E, Lazzaretti C, Paradiso E, Rochira V, et al. FSH for the treatment of male infertility. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):1–20.
26. Noor SM, Dharmayanti I, Wahyuwardani S, Muharsini S, Cahyaningsih T, Widianingrum Y, et al. Penanganan rodensia dalam penelitian sesuai kaidah kesejahteraan hewan. Revisi. Noor SM, Wahyuwardani S, Bakrie B, Wasito, Praharani L, Sri Nurhayati I, editors. Jakarta: IAARD Press; 2021.
27. Baskys A, Blaabjerg M. Understanding regulation of nerve cell death by mGluRs as a method for development of successful neuroprotective strategies. *J Neurol Sci*. 2005;229-230:201-209. doi:10.1016/j.jns.2004.11.028
28. Toor JS, Sikka SC. Human Spermatozoa and Interactions with Oxidative Stress. Vol 2. Elsevier Inc.; 2018. doi:10.1016/B978-0-12-812501-4.00006-7.
29. Rashtian J, Chavkin DE, Merhi Z. Water and soil pollution as determinant of water and food quality/contamination and its impact on female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):1-14. doi:10.1186/s12958-018-0448-5.

Faktor - faktor yang mempengaruhi kunjungan ibu balita ke Posyandu Desa Melayu Besar Kabupaten Rokan Hilir

Yusdiana^{1*}, Armoni Suci Dewi¹, Fathiya Azka Putri², Ria Permata Sari²

ABSTRACT

Integrated Healthcare Center (Posyandu) provides access to the community for basic health access, especially for children under five. Indonesian Ministry of Health targeting children under five visit coverage at Posyandu by 90%. Children under five visit coverage to Posyandu at Tanah Putih Tj. Melawan public health center in 2019 only 37.2% of children under five visit coverage at Posyandu Melayu Besar by 42.8%. It is far from the expected target. The objective of this study is to determine factors influencing mother visitation to posyandu Melayu Besar, Rokan Hilir district. Fifty five mothers who have children between 1 – 5 years old were included in this study with accidental sampling. This observational study using a cross-sectional design. This study was conducted from August – October 2022. Collecting data using questionnaire and registration book for posyandu for visitation data. We analyze with univariate for distribution frequencies and bivariate using chi-square for relations. Most of the mothers who bring their children to posyandu are not working and high school graduates, with distance from home to posyandu not being a significant variable. Knowledge level about posyandu mostly in the “good” category by 60%. Number of children under five visit in the “routine” category by 61.8%. There is a correlation with mother visitation. Chi-Square (X^2) analysis earned p-value = 0,004 compare to $\alpha = 5\%$ mean $p < 0,05$. In conclusion, there is a correlation between the mother’s knowledge with number of children under five visitation to posyandu.

Keywords: Knowledge, Mother, Posyandu, Visitation

Posyandu merupakan salah satu bentuk upaya kesehatan berbasis masyarakat (UKBM) yang dikelola dan diselenggarakan dari, oleh dan untuk masyarakat itu sendiri. Kegiatan posyandu biasanya dilakukan satu kali dalam sebulan oleh kader bersama masyarakat.^{1,2} Kegiatan pemantauan berat badan anak yang dilakukan di posyandu merupakan salah satu upaya perbaikan program gizi yang menitikberatkan pada upaya pencegahan dan peningkatan keadaan gizi anak.

Penimbangan setiap bulan akan terlihat apakah anak tumbuh normal sesuai dengan usianya atau tidak dan sebagai upaya deteksi dini jika terdapat

gangguan pertumbuhan.^{3,4} Kunjungan balita ke posyandu yang paling baik adalah teratur setiap bulan atau 12 kali per tahun. Keteraturan ibu dalam mengunjungi posyandu dan menimbang balitanya sangat bermanfaat sebagai monitoring status gizi balita serta deteksi dini terhadap status kesehatan balita sehingga dapat segera ditentukan intervensi lebih lanjut.

Dampak yang dialami balita apabila ibu tidak aktif dalam kegiatan posyandu antara lain tidak mendapatkan penyuluhan kesehatan, anak tidak mendapat vitamin A, ibu balita tidak akan mengetahui pertumbuhan dan perkembangan berat badan anak, ibu balita tidak mendapat pemberian makanan tambahan (PMT). Ketidakteraturan pemeriksaan dan penimbangan dalam posyandu dapat memicu munculnya permasalahan gizi pada balita, sampai berdampak sangat fatal yaitu dapat menyebabkan kematian.⁶

* Corresponding author: drg.dianad@gmail.com

¹ KJFD Ilmu Kesehatan Masyarakat – Komunitas Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

² Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

Indikator ketercapaian posyandu adalah 85% balita yang hadir dalam setiap satu kali kunjungan posyandu yang dihitung dari jumlah balita yang ditimbang (D) dibagi dengan jumlah balita seluruhnya (S).^{6,7} Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menargetkan cakupan kunjungan balita di posyandu adalah 90%. Cakupan kunjungan balita di Indonesia tahun 2015 sebesar 86,37%. Kondisi ini menurun tahun 2016 menjadi 82,85%.⁶ Hasil Riskesdas Provinsi Riau tahun 2018, pemantauan dan pertumbuhan pada anak kelompok umur 0-59 bulan melalui penimbangan adalah 71.61%, dimana Kabupaten Rokan Hilir berada diangka 52,91%.⁸ Cakupan kunjungan balita ke posyandu pada Puskesmas Tanah Putih Tj. Melawan untuk tahun 2019 hanya 37,2% dengan cakupan kunjungan balita pada posyandu Melayu Besar hanya 42,8%.⁸

Banyak faktor yang mempengaruhi kunjungan balita ke posyandu. Berdasarkan hasil wawancara dengan pemegang program gizi, salah satu alasan dari rendahnya intensitas kunjungan ibu ke Posyandu Desa Melayu Besar diakibatkan anak balita yang tidak sakit, ibu yang bekerja, jarak tempuh, tidak adanya transportasi serta jadwal imunisasi yang telah selesai.

Masih rendahnya kunjungan balita ke posyandu tidak terlepas dari tingkat pengetahuan ibu. Menurut Notoadmojo, faktor – faktor yang mempengaruhi pengetahuan seseorang antara lain adalah, umur, inteligensia, lingkungan, sosial, budaya, pendidikan, informasi, dan pengalaman.⁹ Pengetahuan yang rendah membuat rendahnya minat ibu untuk datang ke posyandu. Demikian juga jika pendidikan rendah, maka akan menghambat perkembangan sikap seseorang terhadap penerimaan informasi, dan nilai nilai baru yang diperkenalkan. Penelitian yang dilakukan di wilayah kerja Puskesmas Sungai Ulin Kalimantan, menyebutkan bahwa pengetahuan memiliki hubungan dengan keaktifan karena jika pengetahuan ibu menjadi meningkat bertambah pula minat atau motivasi ibu balita untuk mengikuti kegiatan posyandu.¹⁰ Penelitian yang di lakukan di Puskesmas X Surabaya, ibu berstatus bekerja akan banyak disibukkan dengan aktivitas kesehariannya untuk bekerja, sementara waktu untuk berkunjung dalam mengikuti kegiatan posyandu cukup terbatas. Ibu yang tidak bekerja mempunyai waktu luang lebih banyak untuk berkunjung ke posyandu,

setelah mereka menyelesaikan pekerjaan rumah, dan kemungkinan terpapar informasi dari kader kesehatan posyandu akan lebih banyak, sehingga mereka lebih memanfaatkan posyandu dibandingkan ibu yang bekerja.¹¹

Berdasarkan uraian di atas penulis tertarik melakukan penelitian untuk melihat faktor -faktor apa saja yang mempengaruhi kunjungan ibu balita ke Posyandu Desa Melayu Besar Kabupaten Rokan Hilir Provinsi Riau.

METODE

Penelitian ini telah dinyatakan layak etik (lolos kaji etik) dari Unit Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Riau dengan nomor B/116/UN19.5.2.8/UEPK/2022. Penelitian ini menggunakan metode survei dengan pendekatan waktu yang digunakan berupa cross sectional yaitu pengukuran atau survei data pada masing- masing variabel terikat (*dependent*) maupun variabel bebas (*independent*) dilakukan secara bersamaan. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Agustus – Oktober 2022 yang berlokasi di Desa Melayu Besar Kecamatan Tanah Putih Tg. Melawan Kabupaten Rokan Hilir.

Populasi penelitian ini adalah ibu yang mempunyai balita yang berumur 1-5 tahun dari ketiga posyandu di desa Melayu Besar. Pengambilan sampel dilakukan secara accidental sampling. Jumlah sampel yang diambil sebanyak 55 orang ibu yang mempunyai balita yang berumur 1 – 5 tahun, merujuk pada rumus besar sampel minimal menurut Lemeshow sebagai berikut:

$$n = \frac{N \cdot Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot p \cdot q}{d^2(N-1) + Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot p \cdot q}$$

Dimana:

n = Jumlah sampel

p = Perkiraan proporsi (0,2)

q= 1-p

d = Presisi absolut (10%)

$Z_{1-\alpha/2}^2$ Statistik Z (Z=1,96 untuk $\alpha=0,05$)

N= Besar populasi

Pengumpulan data dimulai dengan pengisian lembaran *Informed concent* kepada ibu dan mengisi biodata yang tertera pada lembar biodata.

Kemudian responden diminta untuk mengisi pertanyaan-pertanyaan yang ada pada lembar kuisioner yang berhubungan dengan posyandu.

Setelah selesai mengisi lembaran pertanyaan dikumpulkan kepada peneliti. Data yang didapatkan berupa gambaran karakteristik ibu (pendidikan, pekerjaan, jarak, dan transportasi), serta tingkat pengetahuan ibu tentang posyandu. Sedangkan jumlah kunjungan dapat dilihat dari buku register posyandu yang ada pada bidan desa. Tingkat pengetahuan ibu diperoleh dengan melakukan proses editing, scoring dan coding berdasarkan lembar jawaban kuisioner. Penilaian skor tingkat pengetahuan menggunakan skala likert dimana jawaban dengan kategori “sangat baik” diberi skor 3, “baik” diberi skor 2 dan “kurang baik” diberi skor 1. Selanjutnya, dilakukan proses coding dari data hasil skoring berupa angka 1 untuk kategori “baik” dan angka 0 untuk kategori “kurang baik”. Kategori baik apabila nilai yang diperoleh $\geq 76\%$ dari nilai tertinggi seluruh pertanyaan (skor 31,92 - 42), dan kategori kurang baik apabila nilai yang diperoleh $< 76\%$ (skor 14 - 31,91).

Penilaian kunjungan ke posyandu didapatkan dari buku register posyandu dengan dua kriteria yaitu rutin dan tidak rutin. Analisis data hubungan tingkat pengetahuan dengan kunjungan posyandu dengan menggunakan uji statistik chi-square dengan nilai alpha (α)=0,05 dengan taraf signifikan 95%. Dari uji ini akan diperoleh nilai p, Jika nilai $p \leq 0,05$ maka terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel. Jika nilai $p \geq 0,05$ maka tidak terdapat hubungan antara kedua variabel tersebut.¹²

HASIL

Distribusi frekuensi karakteristik responden ibu balita (Pendidikan, Pekerjaan, Jarak dan Transportasi) Posyandu Desa Melayu Besar.

Karakteristik individu responden yang dalam penelitian ini adalah ibu balita yang membawa anaknya untuk mendapatkan pelayanan kesehatan di posyandu, diinterpretasikan melalui variabel tingkat pendidikan, status pekerjaan, jarak ke posyandu, dan ketersediaan transportasi yang secara rinci dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Distribusi frekuensi berdasarkan karakteristik responden ibu balita Posyandu Desa Melayu Besar

Karakteristik	Jumlah	Persen (%)
Pendidikan		
SD	13	23,6
SMP	11	20,0
SMA	26	47,3
Diploma	5	9,1
Pekerjaan		
Bekerja	25	45,5
Tidak Bekerja	30	54,5
Jarak ke Posyandu		
< 2 Km	38	69,1
> 2 Km	17	30,9
Transportasi		
Ada	41	74,5
Tidak Ada	14	25,5
Total	55	100

Berdasarkan Tabel 1 dapat dilihat bahwa responden paling banyak tamatan SMA yaitu 26 orang (47,7%), dan yang paling sedikit tamatan diploma yaitu 5 orang (9,1%). Berdasarkan pekerjaan, responden yang bekerja sebanyak 25 orang (45,5%) dan yang tidak bekerja sebanyak 30 orang (54,5%). Responden yang memiliki jarak ke posyandu < 2 km sebanyak 38 orang (69,1%), dan yang > 2 km sebanyak 17 orang (30,9%). Responden yang memiliki transportasi sebanyak 41 orang (74,5%), dan yang tidak memiliki transportasi sebanyak 14 orang (25,5%).

Tingkat Pengetahuan Responden (Ibu Balita di Posyandu Melayu Besar)

Tingkat pengetahuan responden merupakan variabel yang dapat mempengaruhi status maupun perilaku kesehatan. Pengetahuan sangat berpengaruh terhadap perilaku ibu untuk melakukan kunjungan ke posyandu, karena jika seseorang memiliki pengetahuan yang baik diharapkan akan memiliki perilaku yang baik pula. Tingkat pengetahuan responden dapat dilihat pada Tabel 2 di bawah ini:

Tabel 2. Tingkat Pengetahuan Ibu Balita.

Tingkat Pengetahuan	Jumlah	Persen
Baik	33	60,0
Kurang baik	22	40,0
Total	55	100

Berdasarkan Tabel 2 di atas dapat kita lihat bahwa tingkat pengetahuan responden untuk kategori baik sebanyak 33 orang (60,0%), dan kategori kurang baik sebanyak 22 orang (40%). Kondisi tingkat pengetahuan ini diprediksi akan mempengaruhi jumlah kunjungan ibu balita ke posyandu.

Kunjungan Balita Ke Posyandu Melayu Besar Tahun 2022

Kunjungan balita ke posyandu yang paling baik adalah teratur setiap bulan atau dua belas kali pertahun.⁵ Karena penelitian ini hanya dilakukan delapan bulan, sehingga dikatakan rutin jika balita melakukan kunjungan posyandu 6 - 8 kali dan dikatakan tidak rutin jika dalam delapan bulan tersebut balita melakukan kunjungan posyandu < 6 kali. Keaktifan kunjungan ke posyandu dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Jumlah kunjungan Balita ke Posyandu

Kunjungan ke Posyandu	Jumlah	Persen
Rutin	34	61,8
Tidak rutin	21	38,2
Total	55	100

Berdasarkan Tabel 3 di atas dapat dilihat bahwa balita yang rutin ke posyandu sebanyak 34 orang (61,8%), dan yang tidak rutin sebanyak 21 orang (38,2%).

Hubungan Tingkat Pengetahuan dengan Kunjungan Ibu Balita Ke Posyandu Melayu Besar

Hasil penelitian di dapat bahwa pengetahuan ibu balita baik dengan kunjungan balita rutin

sebanyak 26 responden (78,8%) sedangkan pengetahuan ibu balita baik dengan kunjungan balita tidak rutin sebanyak 7 responden (21,2%). Hasil statistik uji chi square (X^2) diperoleh nilai $p\text{-value} = 0,004$ dibandingkan dengan $\alpha = 5\%$, maka $p < 0,05$ sehingga terdapat hubungan pengetahuan ibu dengan jumlah kunjungan balita di posyandu, yang dapat dilihat pada Tabel 4 dibawah ini:

Tabel 4. Hubungan Tingkat Pengetahuan dengan Kunjungan Balita ke Posyandu

Pengetahuan	Kunjungan Balita						p-value
	Rutin		Tidak Rutin		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Baik	26	78,8	7	21,2	33	100	0,004
Kurang Baik	8	36,4	14	63,6	22	100	
Jumlah	34	61,8	21	38,2	55	100	

PEMBAHASAN

Pendidikan

Hasil penelitian menunjukkan mayoritas pendidikan responden ibu yaitu SMA sebanyak 26 orang (47,3%). Hal ini sama dengan hasil penelitian yang dilakukan di wilayah kerja Puskesmas Anak Air kota Padang tentang faktor-faktor yang berhubungan dengan kunjungan balita ke posyandu didapatkan mayoritas pendidikan responden yaitu pendidikan SMA (52,6%).¹³ Hasil literatur review dari Setyasrid dan Hariati tentang hubungan tingkat pendidikan, tingkat pekerjaan, dan pengetahuan ibu terhadap keaktifan ibu balita ke posyandu, didapatkan bahwa ada hubungan antara pendidikan ibu dengan keaktifan ibu ke posyandu.¹⁴ Ibu berpendidikan SMA meyakini pentingnya membawa anak berkunjung ke Posyandu dalam memantau pertumbuhan, perkembangan, status gizi, dan pentingnya pelayanan kesehatan.¹⁵ Hasil penelitian ini didapatkan mayoritas responden ibu berpendidikan SMA dengan ibu bekerja sebagai Ibu Rumah Tangga (IRT), sehingga mereka punya waktu luang untuk membawa anaknya ke posyandu. Masyarakat yang memiliki pendidikan tinggi cenderung menganggap kesehatan sebagai suatu hal penting, sehingga cenderung untuk memanfaatkan pelayanan kesehatan lebih besar dibandingkan masyarakat yang memiliki pendidikan rendah. Dikarenakan masyarakat yang memiliki pendidiktanggi lebih mudah untuk menerima dan menyerap informasi, sedangkan masyarakat yang memiliki pendidikan rendah perilakunya masih dipengaruhi oleh keadaan sekitar.¹⁶

Pekerjaan

Hasil penelitian menunjukkan mayoritas pekerjaan responden yaitu tidak bekerja (Ibu Rumah Tangga) sebanyak 30 orang (54,5%). Hal ini sama dengan hasil penelitian yang di lakukan di Posyandu X Surabaya tentang hubungan status pekerjaan dengan keaktifan kunjungan ibu. Didapatkan bahwa mayoritas pekerjaan responden yaitu tidak bekerja (47,3%).¹¹ Kegiatan Posyandu yang dilakukan pada pagi hari sehingga kebanyakan ibu yang mengunjungi Posyandu berstatus tidak bekerja. Ibu yang bekerja, terikat oleh jam kerja sehingga ibu tidak dapat membawa balitanya ke Posyandu pada hari jam kerja. Ibu yang tidak bekerja mempunyai waktu luang lebih besar dalam memberikan perhatian kepada anaknya dengan membawa anaknya ke Posyandu.

Jarak Rumah ke Posyandu

Jarak rumah ke posyandu yang < 2 km sebanyak 17 orang (30,9%), dan berjarak > 2 km sebanyak 38 orang (69,1%). Lokasi posyandu hendaknya di tempat yang mudah didatangi masyarakat, yang ditentukan oleh masyarakat sendiri. Bila tidak memungkinkan, dapat dilakukan di rumah penduduk, balai rakyat, Pos RW atau pos lainnya.¹⁷ Diharapkan dengan jarak rumah yang dekat dengan posyandu maka ibu balita akan rutin mengunjungi posyandu setiap bulan. Sejalan dengan penelitian yang di lakukan di posyandu di desa Kadu Merak PKM Pagadungan Kabupaten Pandeglang 2016, tentang partisipasi ibu membawa balita ke posyandu, didapat ibu yang jarak rumahnya dekat ke posyandu aktif dalam berpartisipasi membawa balitanya ke posyandu.¹⁸

Transportasi

Jumlah responden yang memiliki transportasi sebanyak 41 orang (74,5%), dan yang tidak mempunyai transportasi sebanyak 14 orang (25.5%). Dari hasil penelitian bagi masyarakat di desa Melayu Besar, sepertinya transportasi bukan merupakan halangan, karena rata-rata sudah memiliki kendaraan sendiri, dan tidak ada jarak tempuh yang terlalu jauh. Meskipun terdapat responden yang tidak memiliki kendaraan sebagai sarana transportasi menuju posyandu, namun karena rata-rata jarak rumah menuju posyandu yang relatif tidak terlalu jauh, responden yang tidak memiliki sarana transportasi mengunjungi kegiatan dengan berjalan kaki ataupun mencari tumpangan.

Hubungan Tingkat Pengetahuan Ibu Balita dengan Intensitas Kunjungan Ke Posyandu.

Hasil penelitian ini memberikan gambaran tentang pengetahuan ibu balita dan hubungannya terhadap keaktifan kunjungan ke posyandu. Dari hasil penelitian diperoleh bahwa pengetahuan ibu balita yang kurang baik dengan kunjungan balita tidak rutin sebanyak 14 responden (63,6%). Hal tersebut dikarenakan kurangnya informasi yang diperoleh dari petugas kesehatan tentang manfaat dari posyandu. Menurut penelitian yang dilakukan di posyandu Tunas Baru wilayah kerja puskesmas Sungai Ulin Kalimantan, pengetahuan memiliki hubungan dengan keaktifan karena jika pengetahuan ibu menjadi meningkat bertambah pula minat atau motivasi ibu balita untuk mengikuti kegiatan di posyandu.¹⁹ Pada penelitian ini hasil statistik uji chi square (X^2) diperoleh nilai p -value = 0,004 dibandingkan dengan $\alpha = 5\%$, maka $p < 0,05$ sehingga terdapat hubungan pengetahuan ibu dengan jumlah kunjungan balita di posyandu.

Kurangnya pengetahuan terkait dengan apa itu KMS, bagaimana cara membacanya, penyakit apa yang bisa dicegah dengan imunisasi, merupakan skor jawaban kuisioner dengan nilai rata-rata rendah. Disini bisa dilihat bahwa ibu balita kurang mendapatkan informasi tentang posyandu dari petugas kesehatan. Semakin sering seseorang mendapatkan informasi melalui penyuluhan ataupun media massa, maka pengetahuan seseorang akan bertambah.⁹ Berbeda dengan pertanyaan bulan pemberian vitamin A, merupakan skor

jawaban yang paling tinggi. Hal ini sesuai dengan pernyataan pemegang program Gizi puskesmas bahwa kunjungan akan meningkat di bulan-bulan pemberian Vitamin A. Menurut asumsi peneliti bahwa ibu balita semangat datang di bulan-bulan pemberian vitamin A dikarenakan selain ditimbang anaknya akan mendapatkan Vitamin. Sesuai hasil pengamatan peneliti di bulan tersebut petugas posyandu menyediakan makanan tambahan berupa bubur kacang hijau untuk tiap balita yang datang, menyediakan balon bagi balita yang mau, membuat bulan penimbangan menjadi meriah. Menurut peneliti bahwa hasil penelitian yang didapat akan lebih bagus jika melibatkan semua posyandu yang ada di semua desa yang ada di wilayah kerja Puskesmas Tanah Putih Tanjung Melawan.

Ibu yang memiliki pengetahuan baik disebabkan banyak memperoleh informasi tentang posyandu. Ibu yang memiliki pengetahuan kurang disebabkan oleh kurangnya minat ibu balita dalam menerima informasi ketika diberi penyuluhan. Diharapkan bagi orang tua dan setiap lapisan masyarakat untuk meningkatkan pengetahuan dan terus berperan aktif terhadap pelaksanaan posyandu dan memanfaatkan posyandu sebaik baiknya. Upaya untuk meningkatkan pengetahuan ibu dan meningkatkan pemanfaatan posyandu pada ibu dibutuhkan kerja sama dari semua lapisan masyarakat baik dari orang terdekat, orang berpengaruh, serta pelayan kesehatan.²⁰

Tingkat pengetahuan seorang ibu tentang posyandu akan mempengaruhi kunjungan ke posyandu, dan memiliki kontribusi yang cukup besar dalam mempengaruhi keinginan dari seorang ibu untuk mau membawa balitanya ke posyandu. Semakin tinggi pengetahuan seseorang ibu, diharapkan ia mampu menerapkan apa yang telah diperolehnya dari belajar, pengalaman dan berpikir sehingga ia akan mampu mengevaluasi sejauh mana yang telah diterapkan dengan tujuan yang ingin dicapai untuk kesehatan balitanya.

Aktifnya ibu balita berkunjung ke posyandu dipengaruhi oleh pengetahuan yang dimiliki oleh ibu balita tentang posyandu. Dengan pengetahuan itu akan menimbulkan kesadaran mereka, dan akhirnya akan menyebabkan orang berperilaku sesuai dengan pengetahuan yang dimilikinya. Semakin tinggi tingkat pengetahuan seseorang

tentang posyandu maka semakin aktif berkunjung ke posyandu.⁵ Dengan aktifnya seorang ibu membawa anaknya ke posyandu akan mendapatkan manfaat kesehatan ke arah yang lebih baik, sehingga tercapai derajat kesehatan balita. Kunjungan balita ke posyandu sangat tergantung dengan peran ibu sebagai orang yang bertanggung jawab terhadap kesehatan balitanya.²¹ Semakin sering seseorang mendapatkan informasi melalui penyuluhan ataupun media massa, maka pengetahuan seseorang akan bertambah.⁹

Semakin rajin petugas kesehatan memberikan penyuluhan kesehatan tentang posyandu semakin baik pengetahuan ibu balita. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di posyandu Sakura Kelurahan Gunung Mas Teluk Betung Selatan Lampung tahun 2016, bahwa terdapat hubungan pengaruh penyuluhan kesehatan terhadap pengetahuan ibu tentang simulasi perkembangan balita usia 3- 5 tahun.²²

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian diatas dapat disimpulkan bahwa karakteristik individu dari ibu yang membawa anak balita ke posyandu mayoritas berpendidikan SMA dan tidak bekerja, jarak rumah yang relatif tidak terlalu jauh menyebabkan kebutuhan akan sarana transportasi menuju posyandu tidak menjadi variabel yang signifikan. Tingkat pengetahuan ibu balita tentang posyandu didominasi kategori “Baik” dengan presentase sebesar 60%. Jumlah kunjungan balita ke posyandu berada pada kategori “Rutin” dengan presentase sebesar 61,8%. Terdapat hubungan antara tingkat pengetahuan dengan jumlah kunjungan balita. Hasil statistik uji *chi square* (X^2) diperoleh nilai *p-value* = 0,004 dibandingkan dengan $\alpha = 5\%$, maka $p < 0,05$ sehingga terdapat hubungan pengetahuan ibu dengan jumlah kunjungan balita di posyandu.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Riau yang telah mendukung secara finansial dalam pelaksanaan kegiatan penelitian ini dan pihak Puskesmas Tanah Putih Tanjung Melawan yang telah bekerjasama dalam mendukung kegiatan penelitian ini sehingga

berjalan dengan baik dan lancar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Encang S, Edwin R, Agus R. Peran posyandu sebagai pusat informasi kesehatan ibu dan anak. *Record and Library Journal*. 2017 Desember; 3(2): 201-208.
2. Satriani, Syarifuddin Y, Ayu DPR. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kunjungan balita ke posyandu di Wilayah Kerja Puskesmas Mangkoso Kabupaten Baru. *Jurnal Ilmiah Manusia dan Kesehatan*. 2019 September; 2(3): 473-485.
3. Reihana R, Artha BSD. Faktor-faktor yang berhubungan dengan partisipasi ibu untuk menimbang balita Ke Posyandu. *Jurnal Kedokteran Yarsi*. 2012; 20(3):143-157.
4. Swengli M, Sefti R, Amatus YI. Hubungan pengetahuan ibu dan peran kader dengan kunjungan balita di Posyandu Wilayah Kerja Puskesmas Pineleng. *E-Journal Keperawatan*, 2016 Mei; 4(1): 1-6.
5. Atik SN, Susanti R. Hubungan pengetahuan ibu balita dengan perilaku kunjungan balita ke posyandu. *Jurnal Ilmu Keperawatan dan Kebidanan*. 2020;11(2): 236-241.
6. Chanif KS. Faktor-faktor yang mempengaruhi kunjungan balita di Posyandu. *Jurnal Keperawatan*. 2021 Maret; 3(1): 49-60.
7. Jamhariyah. Partisipasi masyarakat berdasarkan motivasi dalam meningkatkan cakupan d/s posyandu di Wilayah Puskesmas Rambipuji, Kualitas dan Arjasa Kabupaten Jember. *Jurnal Kesehatan*. 2018;6(3): 94-99.
8. Dinkes Kabupaten Rokan Hilir. *Profil Puskesmas Tanah Putih Tanjung Melawan* 2019.
9. Notoatmodjo S. *Promosi Kesehatan dan Ilmu Perilaku*. Edisi Revisi II. Jakarta: Rineka Cipta; 2014.
10. Mawarti M, Riza Y, Jalpi A. Hubungan tingkat pendidikan, pekerjaan dan pengetahuan ibu dengan kunjungan balita di Posyandu Tunas Baru wilayah kerja Puskesmas Sungai ulin Tahun 2020 [Disertasi]. Kalimantan: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Islam Kalimantan; 2020.

11. Isnoviana M, Yudit J. Hubungan status pekerjaan dengan keaktifan ibu dalam posyandu di Posyandu X Surabaya. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*. 2020;9(2):112-22.
12. Hardisman. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jogjakarta : Gosyen Publishing ; 2021.
13. Faridah BD, Merry YA, Andriani T. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kunjungan balita ke posyandu di wilayah kerja Puskesmas Anak Air Kota Padang Tahun 2017. *Jurnal Ilmu Kesehatan*; 2018 April; 2(1): 31-41.
14. Setyastrid AD, Hariati WN. Hubungan tingkat pendidikan, tingkat pengetahuan, dan pekerjaan ibu terhadap keaktifan ibu balita ke posyandu. *Jurnal Ilmu Gizi*. 2022;2(2): 1-11.
15. Diagma W, Amir Y, Hasneli Y. Hubungan jumlah kunjungan posyandu dengan status gizi balita (1-5) tahun. *Jurnal Ners Indonesia*. 2019;9(2).
16. Basith AZ, Prameswari NG. Pemanfaatan Pelayanan Kesehatan di Puskesmas. *Higeia Journal of Public Health Research and Development*.
17. Kementerian Kesehatan RI. *Pedoman Umum Pengelolaan Posyandu*. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI, 2011.
18. Warendi, Dewi CR. Partisipasi ibu membawa balita ke posyandu didesa kadu merak PKM Pegadungan Kabupaten Pandeglang 2016. *Jurnal Ilmiah Kesehatan dan Kebidanan*. 2020;9(2):1-10.
19. Mawarti M, Riza Y, Jalpi A. Hubungan Tingkat Pendidikan, Pekerjaan dan Pengetahuan Ibu dengan Kunjungan Balita di Posyandu Tunas Baru wilayah kerja Puskesmas Sungai ulin Tahun 2020 [Disertasi]. Kalimantan: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Islam Kalimantan; 2020.
20. Qoiriyah S, Anggraini A, Sari N. Pengaruh penyuluhan terhadap pengetahuan ibu balita tentang Posyandu di Posyandu Asoka V wilayah kerja Puskesmas Megang Kota Lubuk Linggau Tahun 2020. *Jurnal Inovasi Penelitian*. 2021;1(10):2037-40.
21. Idaningsih, A. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kunjungan balita ke posyandu. *Syntax Literate; Jurnal Ilmiah Indonesia*, 2016;1(2):16-29.
22. Latifah SN, Andriani T. Pengaruh Penyuluhan Kesehatan terhadap Pengetahuan Ibu tentang Stimulasi Perkembangan Balita 3-5 Tahun di Posyandu Sakura Kelurahan Gunung Mas Teluk Betung Selatan Lampung Tahun 2016. *Jurnal Kebidanan* 2018 ; 4(2):90-9.

Karakterisasi In Silico Peptida Nterm-34 kDa Saliva Nyamuk *Aedes aegypti* sebagai Kandidat Antigen Biomarker Risiko Transmisi Virus Dengue

Yunita Armiyanti^{1*}, Nizar Fiska Bayu Agustian¹, Sheilla Rachmania¹

ABSTRACT

Recently, a new biomarker of mosquito bite has been developed using human antibody response to mosquito salivary protein. One of the proteins that has been tested is salivary protein 34-kDa which has been refined to Nterm-34 kDa peptide. This study aimed to characterize Nterm-34 kDa salivary peptide as a potential antigen biomarker to assess Dengue virus transmission risk. The sequence Nterm-34 kDa was analyzed using several software to predict the characteristic of the peptide. BLASTP from Vectorbase and NCBI was used to check the specificity of the peptide. IBIVU Praline was used to do multiple sequence alignment. IEDB (Bepipred and Kolaskar & Tongaonkar antigenicity prediction) was used to predict epitopes and antigenic properties, and lastly, ProtParam was used to predict physicochemical properties. The result showed that Nterm-34 kDa salivary peptide is specific to the *Aedes aegypti* mosquito at the species level and has low conservation compared to other proteins in *Aedes aegypti* 34-kDa salivary protein family. Nterm-34 kDa is predicted to be antigenic and one of the epitopes. Nterm-34 kDa salivary peptide is predicted to have a molecular weight of 2,092 kDa, unstable, and hydrophilic. In conclusion, Nterm-34 kDa salivary peptide is predicted to have potential as an antigen biomarker for Dengue virus transmission.

Keywords: *Aedes aegypti*, antigen, biomarker, *in silico*, Nterm-34 kDa, salivary protein.

Demam Dengue merupakan penyakit yang masih menjadi masalah di dunia. Penelitian yang dilakukan Brady *et al.*, (2012) memperkirakan 3,9 miliar orang berisiko terjangkit demam dengue, dan diperkirakan 390 juta kasus tiap tahunnya dan lebih dari 20 ribu kasus meninggal dunia.¹ Penyakit ini disebabkan oleh virus yang disebarkan ke manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes*, yaitu *Aedes aegypti* sebagai vektor utama dan *Aedes albopictus* sebagai vektor potensial.² Di Indonesia sendiri penyakit ini juga masih menjadi salah satu masalah kesehatan yang serius dan selalu muncul tiap tahun utamanya setiap musim penghujan. Menurut data Kementerian Kesehatan Indonesia, hingga bulan Februari 2022 didapatkan 13.776 kasus demam Dengue yang menyebabkan 145 kematian di Indonesia.

Tidak adanya obat untuk penyakit ini dan vaksin untuk mencegah penularan virus Dengue

menyebabkan pengontrolan vektor menjadi cara utama untuk mengendalikan penularan penyakit demam Dengue. Dalam hal ini diperlukan strategi untuk mengendalikan populasi nyamuk di suatu area untuk memperkirakan risiko transmisi, merencanakan tindakan, dan mengevaluasi hasil tindakan pengendalian vektor. Terdapat beberapa metode yang dapat dilakukan untuk mengevaluasi pengendalian populasi nyamuk *Aedes*, diantaranya penggunaan perangkat untuk menangkap nyamuk dewasa, ovitrap untuk memerangkap telur nyamuk, identifikasi tempat berkembang biak nyamuk dan larva, penyemprotan dalam rumah, dan metode *human landing catches* (HLC).³

Metode-metode survei entomologi tersebut dalam pelaksanaannya memiliki masalah dan batasan. Estimasi jumlah larva nyamuk sulit dilakukan tanpa adanya akses ke semua tempat perkembangbiakan nyamuk. Jumlah larva dan pupa nyamuk terkadang juga tidak bisa menggambarkan kondisi populasi nyamuk dewasa.³ Estimasi populasi nyamuk betina dewasa menggunakan metode HLC merupakan

* Corresponding Author: yunita.fk@unej.ac.id

¹ Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Kabupaten Jember, Jawa Timur, Indonesia

metode paling akurat dalam memperkirakan risiko transmisi penyakit yang disebarkan oleh gigitan nyamuk, hanya saja metode ini mempunyai masalah etik karena menggunakan relawan yang berisiko terjangkit penyakit yang disebarkan oleh nyamuk. Selain kelemahan-kelemahan tersebut, pada metode ini sulit untuk dilakukan evaluasi perbedaan paparan nyamuk pada manusia dalam skala individu.⁴

Saat ini telah dikembangkan biomarker paparan gigitan nyamuk *Aedes* melalui deteksi antibodi manusia terhadap protein saliva nyamuk. Ketika nyamuk menggigit manusia, nyamuk juga memasukkan berbagai macam senyawa aktif untuk membantu proses menghisap darah melalui probosis. Senyawa senyawa ini bersifat antikoagulan, antiplatelet, imunomodulator dan vasomodulator.⁵ Salah satu protein saliva pada nyamuk *Aedes* yang telah diteliti spesifitasnya adalah protein 34 kDa yang lalu dikembangkan menjadi peptida yang lebih spesifik lagi, yaitu N-terminal (N-term) 34 kDa yang telah diuji di beberapa negara dan menunjukkan hasil yang menjanjikan untuk digunakan sebagai biomarker spesifik gigitan nyamuk *Aedes*.^{6,7}

Penelitian yang dilakukan oleh Ndille *et al.*, pada tahun 2016 di kepulauan La Reunion menunjukkan bahwa respon antibodi manusia terhadap peptida Nterm-34 kDa nyamuk *Ae. aegypti* dapat digunakan sebagai indikator risiko transmisi Dengue dan evaluasi keberhasilan upaya pengendalian vektor.⁸ Penelitian lain juga telah dilakukan di Thailand pada tahun 2021 dan menunjukkan hasil yang serupa.⁹

Sebagai langkah awal perancangan antigen biomarker, perlu dilakukan karakterisasi peptida Nterm-34 kDa menggunakan studi in silico. Metode *in silico* banyak digunakan sebagai tahap penelitian awal untuk mengidentifikasi target penelitian, sebelum dilanjutkan dengan penelitian secara *in vitro* dan *in vivo*.⁹ Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis spesifitas, antigenitas, dan sifat fisikokimia peptida Nterm-34 kDa protein saliva nyamuk *Aedes aegypti* sebagai peptida yang berpotensi sebagai antigen biomarker risiko transmisi virus Dengue.

METODE

Peptida Nterm-34 kDa

Subjek dalam penelitian ini dipilih sekuens protein saliva 34 kDa dari nyamuk *Aedes aegypti* strain Liverpool/*Black eye* yang didapat dari Proteinbank NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein>) dengan nomor akses ABF18017.1. (Gambar 1).

```
MSPSNKILVLLFPILLVSSHPIPAEDPAKQC�NLSDDL
TKLKAAISGASSAKAANEDILPNTTLAACPMKNTFE
MLKTVATDMEVLKTQGVSNMEVQLLRESFEELKND
LAKNKDIFERQANQDTSKAEGEMVEKINKLQLEMAK
LQEEIEEQTKQMYVDMIEYIFERLKMNDTEAIDSYAQ
IVMKTGMHELIMKLKTDRVLVWEMVKYVEGKKNK
WVGRKVLNTILDQVNKLKLYKPVEEIGKNSLVVVW
CWKFNSSETVYGTDEDDQKSFHLAKLFFPKKGCKEC
ANVKSRTMCNNDYPKVMVKAFG
```

Gambar 1. Protein Saliva 34-kDa nyamuk *Aedes aegypti*, peptida Nterm-34 kDa ditandai dengan warna merah

Uji spesifisitas dan sequence alignment peptida Nterm-34 kDa

Sekuens Nterm-34 kDa yang sudah ditetapkan melalui pencarian melalui *database* dilakukan uji spesifitas dengan menggunakan BLASTP Vectorbase (<https://vectorbase.org/vectorbase/app/workspace/blast/new>), lalu dilakukan uji penyejajaran sekuens protein saliva 34 kDa nyamuk *Aedes aegypti* dengan famili protein saliva 34 kDa menggunakan server IBIVU PRALINE (<https://www.ibi.vu.nl/programs/pralinewww/>).

Uji prediksi epitop peptida Nterm-34 kDa

Sekuens protein saliva 34 kDa nyamuk *Aedes aegypti* dilakukan prediksi epitop linear sel B menggunakan IEDB (<http://tools.iedb.org/bcell/>). Metode yang digunakan adalah BepiPred 1.0 linear yang memprediksi epitop sel B dengan nilai ambang diatur sebesar 0,35.

Uji antigenitas peptida Nterm-34 kDa

Sekuens Nterm-34 kDa kemudian diuji antigenitasnya menggunakan IEDB (<http://tools.iedb.org/bcell/>). Sekuens protein diinputkan dalam bentuk fasta dan nilai ambang diatur sebesar 1,020.

Uji Fisikokimia peptida Nterm-34 kDa

Peptida Nterm-34 kDa kemudian dilakukan uji karakteristik Fisikokimia menggunakan ExPASy ProtParam(<http://www.expasy.org/tools/protparam.html>). Uji Fisikokimia digunakan untuk mengetahui karakteristik imunogenitas epitop yang diprediksi. Sifat fisikokimia yang dicari adalah *molecular instability index*, dan *GRAVY score*.

HASIL**Spesifisitas peptida Nterm-34 kDa**

Hasil uji spesifisitas menggunakan BLASTP Vectorbase menunjukkan bahwa peptida Nterm-34 kDa bersifat spesifik pada protein yang ada pada nyamuk *Aedes aegypti*. Hal ini ditunjukkan dengan *identity* 100% dan *query coverage* sebesar 100% pada protein yang dikode oleh gen AAEL003600-PA pada nyamuk *Aedes aegypti*. Gen-gen lain yang muncul mengkode protein-protein dari *Aedes albopictus*, namun protein-protein tersebut mempunyai nilai *identity* yang rendah, yaitu 50% (Tabel 1).

Tabel 1. Hasil BLASTP Vectorbase

No	Nama gen	Organisme	Query Coverage (%)	Identity (%)	e-value
1.	AAEL003600-PA	<i>Aedes aegypti</i>	100	100	1x10 ⁻⁶
2.	AALF004421-PA	<i>Aedes albopictus</i>	68	50	3,7
3.	AALFPA_060952.P28070	<i>Aedes albopictus</i>	64	50	7,2
4.	AALF017483-PA	<i>Aedes albopictus</i>	64	50	7,2
5.	AALF004424-PA	<i>Aedes albopictus</i>	64	50	8,4

Peptida Nterm-34 kDa selanjutnya dilakukan uji BLAST menggunakan server NCBI. Berdasarkan uji ini, terdapat 3 protein yaitu; XP_001657054.2, ABF18017.1, dan ABF18170.1 yang memiliki nilai *identity* dan *query coverage* sebesar 100%. Ketiga protein ini memiliki urutan asam amino yang sama satu dengan lainnya. Hasil penelusuran gen AAEL003600-PA yang didapat dari hasil BLAST

Vectorbase di NCBI mendapatkan protein yang sama dengan protein XP_001657054.2. Tiga protein dengan nilai *query coverage* dan *identity* sebesar 100% merupakan protein yang diidentifikasi pada *Aedes aegypti*. Tiga protein lainnya berasal dari *Aedes albopictus* yang mempunyai *identity* yang rendah(54,55%). Hasil uji BLAST NCBI dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil BLASTP NCBI

No	Accession	Organisme	Query Coverage (%)	Identity (%)	e-value
1.	XP_001657054.2	<i>Aedes aegypti</i>	100	100	1x10 ⁻¹³
2.	ABF18017.1	<i>Aedes aegypti</i>	100	100	1x10 ⁻¹³
3.	ABF18170.1	<i>Aedes aegypti</i>	100	100	1x10 ⁻¹³
4.	KXJ72660.1	<i>Aedes albopictus</i>	100	54,55	0,092
5.	AAV90689.1	<i>Aedes albopictus</i>	100	54,55	0,093
6.	XP_029733216.1	<i>Aedes albopictus</i>	100	54,55	0,093

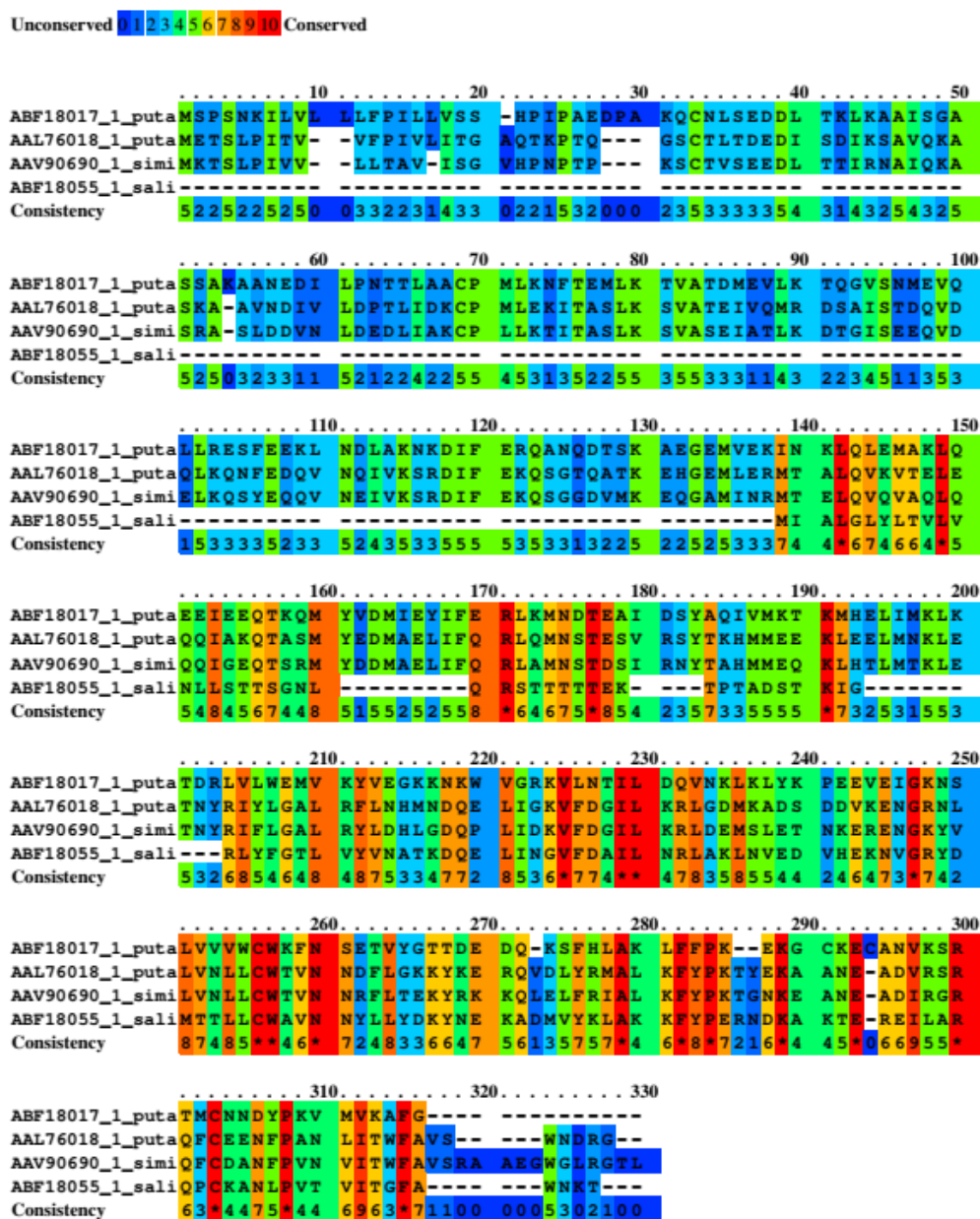
Hasil uji penyejajaran peptida Nterm-34 kDa seperti pada Gambar 2. menunjukkan bahwa peptida Nterm-34 kDa bersifat spesifik karena

hanya terdapat pada protein saliva 34 kDa *Aedes aegypti* dengan *accession number* ABF18170.1. Hal ini ditunjukkan oleh peptida Nterm-34 kDa yang

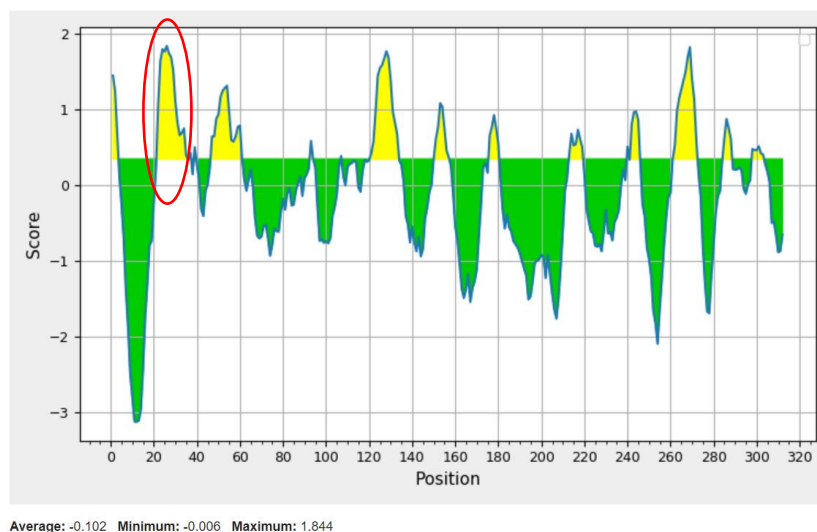
berada pada urutan asam amino mulai 22 sampai dengan 40 merupakan daerah yang konservasinya sangat rendah dengan protein famili 34 kDa lainnya (didominasi warna biru). Tingkat konservasi bisa dilihat dari warna pada penyejajaran, yaitu semakin biru semakin tidak terkonservasi dan semakin merah semakin terkonservasi.

Prediksi epitop peptida Nterm-34 kDa

Hasil prediksi epitop linier menunjukkan terdapat 16 daerah epitop yang diprediksi terdapat pada sekuens protein saliva 34 kDa nyamuk *Aedes aegypti*. Pada Gambar 3. Peptide yang merupakan daerah epitope ditunjukkan dengan warna kuning dan yang dilingkari merah merupakan peptide Nterm-34 kDa. Salah satu daerah epitop yang diprediksi adalah sekuens PIPAEDPAKQCMLS yang merupakan bagian dari peptida Nterm-34 kDa dan memiliki nilai paling tinggi sebesar 1,844 seperti ditunjukkan pada Tabel 3.



Gambar 2. Hasil uji penyejajaran peptida Nterm-34 kDa



Gambar 3. Hasil uji prediksi epitop, peptida Nterm 34-kDa ditandai lingkaran merah

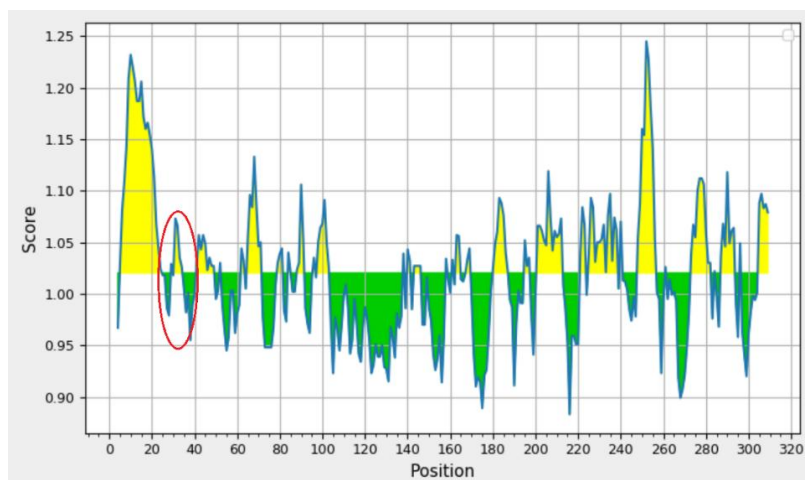
Tabel 3. Hasil prediksi epitop

No	Start	End	Peptida	Lenght
1.	1	3	MSP	3
2.	22	35	PIPAEDPAKQC�LS	14
3.	37	37	D	1
4.	39	39	L	1
5.	47	60	SGASSAKAANEDIL	14
6.	93	93	V	1
7.	107	107	E	1
8.	121	133	RQANQDTSKAEGE	13
9.	150	157	EEIEEQTK	8
10.	176	180	TEAID	5
11.	213	219	EGKKNKW	7
12.	240	240	P	1
13.	242	245	EVEI	4
14.	262	272	TVYGTDEDQK	11
15.	285	288	KGCK	4
16.	298	303	MCNNDY	6

Prediksi antigenitas peptida Nterm-34 kDa

Hasil uji antigenitas menunjukkan sekuens peptida Nterm-34 kDa nyamuk *Aedes aegypti* bersifat antigenik. Pada Gambar 4 bagian yang berwarna kuning bersifat antigenic dan bagian

yang dilingkari merupakan peptida Nterm-34 kDa. Sekuens asam amino peptida Nterm-34 kDa yang diuji menunjukkan sebagian sekuens asam amino berada di atas nilai ambang, yaitu sekuens asam amino pada posisi 25 hingga 35 dengan sekuens AEDPAKQC�LS (Tabel 4).



Gambar 4. Hasil uji prediksi antigenitas, peptida Nterm 34-kDa ditandai lingkaran merah

Tabel 4. Hasil prediksi antigenitas

No	Start	End	Peptida	Score
1.	18	24	VSSHPIP	1,113
2.	19	25	SSHPIPA	1,068
3.	20	26	SHPIPAE	1,045
4.	21	27	HPIPAED	1,024
5.	22	28	PIPAEDP	1,018
6.	23	29	IPAEDPA	1,018
7.	24	30	PAEDPAK	0,979
8.	25	31	AEDPAKQ	1,029
9.	26	32	EDPAKQC	1,018
10.	27	33	DKAKQCN	1,073
11.	28	34	PAKQCNL	1,066
12.	29	35	AKQCNLS	1,066
13.	30	36	KQCNLSE	1,035
14.	31	37	QCNLSED	1,026
15.	32	38	CNLSRDD	1,005
16.	33	39	NLSRDDL	0,982
17.	34	40	LSRDDLT	1,001
18.	35	41	SEDDLTK	0,955
19.	36	42	EDDLTKL	0,989

Karakter fisikokimia peptida Nterm-34 kDa

Hasil uji fisikokimia menunjukkan karakteristik fisikokimia peptida Nterm -34 kDa yang diuji meliputi *molecular weight* yaitu 2092,26 Da,

instability index dengan skor 65,62, dan *GRAVY score* sebesar -1,000. Hasil tersebut menunjukkan peptida tersebut bersifat tidak stabil dan hidrofilik (Tabel 5).

Tabel 5. Hasil prediksi sifat fisikokimia

Nama	No	Start	End	Molecular weight (Da)	Instability Index		GRAVY score	
					Score	Interpretasi	Score	Interpretasi
Nterm-34 kDa	1	21	39	2092,26 Da	65,62	Tidak stabil	-1,000	Hidrofilik

PEMBAHASAN

Hasil uji spesifitas menggunakan BLAST Vectorbase dan BLAST NCBI menunjukkan peptida Nterm-34 kDa spesifik untuk spesies *Aedes aegypti*. Hasil uji penyejajaran (*multiple alignment*) juga mendukung hasil tersebut, bahkan peptide ini spesifik hanya terdapat pada protein saliva 34 kDa *Aedes aegypti* dengan *accession number* ABF18170.1. Hasil uji spesifitas ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan Ndille *et al* menggunakan metode bioinformatika berhasil mengidentifikasi peptida Nterm-34 kDa sebagai peptida yang sangat spesifik pada tingkat spesies dan berpotensi sebagai antigen biomarker gigitan nyamuk *Aedes aegypti*.⁸

Spesifitas peptida Nterm-34 kDa penting diuji untuk memastikan tidak ada risiko terjadinya *cross reactivity* dengan spesies serangga dan nyamuk lain pada sekuens antigen yang akan digunakan sebagai biomarker karena dapat menimbulkan risiko biomarker menjadi tidak spesifik dalam mendeteksi gigitan nyamuk *Aedes aegypti*.⁵ Spesifitas antigen terhadap antibodi sangat bergantung pada susunan asam amino penyusun antigen dan risiko terjadinya *cross reactivity* meningkat apabila sekuens protein memiliki kemiripan sekuens yang tinggi. Risiko terjadinya *cross reactivity* sangat tinggi apabila sekuens antigen yang diuji memiliki kemiripan lebih dari 70%.^{10,11}

Hasil prediksi epitop linier menunjukkan bahwa peptida Nterm-34 kDa merupakan daerah epitope. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa peptida Nterm-34 kDa merupakan salah satu area epitop yang dikenali oleh sel B.¹⁰ Identifikasi epitop antigen sangat penting sebagai dasar pengembangan terapi antibodi, vaksin yang berdasar pada peptida, dan alat imunodiagnostik, dan pengembangan terbaru pada bidang bioinformatika telah memungkinkan

prediksi epitop ini dilakukan secara *in silico*. Penggunaan metode *in silico* dalam memprediksi epitop sudah banyak dilakukan sebelumnya. Dama *et al.*, menggunakan program NETSurfP, ABCpred, Bcepred, dan BCIPEP untuk mengidentifikasi epitop kandidat protein yang dapat digunakan sebagai biomarker paparan lalat tsetse pada manusia di Afrika barat.¹² Penelitian lain yang dilakukan oleh Li *et al.*, (2014) menggunakan program DNASTar *protean system*, BPAP, dan server BepiPred 1.0 berhasil mengidentifikasi epitop antigen pada *Dermatophagoides farinae* yang kemudian digunakan untuk melakukan perancangan imunoterapi alergen guna mengurangi reaksi alergi pada tungau.¹³ Penelitian-penelitian tersebut menunjukkan pentingnya memprediksi epitop dalam pengembangan suatu biomarker.

Peptida Nterm-34 kDa bersifat antigenik berdasarkan hasil uji antigenisitas. Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ndille *et al.*, yang melakukan prediksi antigenitas peptida Nterm-34 kDa menggunakan BcePred dan *database* FIMM yang menunjukkan bahwa peptida ini bersifat antigenik.⁸ Sifat antigenik berarti peptida Nterm-34 kDa mampu memicu respon sistem imun manusia dengan memproduksi antibodi yang spesifik. Validasi terhadap peptida Nterm-34 kDa protein saliva sebagai biomarker paparan gigitan nyamuk *Aedes aegypti* telah dilakukan di berbagai negara, diantaranya di Laos¹⁴, Thailand⁸, Bolivia, dan Kepulauan Reunion, Perancis¹⁵.

Penelitian yang dilakukan oleh Ndille *et al.*, menunjukkan hubungan yang positif antara respon antibodi IgG spesifik terhadap Nterm-34 kDa dengan musim hujan. Respon antibodi IgG terhadap peptida Nterm-34 kDa protein saliva meningkat secara signifikan pada musim hujan (pada saat paparan nyamuk *Aedes aegypti* tinggi) dibandingkan pada musim kemarau (pada saat paparan nyamuk *Aedes aegypti* rendah).¹⁴ Hasil penelitian ini menunjukkan

bahwa antibodi IgG terhadap peptida Nterm-34 kDa dapat berperan sebagai biomarker yang akurat untuk mendeteksi perbedaan, heterogenitas, dan perubahan paparan gigitan nyamuk *A. aegypti* pada manusia serta untuk mengevaluasi risiko transmisi arbovirus, termasuk virus Dengue.

Hasi uji ini mendapatkan berat molekul peptida Nterm 34 kDa protein saliva nyamuk *Aedes aegypti* sebesar 2,092 kDa. Secara umum, molekul yang memiliki berat molekul kurang dari 10 kDa hanya bersifat imunogenik lemah atau tidak imunogenik. Sedangkan molekul besar yang mempunyai berat molekul lebih dari 100 kDa merupakan imunogen yang kuat.⁹ Penelitian sebelumnya menunjukkan penggunaan *linker* dapat menghasilkan berat molekul di atas 10 kDa dan dapat meningkatkan sensitivitas pada uji ELISA.¹⁶ Penggunaan multi epitop yang dihubungkan dengan menggunakan *linker* yang fleksibel dapat menghasilkan ekspresi dengan dengan densitas tinggi sehingga dapat meningkatkan sensitivitas dan spesifitas biomarker diagnostik.¹⁶

Karakteristik fisikokimia lain yang diuji adalah *instability index* peptida Nterm-34 kDa. Hasil uji menunjukkan bahwa peptida Nterm-34 kDa diprediksi bersifat tidak stabil. Stabilitas merupakan karakter yang penting dari antigen untuk menimbulkan respon imun.¹⁷ Protein yang terlalu stabil akan kehilangan kapasitasnya untuk menginduksi sel T CD4+ dan/atau antibodi karena penyajian yang tidak efisien, demikian pula sebaliknya, protein memiliki stabilitas yang rendah akan membuat protein kurang imunogenik karena pembentukan struktur tersier menyebabkan hilangnya epitop sel B.¹⁸

Karakteristik fisikokimia terakhir yang diuji adalah sifat *hydropathicity* yang digambarkan melalui *GRAVY score*. Hasil uji menunjukkan peptida Nterm-34 kDa diprediksi bersifat hidrofilik. Daerah hidrofilik sebagian besar akan terekspos di permukaan protein dan mempunyai peran penting dalam mengaktifkan respon imun. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan molekul yang terdapat pada permukaan dapat mudah dikenali oleh sistem imun manusia.⁹ Oleh karena itu, peptida Nterm-34 kDa akan mudah dikenali oleh antibodi spesifik yang diproduksi akibat paparan gigitan nyamuk *Aedes aegypti*, sehingga

terbentuk ikatan antigen-antibodi yang dapat dideteksi. Keberadaan antibodi spesifik terhadap peptida Nterm-34 kDa tersebut menunjukkan adanya paparan gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan risiko terjadi transmisi virus Dengue. Berdasarkan karakteristik hasil uji *in silico* ini, peptida Nterm-34 kDa mempunyai potensi untuk dikembangkan sebagai kandidat antigen untuk biomarker risiko transmisi virus Dengue dan bisa digunakan untuk mengevaluasi keberhasilan pengendalian vektor *Aedes aegypti*.

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa peptida Nterm-34 kDa protein saliva nyamuk *Aedes aegypti* spesifik pada tingkat spesies, merupakan epitop, bersifat antigenik serta memiliki karakteristik fisikokimia yang berpotensi digunakan sebagai antigen biomarker risiko transmisi virus Dengue. Penelitian karakterisasi peptida Nterm-34 kDa protein saliva nyamuk *Aedes aegypti* ini perlu divalidasi dengan penelitian lebih lanjut secara *in vitro* dan *in vivo* terutama dengan strain nyamuk *Aedes aegypti* yang ada di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Brady, O. J., P. W. Gething, S. Bhatt, J. P. Messina, J. S. Brownstein, A. G. Hoen, *et al.* Refining the global spatial limits of Dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2012; 6(8): 1-15.
2. Bhatt, S., P. W. Gething, O. J. Brady, J. P. Messina, A. W. Farlow, C. L. Moyes, *et al.* The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013; 496(7446): 504-507.
3. Kenea, O., M. Balkew, H. Tekie, T. Gebre-Michael, W. Deressa, E. Loha, *et al.* Comparison of Two Adult Mosquito Sampling Methods with Human Landing Catches in South-Central Ethiopia. *Malaria Journal*. 2017; 16(1): 1-15.
4. Garjito, T. A., L. Susanti, Mujiyono, M. T. Prihatin, D. Susilo, S. S. Nugroho, Mujiyanto, R. A. Wigati, *et al.* Assessment of Mosquito Collection Methods for Dengue Surveillance. *Frontiers in Medicine*. 2021; 8(6859926): 1-8.

5. Sagna, A. B., M. C. Yobo, E. E. Ndille, F. Remoue. New immuno-epidemiological biomarker of human exposure to *Aedes* vector bites: From concept to applications ‡. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2018; 3(3): 1-14
6. Montero, S. B., Gabrieli, P., Montarsi, F., Borean, A., Capelli, S., de Silvestro, G., Forneris, F., Pombi, *et al.* IgG nntibody responses to the *Aedes albopictus* 34k2 salivary protein as novel candidate marker of human exposure to the tiger mosquito. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020; 10(July): 1–12
7. Yobo, C. M., C. A. M. Sadia-Kacou, M. A. Adja, E. Elanga-Ndille, A. B. Sagna, N. Guindo-Coulibaly, A. *et al.* Evaluation of Human Exposure to *Aedes* Bites in Rubber and Palm Cultivations Using an Immunoepidemiological Biomarker. *BioMed Research International*: 2018; 1-9.
8. Ndille, E. E., S. Decoure, G. Damien, F. Mouchet, P. M. Drame, S. Cornelié, H. Noukpo, *et al.* First Attempt to Validate Human IgG Antibody Response to Nterm-34 kDa Salivary Peptide as Biomarker for Evaluating Exposure to *Aedes aegypti* Bites. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2012; 6(11): 1-7.
9. Fustec, B., T. Phanitchat, S. Aromseree, C. Pientong, K. Thaewongiew, T. Ekalaksananan, *et al.* Serological biomarker for assessing human exposure to *Aedes* mosquito bites during a randomized vector control intervention trial in northeastern Thailand. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2021; 15(5): 1-22.
10. Issaq, H. J., dan T. D. Veenstra. *Proteomic and Metabolomic Approaches to Biomarker Discovery*. 2nd Ed. San Diego. Elsevier. 2020.
11. Bublin, M., H. Breiteneder. Cross-reactivities of Non-Homologous Allergens. *Allergy*. 2019; 75: 1019-1022.
12. Dama, E., S. Cornelié, M. Camara, M. B. Somda, A. Poinignon, H. Ilboudo, *et al.* In Silico Identification of a Candidate Synthetic Peptide (Tsgf118-43) to Monitor Human Exposure to Tsetse Flies in West Africa. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2013; 7(9): 1-8..
13. Li, X., H. W. Yang, H. Chen, J. Wu, Y. Liu, J. F. Wei. In Silico Prediction of T and B Cell Epitopes of Der f 25 in *Dermatophagoides Farinae*. *International Journal of Genomics*. 2014; (483905): 1-10.
14. Ndille, E. E., S. Doucoure, A. Poinignon, F. O. Mouchet, S. Cornelié, E. D'ortenzio, J. S. B. Dehecq, F. Remoue. Human IgG antibody response to *Aedes aegypti* Nterm-34 kDa salivary peptide as an indicator to identify areas at high risk for dengue transmission: A retrospective study in urban settings of Vientiane city, Lao PDR. *Tropical Medicine and International Health*. 2014; 19(5), 576–580.
15. Doucoure, S., S. Cornelié, S. Patramool, F. Mouchet, E. Demette, M. Seveno, J. S. Dehecq, *et al.* 2013; First Screening of *Aedes Albopictus* Immunogenic Salivary Proteins. *Insect Molecular Biology* 22(4): 411–23 Bublin, M., dan H. Breiteneder. 2019. Cross-reactivities of Non-Homologous Allergens. *Allergy*. 75: 1019-1022
16. Hajissa, K., R. Zakaria, R. Suppian, Z. Mohamed. Design and evaluation of a recombinant multi-epitope antigen for serodiagnosis of toxoplasma gondii infection in humans. *Parasites and Vectors*. 2015; 8(1):1–5
17. Scheiblhofer, S., J. Laimer, Y. Machado, R. Weiss, J. Thalhamer, Influence of protein fold stability on immunogenicity and its implications for vaccine design. *Expert Review of Vaccines*. 2017; 16(5): 479–489
18. MacHado, Y., R. Freier, S. Scheiblhofer, T. Thalhamer, M. Mayr, P. Briza, S. Grutsch, *et al.* Fold stability during endolysosomal acidification is a key factor for allergenicity and immunogenicity of the major birch pollen allergen. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016; 137(5): 1525–1534

Pengaruh Ekstrak Buah Bakau (*Rhizophora* sp) terhadap Ekspresi *Monocyte Chemoattractant Protein-1* pada Aorta Tikus Aterosklerosis

Muhammad Yulis Hamidy^{1*}, Huriatul Masdar², Ayu Trisya Arti³

ABSTRACT

Atherosclerosis is an atheromatous plaque that protrudes into and clogs blood vessels. This study aimed to analyze the effect of *Rhizophora* sp extract on the expression of Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) in the early stages of atherosclerosis in rats fed an atherogenic diet. Eighteen abdominal aortic paraffin blocks of white rats were used, consisting of 3 groups: normal diet (K1), atherogenic diet (K2), and atherogenic diet and *Rhizophora* sp extract (K3). The effect of *Rhizophora* sp extract was assessed by immunohistochemical examination. MCP-1 expression was calculated in 5 fields of view, then analyzed using Photoshop Image Analysis. The results of this study indicated that administration of *Rhizophora* sp extract reduced MCP-1 expression in K3 compared to K2 (0.155 ± 0.075 vs 0.246 ± 0.097) although this result was not statistically significant. In conclusion, *Rhizophora* sp extract has the ability to inhibit MCP-1 expression in the aorta of rats fed an atherogenic diet.

Keywords: Atherosclerosis, Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), *Rhizophora* sp

Aterosklerosis adalah kerusakan pada dinding arteri yang mengenai dua lapisan membran yaitu intima dan media. Ada tiga faktor penting penyebab aterosklerosis yaitu stress oksidatif, hipertensi, dan hiperkolesterolemia.¹ Secara global sekitar 17,9 juta jiwa setiap tahun meninggal akibat penyakit kardiovaskular.² Aterosklerosis memiliki peranan pada penyakit kardiovaskular, khususnya penyakit jantung koroner (PJK), dan menjadi penyebab kematian utama di banyak negara.³

Aterosklerosis merupakan inflamasi kronis dan perjalanan penyakitnya melibatkan lipid, komponen dinding vaskular, sistem imun, serta trombosis yang ditandai dengan akumulasi kolesterol, infiltrasi makrofag, proliferasi sel otot polos, akumulasi komponen jaringan ikat dan pembentukan trombus.^{4,5}

Salah satu upaya dalam menurunkan angka kematian akibat aterosklerosis adalah melalui pengembangan fitofarmaka dengan memanfaatkan

sumber daya alam yang ada. Antioksidan eksogen yang berasal dari berbagai tumbuhan dapat dimanfaatkan dalam mencegah terjadinya stres oksidatif sehingga efek yang ditimbulkannya di tingkat seluler dapat dicegah.

Bakau/*mangrove* merupakan salah satu tumbuhan bermanfaat yang berinteraksi langsung dengan kehidupan manusia khususnya masyarakat pesisir. Ekstrak dan bahan baku bakau banyak digunakan sebagai sumber makanan dan untuk tujuan pengobatan alami.⁶

Berdasarkan hasil penelitian Podungge *et al.* menunjukkan bahwa pada sediaan ekstrak E30 terdeteksi adanya flavonoid, triterpenoid dan steroid serta tanin, saponin dan kuinon yang dominan. Flavonoid merupakan salah satu senyawa bioaktif yang dapat berperan sebagai antioksidan.⁷ Salah satu buah yang kaya antioksidan dari bakau adalah *black mangrove* (*R. mucronata*).⁸

Hasil penelitian sebelumnya oleh Hamidy *et al.* menunjukkan ekstrak metanol buah bakau *Rhizophora* sp dapat mencegah pembentukan sel busa di tahap awal aterosklerosis pada tikus yang diinduksi diet aterogenik.⁹ Proses aterogenesis tergantung pada (1) ekspresi molekul adhesi leukosit (LAM), (2) sinyal kimia seperti MCP-

* Corresponding author: yulis.hamidy@gmail.com

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

² KJFD Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

³ Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

1, *Interleukin 8* (IL8), dan *Interferon-Inducible Protein-10*.¹⁰ Protein kemoatraktan monosit 1 (MCP-1), molekul adhesi sel vaskular-1 (VCAM-1) dan molekul adhesi interseluler-1 (ICAM-1) terutama bertanggung jawab untuk kemotaksis dan adhesi monosit.¹¹

Penelitian ini meneliti bagaimana pengaruh pemberian ekstrak buah bakau *Rhizophora* sp terhadap ekspresi MCP-1 pada tahap awal aterosklerosis pada tikus yang diinduksi dengan diet aterosogenik (diet tinggi lemak).

METODE

Penelitian ini menggunakan desain rancangan acak terkontrol dengan pola *posttest-only control group design* untuk mengetahui ekspresi MCP-1 pasca pemberian ekstrak buah bakau *Rhizophora* sp pada aorta tikus yang diinduksi aterosklerosis. Ekstrak buah bakau didapatkan melalui proses maserasi bubuk buah bakau dengan menggunakan pelarut etanol. Buah bakau yang digunakan pada penelitian ini berasal dari daerah pesisir Dumai Provinsi Riau.

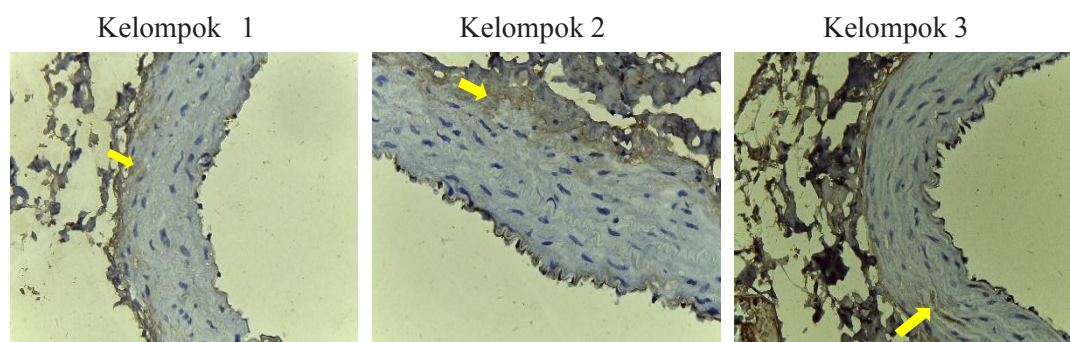
Populasi pada penelitian ini adalah 18 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar dengan usia sekitar 8-10 minggu dan bobot 180-250 gram. Tikus dibagi menjadi 3 kelompok yaitu Kelompok 1 (K1) adalah kelompok kontrol negatif yang diberi pakan pelet standar 20 gram/hari selama 3 hari, Kelompok 2 (K2) adalah kelompok kontrol positif yang diberi diet tinggi lemak 20 gram/hari selama 3 hari, dan Kelompok 3 (K3) adalah kelompok perlakuan yang diberi diet tinggi lemak 20 gram/hari dan ekstrak buah *mangrove* 500 mg/kgBB/hari selama 3 hari.

Pemeriksaan ekspresi MCP-1 dilakukan secara kuantitatif dengan menilai luas area terwarnai yang merupakan bentuk ekspresi MCP-1 pada tunika intima dan tunika media aorta abdominal tikus. Antibodi yang digunakan adalah MCP-1 *polyclonal antibody* (Bioss Antibodies Inc., Massachusetts, USA). Ekspresi MCP-1 dinilai dengan mengobservasi slide jaringan aorta tikus dalam 5 lapangan pandang berbeda menggunakan mikroskop yang dihubungkan ke komputer, kemudian dipotret dengan perbesaran 400x menggunakan aplikasi *Leica Acquired*. Daerah yang terwarnai (ekspresi MCP-1) kemudian dikalkulasikan menggunakan perangkat lunak *Photoshop Image Analysis*. Hasil kalkulasi disajikan secara kuantitatif dalam bentuk persentase dan merupakan ekspresi MCP-1 baik di tunika intima maupun tunika media. Data yang diperoleh selanjutnya dianalisis menggunakan *One Way Anova* dengan derajat kepercayaan 95%.

Penelitian ini telah lulus uji etik oleh Unit Etika Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Riau dengan Surat Keterangan Lolos Kaji Etik No.B/154/UN19.5.1.1.8/UEPKK/2022.

HASIL

Pemeriksaan imunohistokimia luas ekspresi MCP-1 pada aorta abdominal tikus secara kuantitatif dapat dilihat dari perbandingan persentase warna coklat sebagai warna acuan ekspresi MCP-1 pada 3 kelompok. Secara kualitatif dapat dilihat pada Gambar 1 berikut.



Gambar 1. Pemeriksaan imunohistokimia ekspresi MCP-1 pada aorta abdominal tikus (ditunjukkan oleh panah berwarna kuning, dengan pembesaran 400x).

Gambar di atas menunjukkan ekspresi MCP-1 pada tunika intima dan media aorta abdominal tikus putih Kelompok 1 (tikus diberi diet normal), Kelompok 2 (tikus diinduksi diet aterogenik), dan Kelompok 3 (tikus diinduksi diet aterogenik dan ekstrak buah *Rhizophora* sp). Terlihat adanya penurunan ekspresi MCP-1 yang terwarnai kecoklatan pada Kelompok 3 dibandingkan dengan Kelompok 2 yang ditunjukkan oleh panah berwarna kuning. Penilaian ekspresi ini dilakukan berdasarkan persentase luas area yang terwarnai.

Setelah dianalisis secara statistik didapatkan rerata luas ekspresi MCP-1 pada Kelompok 1, 2, dan 3 yang dapat dilihat pada Tabel 1 berikut ini.

Tabel 1. Luas ekspresi MCP-1 pada masing-masing kelompok

Kelompok		Rerata $\pm$ SE (%)	p
K1	4	0,063 $\pm$ 0,013	0,341
K2	6	0,246 $\pm$ 0,097	
K3	6	0,155 $\pm$ 0,075	

Keterangan: Nilai p bermakna jika $<0,05$

Nilai rerata luas ekspresi MCP-1 aorta tikus putih (*Rattus norvegicus*) dari yang terbesar sampai yang terkecil berturut-turut adalah pada kelompok K2, K3, dan K1.

Uji normalitas sebaran data luas ekspresi MCP-1 aorta di setiap kelompok diuji dengan menggunakan *Saphiro Wilk* dan didapatkan distribusi data yang normal ($p>0,05$). Uji homogenitas menunjukkan data ini memiliki varians yang normal ($p>0,05$). Data selanjutnya dianalisis dengan menggunakan *One Way Anova*. Setelah dilakukan uji *One Way Anova*, didapatkan hasil bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna luas ekspresi MCP-1 antar ketiga kelompok ($p>0,05$).

PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan luas ekspresi MCP-1 pada aorta tikus yang diberi ekstrak buah *Rhizophora* sp selama 3 hari setelah diinduksi dengan pemberian diet tinggi lemak. Pada penelitian ini, pemberian ekstrak buah bakau *Rhizophora* sp dengan dosis 500 mg/kgBB dapat menurunkan

ekspresi MCP-1 pada kelompok yang diinduksi dengan diet tinggi lemak walaupun secara statistik tidak berpengaruh secara signifikan. Penelitian sebelumnya oleh Hamidy *et al* menunjukkan pemberian ekstrak buah bakau *Rhizophora* sp dapat menekan proses pembentukan sel busa pada tahap awal aterosklerosis.¹²

Pada penelitian Harsa pemberian diet tinggi lemak dapat menurunkan kadar HDL, meningkatkan kadar kolesterol LDL, trigliserida, serta meningkatkan kadar kolesterol total secara bermakna pada darah tikus putih (*Rattus norvegicus*).¹³ Sejalan dengan penelitian Ismawati *et al* yang menggunakan lemak kambing 5%, asam kolat 0,2%, dan kolesterol 2% sebagai diet tinggi aterogenik serta pemberian vitamin D3 berperan dalam menginduksi terjadinya aterosklerosis pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).¹⁴ Tingginya kadar LDL menyebabkan disfungsi endotel dan meningkatnya permeabilitas endotel sehingga LDL mudah masuk ke ruang subendotel.^{15,16} Disfungsi endotel merupakan tahap awal terjadinya aterosklerosis disertai dengan retensi *low-density lipoprotein* (LDL) dan modifikasinya pada tunika intima menjadi Ox-LDL.^{17,18} Proses inflamasi akan diperberat oleh sel busa dengan menghasilkan kemokin dan sitokin.^{15,19} Stres oksidatif mendorong sintesis sitokin pro-aterogenik (TNF- α dan interleukin IL-1 dan IL-6), molekul adhesi (VCAM-I dan ICAM-I), dan kemokin (MCP-1) melalui aktivasi NF-kB yang dimediasi oleh protein kejutan panas (HSP-60).^{15,18}

MCP-1 (juga disebut sebagai CCL2) adalah kemokin yang berperan dalam transmigrasi monosit yang paling sering. MCP-1 diproduksi terutama oleh endotel/EC, sel otot polos, monosit dan makrofag intima, serta ekspresinya diregulasi setelah stimulus proinflamasi atau cedera jaringan, MCP-1 mendukung migrasi transendotel monosit yang bersirkulasi dari plasma ke intima.¹⁸

Penelitian Hamidy *et al* tentang efek ekstrak buah bakau *Rhizophora* sp terhadap ekspresi TGF- β 1 didapatkan bahwa ekstrak buah bakau dapat menghambat ekspresi TGF- β 1 pada aorta tikus yang diberi diet aterogenik.²² Hasil penelitian Mile *et al* mengenai hasil uji fitofarmaka buah bakau jenis *R. mucronata* yang berasal dari Desa Langge Kabupaten Gorontalo Utara adalah kadar abu 0,22

%; kadar protein 6,85 %; karbohidrat 30,30; % kadar lemak total 2,33 %; dan kadar air 52,38 %. Untuk senyawa bioaktif yang teridentifikasi yaitu senyawa, Saponin, Triptenoid, Tanin, Flavonoid dan steroid serta senyawa fenol hidroquinon.⁶

Terjadinya infiltrasi monosit ke subendotel memainkan peran penting pada tahap inisiasi dan perkembangan lesi aterosklerotik. MCP-126 merupakan salah satu faktor yang berperan penting dalam rekrutmen monosit. MCP-1 berperan pada tahap inisiasi aterosklerosis dan dapat menjadi target potensial untuk terapi aterosklerotik.²⁰ Kemampuan flavonoid yaitu menghambat oksidasi lipid dan sebagai penangkap radikal bebas.^{22,23}

Penelitian yang dilakukan Hamidy *et al* menunjukkan bahwa andrographolide menghambat ekspresi MCP-1 pada tahap inisiasi aterosklerosis pada tikus yang diinduksi diet aterogenik. Andrographolide merupakan salah satu bahan aktif utama yang dikandung oleh *Andrographis paniculata*. Zat ini merupakan antioksidan handal yang dapat menangkalkan radikal bebas. Pada penelitian ini andrographolide dapat mengurangi pembentukan sel busa pada tahap awal aterosklerosis.^{24,25}

KESIMPULAN

Setelah dilakukan penelitian mengenai efek pemberian ekstrak buah bakau *Rhizophora* sp terhadap luas area ekspresi MCP-1 tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar, didapatkan kesimpulan bahwa ekstrak buah bakau *Rhizophora* sp dapat menghambat ekspresi MCP-1 yang ditandai dengan menurunnya luas area ekspresi MCP-1 pada aorta abdominal tikus putih yang diinduksi diet aterogenik.

DAFTAR PUSTAKA

- Meidayanti D. Manfaat likopen dalam tomat sebagai pencegahan terhadap timbulnya aterosklerosis. J Med Utama. 2021;02(03):906–10.
- World Health Organisation. Cardiovascular diseases [Internet]. [cited 2022 Jul 1]. Available from: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
- Prameswari NP. Pemanfaatan senyawa antiaterogenik jamur tiram putih (*Pleurotus spp*) dalam pencegahan aterosklerosis. J ilmu mahasiswa ked. Indonesia. Mei-Oktober 2019; 7(2) : 61.
- Hanna Nurjanah, Budi Setiawan KR. Indonesian Journal of Human Nutrition. *Indones J Hum Nutr* [Internet]. 2020;7(2):139–52.
- Callista O, Handayani D, Tritisari KP. Pengaruh pemberian tepung daun katuk terhadap penebalan dinding aorta tikus wistar. Indonesian Journal of Human Nutrition, Desember 2015, 2(2) : 85 – 90.
- Mile L, Nursyam H, Setijawati D, Sulistiyati TD. Studi fitokimia buah mangrove (*rhizophora mucronata*) di desa langge kabupaten gorontalo utara. Jambura Fish Processing Journal. 2021; 3(1): 1.
- Podungge F, Purwaningsih S, Nurhayati T. 2015. The Characteristic of black bakau fruit as extract of antioxidant source. Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia. 18 (2): 140–149.
- Purwaningsih S, Salamah E, Yudha A, Sukarno P, Deskawati E. 2013. Aktivitas antioksidan dari buah mangrove (*Rhizophora mucronata* Lamk.) pada suhu yang berbeda. Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia. 16: (3)
- Hamidy MY, Masdar H, Darmawi D. Effect of mangrove (*rhizophora* sp) fruit extract on foam cell formation at the initiation stage of atherosclerosis. Biomed Pharmacol J 2020; 13(1).
- Soehnlein O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis. *Circ Res* 2012;110:875-88.
- Aprotosoaie AC, Costache AD, Costache II. Therapeutic strategies and chemoprevention of atherosclerosis: what do we know and where do we go? Pharm 2022, Vol 14, Page 722 [Internet]. 2022 Mar 28 [cited 2022 Jul 2];14(4):722.
- Hamidy MY, Masdar H, Darmawi D. Effect of mangrove (*rhizophora* sp) fruit extract on foam cell formation at the initiation stage of atherosclerosis. Biomed Pharmacol J 2020; 13(1).
- Harsa IMS. Efek pemberian diet tinggi lemak terhadap profil lemak darah tikus putih

- (*Rattus norvegicus*). Univ Wijaya Kusuma. 2014;31(1):21–8.
14. Ismawati, Oenzil F, Yanwirasti, Yerizel E. Changes in expression of proteasome in rats at different stages of atherosclerosis. *Anat Cell Biol*. 2016;49(2):99–106.
 15. Alfarisi HAH, Mohamed ZBH, Ibrahim M Bin. Basic pathogenic mechanisms of atherosclerosis. *Egypt J Basic Appl Sci [Internet]*. 2020;7(1):116–25.
 16. Zhang ZK, Li J, Yan DX, Leung WN, Zhang BT. Icaritin inhibits collagen degradation-related factors and facilitates collagen accumulation in atherosclerotic lesions: A potential action for plaque stabilization. *Int J Mol Sci*. 2016;17(2):1–16.
 17. Bergheanu, SC. Bodde, MC. Jukema, JW. Patofisiologi dan pengobatan aterosklerosis. *Neth Heart J*. 2017 Apr; 25(4): 231–242.
 18. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):1–38.
 19. Marchio P, Guerra-Ojeda S, Vila JM, Aldasoro M, Victor VM, Mauricio MD. Targeting early atherosclerosis: A focus on oxidative stress and inflammation. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019(Ldl):1–32.
 20. Hamidy MY, Masdar H, Winarto W. Mangrove (*Rhizophora* sp.) fruit extract inhibits tumor growth factor (TGF)- β 1 expression in high cholesterol diet-fed rats. *J Farm Galen (Galenika J Pharmacy)*. 2021;7(3):213–20.
 21. Hamidy MY, Oenzil F, Yanwirasti, Aldi Y. Effect of andrographolide on monocyte chemoattractant protein-1 expression at the initiation stage of atherosclerosis in atherogenic diet-fed rats. *Biomed Pharmacol J*. 2019;12(3):1167–73.
 22. Banjarnahor, S. D. S., Artanti, N. Antioxidant properties of flavonoids. *Medical Journal of Indonesia*. 2014; 23(4), 239–244.
 23. Trembl J, Šmejkal K. Flavonoids as Potent Scavengers of Hydroxyl Radicals. *Compr Rev Food Sci Food Saf [Internet]*. 2016 Jul 1 [cited 2022 Nov 8];15(4):720–38.
 24. Hamidy MY, Oenzil F, Yanwirasti, Aldi Y. Effect of andrographolide on monocyte chemoattractant protein-1 expression at the initiation stage of atherosclerosis in atherogenic diet-fed rats. *Biomed Pharmacol J*. 2019;12(3):1167–73.
 25. Maulita SD, Santosa PE, Suharyati S, Hartono M, Tantalo S. The profile of avian influenza and newcastle disease antibody titers on rooster by giving sambiloto extract treatment. 2022 [cited 2022 Nov 9];6(4):360–7

Hubungan Kadar Polusi Udara dengan Kejadian Tuberkulosis di Kota Pekanbaru Tahun 2015 sampai dengan 2020

Suyanto¹, Salsabilla Aulia², Emillian Ramli³, Fifia Chandra¹

ABSTRACT

Changes in air quality increase host susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis*. Retrospective cohort study to see the relationship between air pollution levels and climate with tuberculosis cases in Pekanbaru City in 2015 – 2020. It found there is a significant positive correlation between PM₁₀, SO₂, CO, O₃, NO₂, PM_{2.5} and the number of tuberculosis cases per day. While in climate, temperature and humidity parameters do not provide a significant relationship, while rainfall and wind speed provide a very weak correlation strength with tuberculosis. We conclude there is a positive correlation air pollution and the number of tuberculosis cases per day.

Keywords: air pollution, climate, tuberculosis

Pencemaran udara adalah masuknya atau dimasukkannya zat, energi, dan/atau komponen lain ke dalam udara sehingga mutu udara ambien turun sampai ke tingkat tertentu yang menyebabkan udara ambien tidak dapat memenuhi fungsinya.¹ Aktivitas transportasi khususnya kendaraan bermotor merupakan sumber pencemaran udara di daerah perkotaan.² Khusus untuk wilayah Riau, kejadian kebakaran hutan juga merupakan sumber polusi udara dan dapat berdampak pada aspek sosial, budaya, ekonomi dan politik. Berdasarkan laporan Kementerian Lingkungan Hidup dan Kehutanan, melalui Karhutla *Monitoring System*, kejadian karhutla tahun 2015 diduga telah membakar hutan dan lahan Indonesia seluas 2,61 juta hektar. Selanjutnya, pada tahun 2019 sekitar 90.550 hektar wilayah Riau dari 1.649.258 hektar hutan dan lahan Indonesia mengalami kebakaran hutan.³

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang dapat menyerang paru dan organ lainnya. Tuberkulosis terutama menyerang paru-paru sebagai tempat infeksi primer, selain itu TB dapat juga

menyerang kulit, kelenjar limfe, tulang, dan selaput otak. Tuberkulosis menular melalui droplet infeksius yang terinhalasi oleh orang sehat.^{4,5}

Jumlah kasus tuberkulosis di Indonesia pada tahun 2020 sebanyak 351.936 kasus, jumlah kasus ini menurun dibandingkan tahun 2019 yaitu sebesar 568.987 kasus. Prevalensi kasus tuberkulosis di Indonesia pada tahun 2018 sebesar 214 kasus per 100.000 penduduk. Prevalensi ini menurun pada tahun 2020 sebesar 130 kasus per 100.000 penduduk.⁶ Tingginya jumlah kasus tuberkulosis juga berasosiasi dengan kualitas udara yang buruk. Hal ini sejalan dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Wenjuan Wang pada tahun 2020 di Shijiazhuang, China, penelitian tersebut menyebutkan bahwa PM₁₀ memiliki efek jangka pendek terhadap jumlah kasus tuberkulosis.⁷ Selain itu sebuah *systematic literature review* yang dilakukan oleh Igor Popovic pada tahun 2020 menyatakan bahwa dari 11 studi terdapat beberapa statistik yang menunjukkan efek yang signifikan dari polusi udara terhadap kasus tuberkulosis.⁸

Salah satu kota di Indonesia yang terdampak polusi udara adalah Kota Pekanbaru. Paparan asap dari kebakaran hutan yang terjadi selama periode 2015-2019 membuat kualitas udara memburuk. Untuk itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan kadar polusi udara dengan angka kejadian tuberkulosis di Kota Pekanbaru.

* Corresponding author : suyantounri@gmail.com

¹ KJFD Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

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

³ Dinas Kesehatan Provinsi Riau, Indonesia

METODE

Metode penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode analitik. Metode ini dilakukan dengan metode time-series dengan kohort retrospektif yang digunakan untuk melihat hubungan kualitas udara berdasarkan pola polusi udara dan iklim dengan pola kejadian tuberkulosis di Kota Pekanbaru tahun 2015-2020.

Dilakukan uji korelasi antara CO, NO₂, O₃, SO₂, PM₁₀, PM_{2.5}, temperatur, kelembapan, curah hujan dan kecepatan angin dengan tuberkulosis. Uji korelasi ini dilakukan dengan uji korelasi Spearman's rho yang kemudian akan didapatkan nilai signifikansi (*p value*) dan koefisien korelasi (*r*).

HASIL

Penelitian ini telah dilakukan dalam wilayah kerja Dinas Lingkungan Hidup dan Kebersihan Kota Pekanbaru berupa data laporan kualitas udara dan data dari Dinas Kesehatan Kota Pekanbaru berupa data tuberkulosis. Penelitian ini dilakukan berdasarkan data laporan selama 2.192 hari yang terhitung mulai tanggal 1 Januari 2015 sampai dengan 31 Desember 2020.

Korelasi parameter Polusi Udara dengan angka kejadian Tuberkulosis

Berdasarkan pengolahan data, didapatkan nilai koefisien korelasi antara parameter polusi udara dengan tuberkulosis pada tabel 1, sebagai berikut:

Tabel 1. Korelasi parameter polusi udara dengan angka kejadian tuberkulosis

Variabel	N	p value	r (koefisien korelasi)
PM ₁₀	1811	0,000	0,159
SO ₂	1157	0,002	0,092
CO	1706	0,000	0,135
O ₃	1736	0,000	0,174
NO ₂	1649	0,000	0,137
PM _{2.5}	910	0,000	0,115

Pada tabel 1 menunjukkan hasil uji korelasi *Spearman's rho* antara polusi udara berupa konsentrasi PM₁₀ dengan jumlah kasus total tuberkulosis per hari diperoleh nilai signifikansi (*p value*) 0,000. Konsentrasi SO₂ dengan jumlah kasus total tuberkulosis diperoleh nilai signifikansi (*p value*) 0,002. Konsentrasi CO dengan jumlah kasus total tuberkulosis diperoleh nilai signifikansi (*p value*) 0,000. Konsentrasi O₃ dengan jumlah kasus total tuberkulosis diperoleh nilai signifikansi (*p value*) 0,000. Konsentrasi NO₂ dengan jumlah kasus total tuberkulosis diperoleh nilai signifikansi (*p value*) 0,000. Konsentrasi PM_{2.5} dengan jumlah kasus total tuberkulosis diperoleh nilai signifikansi (*p value*) 0,000. Nilai signifikansi *p value* < 0,05, menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara variabel parameter polusi udara dan kasus tuberkulosis.

Pada kekuatan hubungan dapat terlihat dari nilai koefisien korelasi PM₁₀ 0,159 yang memiliki tingkat korelasi yang lemah. Kekuatan hubungan SO₂ dapat terlihat dari nilai koefisien korelasi 0,092 yang memiliki tingkat korelasi yang sangat lemah. Kekuatan hubungan CO dapat terlihat dari nilai koefisien korelasi 0,135 yang memiliki tingkat korelasi yang lemah. Pada kekuatan hubungan dapat terlihat dari nilai koefisien korelasi O₃ 0,174 memiliki tingkat korelasi yang lemah. Kekuatan hubungan NO₂ dapat terlihat dari nilai koefisien korelasi 0,137 yang memiliki tingkat korelasi yang lemah. Pada kekuatan hubungan dapat terlihat dari nilai koefisien korelasi PM_{2.5} 0,115 yang memiliki tingkat korelasi yang lemah.

Korelasi Parameter Iklim dengan angka kejadian Tuberkulosis

Hasil uji korelasi iklim berupa data temperatur, kelembapan, curah hujan, kecepatan angin dengan

pengaruhnya terhadap jumlah kasus tuberkulosis dapat dilihat sebagai berikut :

Tabel 2. Korelasi hubungan parameter iklim dengan angka kejadian tuberculososis

Variabel	N	p value	r (koefisien korelasi)
Temperatur rata-rata	2137	0,965	0,001
Kelembapan rata-rata	2137	0,464	-0,016
Curah hujan	1783	0,021	-0,055
Kecepatan angin	2147	0,003	0,065

Berdasarkan tabel 2, menunjukkan bahwa hasil uji korelasi *Rank Spearman* antara hubungan temperatur rata-rata dengan tuberkulosis diperoleh nilai signifikansi (*p value*) 0,965. Hubungan kelembapan rata-rata dengan tuberkulosis diperoleh nilai signifikansi (*p value*) 0,464. Nilai signifikansi *p value* > 0,05 yang berarti tidak terdapat hubungan yang signifikan antara temperatur dan kelembapan udara dengan tuberkulosis.

Hasil uji korelasi *Spearman's rho* antara hubungan curah hujan dengan tuberkulosis diperoleh nilai signifikansi (*p value*) 0,021. Pada hubungan kecepatan angin dengan tuberkulosis diperoleh nilai signifikansi (*p value*) 0,003. Nilai signifikansi *p value* curah hujan dan kecepatan angin < 0,05 yang berarti menunjukkan hubungan yang signifikan dengan tuberkulosis.

Pada kekuatan hubungan curah hujan dengan nilai koefisiensi korelasi -0,055 yang memiliki korelasi negatif yang sangat lemah dengan tuberkulosis. Pada kekuatan hubungan kecepatan angin dapat terlihat nilai koefisiensi korelasi 0,065 yang memiliki tingkat korelasi yang sangat lemah dengan tuberkulosis.

PEMBAHASAN

Korelasi Polusi Udara dengan angka kejadian Tuberkulosis

Polusi udara adalah kondisi dimana terdapat zat berbahaya di udara yang dapat mengakibatkan risiko gangguan kesehatan atau dapat juga terjadi gangguan pada lingkungan secara umum. Tuberkulosis adalah penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang berasal riwayat

kontak dengan seseorang yang terinfeksi.

Berdasarkan tabel 1 menunjukkan hasil uji korelasi *Spearman* antara hubungan konsentrasi PM₁₀ dengan jumlah kasus tuberkulosis diperoleh nilai signifikansi (*p value*) 0,000. Nilai *p value* 0,000 < 0,05 yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel tersebut. Nilai koefisiensi korelasi PM₁₀ dengan tuberkulosis 0,159 yang memiliki korelasi positif tetapi dengan tingkat korelasi yang lemah.

Uji korelasi pada hubungan konsentrasi PM_{2.5} dengan jumlah kasus tuberkulosis diperoleh nilai signifikansi (*p value*) 0,000. Nilai *p value* 0,000 < 0,05 yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel tersebut. Nilai koefisiensi korelasi PM_{2.5} dengan tuberkulosis 0,115 yang memiliki korelasi positif tetapi dengan tingkat korelasi yang lemah.

Jika terjadi peningkatan konsentrasi PM₁₀ dan PM_{2.5} akan meningkatkan jumlah kasus tuberkulosis di Kota Pekanbaru. Penyebab meningkatnya risiko tuberkulosis ini bisa disebabkan karena peningkatan konsentrasi PM₁₀ dan PM_{2.5} dapat merusak respon imun pernafasan di dalam tubuh seseorang sehingga meningkatkan kerentanan terhadap bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Selain itu ukuran polutan yang kecil dari 10mikron atau bahkan polutan berukuran 2,5 mikron ini mampu melewati saluran pernapasan dan menumpuk pada jaringan paru-paru.⁹ Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Jinan, Shandong, China oleh Liu Yao *et al.*, pada tahun 2019 yang menyatakan bahwa terdapat korelasi positif peningkatan paparan PM₁₀ dan PM_{2.5} dengan kejadian kasus tuberkulosis.¹⁰

Begitu juga uji korelasi pada hubungan konsentrasi SO_2 dengan jumlah kasus tuberkulosis diperoleh nilai signifikansi (p value) 0.002. Nilai p value $0,002 < 0,05$ yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel tersebut. Nilai koefisiensi korelasi SO_2 dengan tuberkulosis 0,092 yang memiliki korelasi positif tetapi dengan tingkat korelasi yang sangat lemah.

Jika terjadi peningkatan konsentrasi SO_2 akan meningkatkan jumlah kasus tuberkulosis di Kota Pekanbaru. Penelitian ini sejalan dengan *systematic literatur review* yang dilakukan oleh Igor Popovic et al., yang menyatakan bahwa SO_2 memiliki korelasi terhadap meningkatnya kasus tuberkulosis.⁸ Paparan SO_2 selama 30 menit, kemungkinan mampu mengakibatkan apoptosis pada makrofag alveolar.⁷

Selanjutnya uji korelasi pada hubungan konsentrasi CO dengan jumlah kasus tuberkulosis diperoleh nilai signifikansi (p value) 0.000. Nilai p value $0,000 < 0,05$ yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel tersebut. Nilai koefisiensi korelasi CO dengan tuberkulosis 0,155 yang memiliki korelasi positif tetapi dengan tingkat korelasi yang lemah.

Peningkatan konsentrasi CO akan meningkatkan jumlah kasus tuberkulosis di Kota Pekanbaru. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Liu Yao et al., pada tahun 2019 yang menyatakan bahwa CO meningkatkan sensitivitas kasus tuberkulosis dan meningkatkan resistensi pengobatan TB.¹⁰ Ikatan karboksihemoglobin memiliki efek penghambatan pada respon imun tubuh dan menyebabkan inflamasi.⁹ Penelitian lain yang dilakukan oleh Yi Jun Lin et al., pada tahun 2019 menyebutkan pengaruh CO dapat mengaktifkan interleukin (IL-10) dalam makrofag paru-paru dan meningkatkan risiko reaktivasi *Mycobacterium tuberculosis*.¹¹

Uji korelasi pada hubungan konsentrasi O_3 dengan jumlah kasus total tuberkulosis diperoleh nilai signifikansi (p value) 0.000. Nilai p value $0,000 < 0,05$ yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel tersebut. Nilai koefisiensi korelasi O_3 dengan tuberkulosis 0,174 yang memiliki korelasi positif tetapi dengan tingkat korelasi yang lemah.

Selanjutnya peningkatan konsentrasi O_3 akan meningkatkan jumlah kasus tuberkulosis

di Kota Pekanbaru. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Wulumuqi, China oleh Jiandong Yang et al., yang menyatakan bahwa O_3 meningkatkan risiko terjadinya kasus tuberkulosis. Hal ini terjadi karena sifat ozon merupakan zat kimia yang dapat melakukan oksidasi yang kuat, menyebabkan iritasi pada saluran pernapasan.⁹

Uji korelasi pada hubungan konsentrasi NO_2 dengan jumlah kasus total tuberkulosis diperoleh nilai signifikansi (p value) 0.000. Nilai p value $0,000 < 0,05$ yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel tersebut. Nilai koefisiensi korelasi NO_2 dengan tuberkulosis 0,137 yang memiliki korelasi positif tetapi dengan tingkat korelasi yang lemah.

Demikian pula, peningkatan konsentrasi NO_2 akan meningkatkan jumlah kasus tuberkulosis di Kota Pekanbaru. Penelitian ini sejalan dengan meta-analysis yang dilakukan oleh Kun Xiang et al. pada tahun 2021 yang menyatakan paparan NO_2 berasosiasi dengan tingginya insiden tuberkulosis.¹² Penelitian oleh Kai Huang et al. pada tahun 2020 juga mengatakan NO_2 merupakan gas yang dapat mengiritasi saluran pernapasan bagian bawah dan juga alveolus. Oleh karena itu NO_2 membantu mempercepat *Mycobacterium tuberculosis* menyerang alveoli dan dapat mempercepat perkembangan tuberkulosis.¹³

Selain akibat yang ditimbulkan oleh gas-gas polusi udara, secara umum peningkatan kadar polusi udara juga dapat berasosiasi dengan aktivitas dan kegiatan masyarakat. Semakin tingginya kadar polusi udara mengakibatkan berkurangnya aktivitas di luar ruangan. Terjadinya peningkatan aktivitas di dalam ruangan juga dapat meningkatkan risiko penularan akibat kontak terhadap seseorang yang terinfeksi tuberkulosis.⁹

Berdasarkan paparan hubungan signifikansi dari parameter parameter polusi udara tahun 2015 sampai dengan 2020 menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara variabel polusi udara berupa PM_{10} , SO_2 , CO, O_3 , NO_2 , $\text{PM}_{2,5}$ dengan jumlah kasus tuberkulosis per hari. Penelitian lain yang mendukung dengan peningkatan polusi udara mengakibatkan peningkatan kualitas udara adalah pada penelitian yang dilakukan di Federal District, Brazil yang dilakukan oleh Fernanda Monteiro de Castro Fernandes et al., yang menyatakan bahwa

terdapat hubungan antara meningkatnya polusi udara dengan peningkatan kasus tuberkulosis.¹⁴

Korelasi Iklim dengan angka kejadian Tuberkulosis

Berdasarkan tabel 2, menunjukkan bahwa hasil uji korelasi *Spearman* antara hubungan temperatur rata-rata dengan tuberkulosis diperoleh nilai signifikansi (*p value*) 0,965. Nilai *p value* $0,965 > 0,05$ yang berarti tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel tersebut. Begitu juga hasil uji korelasi *Spearman* antara hubungan kelembapan rata-rata dengan tuberkulosis diperoleh nilai signifikansi (*p value*) 0,464. Nilai *p value* $0,464 > 0,05$ yang berarti juga tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kelembapan dengan tuberkulosis.

Data temperatur dan kelembapan udara menunjukkan tidak terdapat adanya pengaruh yang signifikan terhadap kasus tuberkulosis. Temperatur dan kelembapan dapat berpengaruh pada suhu udara yang sangat rendah, seperti pada musim dingin dengan suhu $<22^{\circ}\text{C}$. Pada musim dingin, sedikitnya waktu paparan sinar matahari kekurangan mengakibatkan seseorang vitamin D dan dapat menurunkan sistem kekebalan tubuh.^{15,16} Indonesia merupakan negara tropis, sehingga temperatur rendah yang sangat ekstrim sangat jarang terjadi.¹⁷

Berdasarkan tabel 2, menunjukkan bahwa hasil uji korelasi *Spearman* antara hubungan curah hujan dengan tuberkulosis diperoleh nilai signifikansi (*p value*) 0,021. Nilai *p value* $0,021 < 0,05$ yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel tersebut. Kekuatan hubungan dapat terlihat dengan nilai koefisiensi korelasi -0,055 yang memiliki tingkat korelasi yang sangat lemah.

Hasil dari uji korelasi ini menunjukkan bahwa terdapat korelasi negatif yang berarti jika terjadi peningkatan curah hujan maka terjadi penurunan jumlah kasus tuberkulosis di Kota Pekanbaru. Penelitian ini menunjukkan bahwa pengaruh curah hujan berkorelasi negatif, tetapi dengan kekuatan hubungan yang sangat lemah. Efek korelasi negatif tersebut bisa terjadi akibat lamanya perkembangan penyakit tuberkulosis, basil *Mycobacterium tuberculosis* membutuhkan waktu yang lama untuk menimbulkan gejala setelah masuk kedalam

tubuh.¹⁸ Oleh karena itu pada saat tingginya curah hujan, tidak terdapat korelasi langsung curah hujan dengan penyakit tuberkulosis. Pada musim hujan masyarakat mengurangi aktivitas di luar ruangan yang berhubungan dengan berkurangnya pemeriksaan kesehatan ke fasilitas kesehatan.¹⁴

Hasil uji korelasi *Spearman* antara hubungan kecepatan angin dengan tuberkulosis diperoleh nilai signifikansi (*p value*) 0,003. Nilai *p value* $0,003 < 0,05$ yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel tersebut. Pada kekuatan hubungan dapat terlihat nilai koefisiensi korelasi 0,065 yang memiliki tingkat korelasi yang sangat lemah.

Hasil dari uji korelasi ini menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif yang berarti jika terjadi peningkatan kecepatan angin maka terjadi peningkatan jumlah kasus tuberkulosis di Kota Pekanbaru tetapi dengan kekuatan yang sangat lemah. Penelitian yang mendukung hubungan kecepatan angin ini dilakukan di Beijing, China yang dilakukan oleh Cun Yan Zhang et al., yang menyatakan bahwa terdapat peningkatan kasus tuberkulosis apabila meningkatnya kecepatan angin, hal ini bisa terjadi akibat difusi yang cepat basil *Mycobacterium tuberculosis* oleh kecepatan angin yang tinggi, sehingga secara langsung mempengaruhi kejadian tuberkulosis.¹⁹

Secara umum hubungan kondisi iklim di Indonesia khususnya Pekanbaru tidak mempengaruhi secara signifikan terhadap kasus tuberkulosis. Iklim tropis dengan perbedaan rentang yang tidak terlalu jauh membuat nilai hasil yang tidak signifikan ataupun korelasi yang sangat lemah antara parameter iklim dan tuberkulosis tersebut.

KESIMPULAN

Uji korelasi *Spearman rho* menunjukkan terdapat korelasi positif antara hubungan polusi udara dengan meningkatnya kasus tuberkulosis. Ada hubungan yang signifikan antara PM_{10} , SO_2 , CO , O_3 , NO_2 , $\text{PM}_{2.5}$ (*p value* $< 0,05$) dan mempunyai korelasi positif dengan jumlah kasus tuberkulosis per harinya meskipun dengan korelasi yang lemah. Sedangkan pada iklim parameter temperatur dan kelembapan tidak memberikan hubungan yang signifikan, serta curah hujan dan kecepatan angin

memberikan kekuatan korelasi yang sangat lemah dengan tuberkulosis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Dinas Kesehatan dan Dinas Lingkungan Hidup dan Kebersihan Kota Pekanbaru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Presiden RI. PP RI No 41 Tahun 1999 Tentang Pengendalian Pencemaran Udara. Peraturan Pemerintah no 41 tentang Pengendali Pencemaran Udara. Published online 1999. Available: <https://peraturan.bpk.go.id/Home/Details/54332/pp-no-41-tahun-1999>
2. Kusminingrum N, G G. Polusi udara akibat aktivitas kendaraan bermotor di jalan perkotaan Pulau Jawa dan Bali. Pus Litbang Jalan dan Jemb. Published online 2008:13. <http://pu.go.id/uploads/services/infopublik20130926120104.pdf>
3. BNPB. Rekapitulasi luas kebakaran hutan dan lahan (Ha) Per Provinsi di Indonesia Tahun 2016-2021. Karhutla Monit Sist. 2021;(1):26-27. http://sipongi.menlhk.go.id/hotspot/luas_ kebakaran
4. Darliana D. Manajemen pasien tuberkulosis paru. Idea Nurs J. 2011;2(1):27-31.
5. WHO. Global tuberculosis report 2020.; 2020.
6. KEMENKES RI. Profil kesehatan Indonesia 2020; 2021. <https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/Profil-Kesehatan-Indonesia-Tahun-2020.pdf>
7. Wang W, Guo W, Cai J, Guo W, Liu R, Liu X, et al. Epidemiological characteristics of tuberculosis and effects of meteorological factors and air pollutants on tuberculosis in Shijiazhuang, China: A distribution lag non-linear analysis. Environ Res. 2021;195:110310. doi:10.1016/j.envres.2020.110310
8. Popovic I, Soares Magalhaes RJ, Ge E, Marks GB, Dong GH, Wei X, et al. A systematic literature review and critical appraisal of epidemiological studies on outdoor air pollution and tuberculosis outcomes. Environ Res. 2019;170(December 2018):33-45. doi:10.1016/j.envres.2018.12.011
9. Yang J, Zhang M, Chen Y, Ma L, Yadikaer R, Lu Y, et al. A study on the relationship between air pollution and pulmonary tuberculosis based on the general additive model in Wulumuqi, China. Int J Infect Dis. 2020;96:42-47. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.032
10. Yao L, Liang Liang C, Jin Yue L, Song WM, Su L, Li YF, et al. Ambient air pollution exposures and risk of drug-resistant tuberculosis. Environ Int. 2019;124(August 2018):161-169. doi:10.1016/j.envint.2019.01.013
11. Lin YJ, Lin HC, Yang YF, Chi YC, Min PL, Szu CC, et al. Association between ambient air pollution and elevated risk of tuberculosis development. Infect Drug Resist. 2019;12:3835-3847. doi:10.2147/IDR.S227823
12. Xiang K, Xu Z, Yu QH, Yi SH, Yi LD, Wu Q, et al. Association between ambient air pollution and tuberculosis risk: A systematic review and meta-analysis. Chemosphere. 2021;277:130342. doi:10.1016/j.chemosphere.2021.130342
13. Huang K, Ding K, Yang XJ, Yang Hu C, Jiang W, Guo Hua X, et al. Association between short-term exposure to ambient air pollutants and the risk of tuberculosis outpatient visits: A time-series study in Hefei, China. Environ Res. 2020;184(February):109343. doi:10.1016/j.envres.2020.109343
14. Fernandes FM de C, Martins E de S, Pedrosa DMAS, Evangelista M do SN. Relationship between climatic factors and air quality with tuberculosis in the Federal District, Brazil, 2003–2012. Brazilian J Infect Dis. 2017;21(4):369-375. doi:10.1016/j.bjid.2017.03.017
15. Mohammed SH, Ahmed MM, Al-Mousawi AM, Azeez A. Seasonal behavior and forecasting trends of tuberculosis incidence in Holy Kerbala, Iraq. Int J Mycobacteriology. 2018;6(3):239-245. doi:10.4103/ijmy.ijmy
16. Xu M, Li Y, Liu B, Chen R, Sheng L, Yan S, et al. Temperature and humidity associated with increases in tuberculosis notifications: a time-series study in Hong Kong. Epidemiol Infect. 2020;149:e8. doi:10.1017/S0950268820003040

17. Aldrian, Edvin, M. Karmini and BB. Adaptasi dan mitigasi perubahan iklim global. pusat perubahan iklim dan kualitas udara, Kedeputian Bidang Klimatologi, Badan Meteorologi, Klimatologi, dan Geofisika; 2011.
18. Kim EH, Bae JM. Seasonality of tuberculosis in the Republic of Korea, 2006-2016. *Epidemiol Health*. 2018;40:e2018051. doi:10.4178/epih.e2018051
19. Zhang CY, Zhang A. Climate and air pollution alter incidence of tuberculosis in Beijing, China. *Ann Epidemiol*. 2019;37:71-76. doi:10.1016/j.annepidem.2019.07.003

Comparations Of Glycated Albumin Among Type 2 Diabetes Mellitus Patient With Normoalbuminuria, Microalbuminuria And Macroalbuminuria

Raja Iqbal Mulya Harahap^{1*}, Nina Tristina¹, Ruri Rizki Anriani¹

ABSTRACT

Diabetic nephropathy is the most often complication of diabetes mellitus (DM). Complications of diabetic nephropathy can occur through several pathways, one of which is the formation of Advanced Glycation End Products (AGEs) through the formation of Glycated Albumin (GA). Glycated albumin (GA) is a medium-term glycemic control (2-3 weeks), shorter duration than HbA1c (2-3 months). The aim of this study was to compare the levels of GA in T2DM patients with normoalbuminuria, microalbuminuria, and macroalbuminuria. This is a cross-sectional study with subjects were 105 outpatients who had been diagnosed with T2DM by clinicians at Hasan Sadikin Hospital's Endocrinology Clinic. We examined urinary albumin per Creatinine (u-ACR) and blood GA. Increased GA level was found in 75.24% subjects. Kruskal Wallis test in GA serum levels of patients with T2DM normoalbuminuria group, microalbuminuria and macroalbuminuria revealed statistically significant ($p < 0.001$), with median and range of GA in normoalbuminuria 15,9% (12,1-21,89%); microalbuminuria 20,9% (12,9-47,2%); dan macroalbuminuria 23,1% (13,6-46,1)%. Statistical analysis showed that the GA serum level was significantly different between T2DM patients with normoalbuminuria and macroalbuminuria, but not between those with microalbuminuria and macroalbuminuria ($p=0.001$ and $p=0.137$, respectively). The result showed that the extensive kidney damage at the subject, the higher result of Glycated Albumin level in serum.

Keywords: Glycated Albumin (GA), Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), urinary Albumin per Creatinine Ratio (uACR)

Diabetes mellitus is a group of non-communicable and metabolic disease that still becomes universal health problem, especially in developing country, such as Indonesia. Worldwide, almost 30 million cases in 1985 increase up to 382 million cases in 2013, and 407 cases in 2019. International Diabetes Federation (IDF) estimates the amount of Diabetes Mellitus people will rise up to 642 million people in 2040. According to *World Health Organization* (WHO) data, the prediction of incremental rate of DM patient in Indonesia will rise up from 8.4 million in 2000 up to 21.2 million in 2030. Diabetic nephropathy is the complication that occurs in 20 – 40% of patients, thus can make the patient fall to chronic kidney disease (CKD).¹ *The European Diabetes (EURODIAB) Prospective Complications Study Group* showed the data that 12.6% Diabetes Mellitus Type 1 develops nephropathy, meanwhile the Diabetes Mellitus Type

II group shows the rate is about 33% in 5 years after 10 years diagnosis. The development of nephropathy among diabetes patient consists of 3 phases, that is: normoalbuminuria, microalbuminuria, and macroalbuminuria. The progressivity is higher in Diabetes Mellitus Type 2 cases, since the Advanced Glycated End products production is higher than Diabetes Mellitus Type 1 group. It was also stated that genetic factors, over intake of the calorie, and inactive physical activity could contribute to the progression of glomerular damage that occurs in diabetic nephropathy.^{1,2}

Diabetic Nephropathy could be diagnosed by performing albuminuria test using 24 hours urinary protein excretion. It could be established if urinary albumin excretion is over 30 mg in a day from 2 of 3 episodes in 3 – 6 periods of time, without no other albuminuria cause found. But it is not easy, since the compliance of patient is often bad. other collection method is needed to make it safer and easier, one of the method is calculation of albumin in random urine. Microalbuminuria or presence of albumin

* Corresponding author: rajanafiah@gmail.com

¹ Department of Clinical Pathology Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

in urine could predict the progressivity of diabetic nephropathy. Long standing hyperglycemia such as in diabetes mellitus could cause non-enzymatic glycation in many molecules such as hemoglobin, albumin, Low Density Lipoprotein (LDL), High Density Lipoprotein (HDL), IgG, IgM, collagen, insulin and histone. Glycation process of the protein is linkage between glucose and amino group protein that occurs without enzymatic process. This is why the changes of those protein structures could happen. This process takes role in micro and macrovascular complication changes by forming Advanced Glycation End Products (AGEs)

Glycemic control assessment is very important to prevent the complication of diabetes mellitus. Glycemic control is divided into long term glycemic control (done in 2-3 months), such as HbA_{1c}; intermediate term control (2-3 weeks) such as fructosamine and glycated albumin; and short term control (3-5 days) such as 1,5-*anhydroglucitol* (1,5-AG). HbA_{1c} measurement is already done to estimate long term glucose control clinically. Role of HbA_{1c} was also used as a criteria of DM diagnosis according to *American Diabetes Association* (ADA) and *World Health Organization* (WHO) and PERKENI. Glycated albumin is a ketoamine that been formed by linkage between albumin and glucose by non-enzymatic oxidation reaction. Glycated albumin level in normal population is 11-16%, with half life is about 2-3 weeks, shorter than erythrocyte, and GA level changes is faster than erythrocyte life, so the level fluctuates faster than HbA_{1c}. It is beneficial in monitoring therapy on DM patient, also in patient with anemia or renal failure, where the hemoglobin level could drop due to erythropoietin deficiency. Serum glycated albumin measurement is not influenced by renal anemia, so thus the parameter could be used as glycemic control examination in diabetic nephropathy patient, such as: first stage (glomerular hyperfiltration), second stage (microalbuminuria), third and fourth stage (macroalbuminuria, with or without hypoalbuminemia), and end stage (renal failure). Diabetic nephropathy patient in more than third stage could have been hypoalbuminemia due to proteinuria, and increasing albumin excretion and metabolism so thus glycated albumin level could be lower than normal. Meanwhile in fourth stage diabetic nephropathy is often followed by

renal anemia that causes HbA_{1c} becomes lower, due to shortening life span of erythrocyte, that is why this test is more useful to estimate glucose control in late stage nephropathy. The aim of this study is to compare the serum glycated albumin level in Diabetes Mellitus patient among those with normoalbuminuria, microalbuminuria, and macroalbuminuria.^{4,5}

MATERIAL AND METHODS

Subjects of the Study

This is a comparative cross-sectional research, with subject collected in this research is Diabetes Mellitus patients that visit outpatient clinic in Endocrinology Division, Internal Medicine Department, RSUP Hasan Sadikin. The patient is asked the willingness to participate in this study, and then sign informed consent after explanation. According to estimation of sample size, it was found that each group should have 32 subjects, so minimum subjects that participate in this study is 96 subjects, with additional 10% data loss, so researchers decided to look for minimum 106 subjects in this research.

Sample Collection and Processing

Subject who has signed informed consent then was interviewed to obtain clinical data. Blood was obtained by phlebotomy in fossa cubiti by vacutainer inside plain tube for 2 mL and was let to coagulate in 30 minutes, then centrifuged for 10 minutes. Serum that has been processed then separated and collected in microtube plastic, and stored in -20°C until the amount of research subject is fully obtained. Procession of this sample was conducted in Laboratory Installation of Hasan Sadikin Hospital, Bandung. In this research, the researcher performed glycated albumin, microalbuminuria, and urinary creatinine measurement. The glycated albumin level in serum is measured with colorimetric enzymatic method with sample from blood serum. The glycated albumin serum is stabile in 2-8°C for 7 days, in -20°C for 1 months, and if stored in -80°C up to 6 months. The urinary albumin and creatinine could be performed with spectrophotometer by using turbidimetry for urinary albumin, and using enzymatic colorimetric for urinary creatinine.

Statistical Analysis

All data collected (primary or secondary data) in this research then analyzed with Statistical Product and Service Solution (SPSS) for windows version 20.0. The data collected from this research underwent normality testing to know the dispersion of the data, then continued with multivariate analysis, to know the comparison among each groups of the research subject

RESULTS

In this research period, 105 subjects that fully meets criteria of this research are collected. Those subjects is T2DM that underwent medication from Endocrinology outpatient clinic, Department of

Internal Medicine, Hasan Sadikin Hospital. Primary data obtained from the patient is urinary albumin per creatinine ratio (uACR) and serum glycated albumin (GA). Other parameters such as age, body mass index, duration of medication, type of medication, compliance to therapy was obtained from direct interview of subjects and medical records data.

All data collected, including uACR and GA was performed Kolmogorov Smirnov test, to see the normality of data, and the result showed that the data did not normally distributed, so those data will be presented by median and range.

Characteristic of the research subject including: age of the subject, duration of Diabetes Mellitus, body mass index, type of therapy, comorbidity, compliance of therapy, uACR and GA value is presented in the next table (Table 1)

Tabel 1 Characteristic of Research Subject (n = 105)

Variables	n(%)	Mean (SD)	Median (min-maks)
Age (Years)		60 ± 12	
25 - 34	2 (1,9)		
35 - 44	7 (6,7)		
45 - 54	22 (20,9)		
55 - 64	34 (32,4)		
65 - 74	30 (28,6)		
75+	10 (9,5)		
Sex			
Male	54 (51,4)		
Female	51 (48,6)		
Body Mass Index		25,79 ± 3,9	
normal	46 (43,8)		
<i>overweight</i> and <i>obese</i>	59 (56,2)		
Duration of Disease			6 (1 - 15)
<5 years	42 (40)		
5-10 years	49 (46,7)		
>10 years	14 (13,3)		
Comorbidity			
Hypertension	85 (80,9)		
Dyslipidemia	73 (69,5)		
<i>Overweight</i> and Obesity	59 (56,2)		
Compliance of Therapy			
Good	71 (67,6)		
Not Good	34 (32,4)		
Type of therapy			
Oral Hypoglycemic agent	69 (65,7)		
Insulin	21 (20,0)		
Both	15 (14,3)		
u-ACR			101 (1,0 - 3645,0)
Glycated Albumin level (%)			19,19 (12,1 - 47,2)
Normal (11%-15%)	26 (24,7)		
Increased (>15%)	79 (75,3)		

Note: Numerical data is presented with mean, standard deviation, range(min-max), and median. Categorical data is presented by proportion. The data that distributed normally is presented in mean (SD), but data with abnormal distribution is presented with median (min-max) u-ACR : *urinary* Albumin Creatinine Ratio; SD = standard of deviation

From the following Table 2, the researcher performed comparative analysis in some parameters according to degree of albuminuria in research subject,

Tabel 2 Characteristic of Research Subject Based on Albuminuria Degree

Variables	Albuminuria Degree			p-value
	Normoalbuminuria (n=35)	Microalbuminuria (n=35)	Macroalbuminuria (n=35)	
Age (years)	60.54 ± 8.67	59.23 ± 12.09	59.11 ± 12.46	0,874
Duration of T2DM (years)	4(1-12)	5(1-13)	8(1-15)	0,000**
Body mass index (kg/m ²)	24.509±3.986	26.25±3.19	26.64 ± 4.29	0,032**
Systolic blood pressure (mmHg)	130(110-160)	130(110-150)	140(110-160)	0,090
Diastolic blood pressure (mmHg)	80(80-90)	80(80-90)	90(80-100)	0,075
Glycated albumin(%)	15,93(12,07-21,89)	20,96(12,85-47,17)	23,14(13,58-46,05)	0,006 **
Serum Albumin (g/dL)	3,97 ± 0,39	3,71 ± 0,59	3,61 ± 0,44	0,000**

From the Table 2, from the analysis with Kruskal Wallis test it can be observed that there is some significant differences between two groups according to albuminuria degree, and found that there was statistically significant difference of serum glycated albumin between microalbuminuria and macroalbuminuria, but no statistically significant differences between microalbuminuria and macroalbuminuria group

DISCUSSION

Post Hoc Analysis from data above showed that there was significant differences in duration of diabetes mellitus between normoalbuminuria and macroalbuminuria group, and between microalbuminuria and macroalbuminuria, no significant differences was found. Body mass index (BMI) is significantly different only between normoalbuminuria and macroalbuminuria group, and albumin serum level is only significantly different between normoalbuminuria and macroalbuminuria group. Median of body mass index in Table 2 is higher at macroalbuminuria group compared to normoalbuminuria and macroalbuminuria, thus the higher BMI level, leads to worsening of kidney function. Meanwhile, albumin serum will decrease

alongside with increasing level of albuminuria, this is caused by incremental rate of albumin excretion in urine is getting higher, due to destruction of renal structure. Reynolds et al showed that in normal blood glucose level, serum glycated albumin is negatively correlated with BMI, even the correlation is weak ($r=0,25$; $p=0,027$). Negative correlation is caused by high serum albumin turnover in obese patient, thus causing glycated albumin is relatively lower than plasma glucose. Besides, chronic systemic inflammation in obesity also takes role. Inflammation could increase rate of synthesis and increase albumin catabolism, so serum albumin exchange is also increased. From Table 2, higher BMI is found in macroalbuminuria compared to other groups. The higher BMI, the worse kidney function. Glycated albumin can influence biologic function of albumin which is interaction function or linkage between drugs and albumin. The affinity of OAH toward glycated albumin is lower than albumin. Some type of drugs that being affected by this are *glibenclamide*, *acetohexamide*, *tolbutamide*, *glicazide* dan *metformin*.^{6,7,8}

According to uACR result, subject of this research is 105 subjects that is grouped into 3 group that is normoalbuminuria, microalbuminuria, and macroalbuminuria, with the same amount in all

groups. The differences of uACR in normoalbuminuria group is 3 mg/g creatinine, microalbuminuria is 101 mg/g creatinine, and macroalbuminuria 808 mg/g creatinine. This results showed that the uACR result is getting higher in macroalbuminuria group, since the macroalbuminuria group has more extensive renal damage, the loss of albumin and creatinine excretion in urine is higher than any other group.^{9,10}

There were significant differences of glycated albumin between normoalbuminuria and microalbuminuria group showed that glycated albumin is increasing in microalbuminuria group compared to normoalbuminuria. Prolonged hyperglycaemia can induced superoxide dismutase production from mitochondria that promotes disruption of metabolic pathway. The dysregulation induced formation of effector which directly disrupts endothelial glomerular cells damage, especially glycocalyx, then destroy intercellular communication, mainly between endothelial cells and podocytes. The damage occurs at microalbuminuria. In macroalbuminuria stage, the damage will be more extensive, signed by mesangial cellular expansion, structural changes, and loss of podocytes. Those phenomenon will increase glomerular permeability, thickening of glomerular basement membrane, then glomerulosclerosis.^{11,12}

In this research, GA level in macroalbuminuria group is higher than microalbuminuria, also has better significancy, but not statistically significant. Other research at 2013 had found that GA level in T2D in macroalbuminuria group was lower than in microalbuminuria group, but not statistically significant. The differences among those research is possibly because the differences of research's population.¹³

From Table 2, it was found that glycated albumin level between microalbuminuria and macroalbuminuria is not statistically significant (p-value=0.137). it was caused by hypoalbuminemia (serum albumin level <3.5 g/dL) due to loss of urinary protein in T2DM with macroalbuminuria group. From the characteristic of research subject, it was found that proportion of T2DM with microalbuminuria with hypoalbuminemia is 25.7% (9/35), meanwhile T2DM with macroalbuminuria is 34.3% (12/35), with p-value = 0.660.^{13,14}

Glycated albumin in serum is bound in total albumin protein so glycated albumin level is influenced by serum albumin level. Albumin homeostasis is influenced by synthetic and clearance of the albumin. Albumin clearance in plasma is the sum of albumin clearance from gastrointestinal, urinary tract, and catabolism component. Albumin clearance in urinary tract is about 6%, from gastrointestinal is about 10%, and other catabolism component is about the rest 84%. Meanwhile, albumin synthesis is influenced by osmotic colloid pressure and albumin level in plasma, but oncotic colloids pressure has stronger role in controlling the synthesis and compared to plasma albumin level. In macroalbuminuria, structural and functional changes in urinary tract occurred so the protein got loss from urine.¹⁵

Other result of this research also showed that there were positive correlation between uACR with serum glycated albumin, and statistically significant ($r=0,621$; p-value <0,001). The positive correlation between uACR with glycated albumin showed that the higher of uACR, the serum glycated albumin is also getting here, and otherwise vice versa.^{10,16}

Hyperglycemia in DM could accelerate diabetic nephropathy process at the very early stage of disease, but the effect lessening from time to time alongside with deterioration of renal function if compared to other diabetic nephropathy progressivity, that is albuminuria and hypertension which has bigger role compared to other disorder of kidney function.^{11,16}

CONCLUSION

There were statistically significant differences between T2DM patients with normoalbuminuria and microalbuminuria, and between normoalbuminuria and macroalbuminuria. But, no statistically significant differences between microalbuminuria and macroalbuminuria groups. This could be due to influence from urinary excretion of albumin in macroalbuminuria group

ACKNOWLEDGMENT

The researcher would like to biggest honour to Head of Department of Clinical Pathology

Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran/RSUP Hasan Sadikin and Head of Study Program in Clinical Pathology Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran/RSUP Hasan Sadikin, also with Outpatient laboratory MLT and Research laboratory MLT in Hasan Sadikin Hospital.

REFERENCES

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [serial on the Internet]. 2016; 39(S1).
2. Ritz E, Schmieder RE, Pollock CA. Renal protection in diabetes: lessons from ONTARGET. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Oct 1;9:60. doi: 10.1186/1475-2840-9-60.
3. Fineberg D, Jandeleit-Dahm KA, Cooper ME. Diabetic nephropathy: diagnosis and treatment. *Nature reviews Endocrinology*. 2013 Dec; 9(12):713-23.
4. Onoa T, Kenichi Shikataa, Obikac M, Nobuyuki Miyataked, Koderaa R, Hirotaa D. Factors associated with remission and/or regression of mic- roalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Acta Med Okayama*. 2014;68(4):235-41.
5. Anguizola J, Matsuda R, Barnaby OS, Hoy KS, Wa C, DeBolt E, et al. Review: Glycation of human serum albumin. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2013 Oct 21;425:64-76.
6. Pleus, S., Freckmann, G., Schauer, S. Self-monitoring of blood glucose as an integral part in the management of people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 13, 829–846 (2022). <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01254-8>
7. Han JS, Lee MJ, Park KS, Han SH, Yoo TH, Oh KH, et al. Albuminuria as a risk factor for anemia in chronic kidney disease: Result from the KoreaN Cohort Study for outcomes in patients with chronic kidney disease (KNOW-CKD). *PloS one*. 2015;10(10):e0139747.
8. Neelofar K, Ahmad J. Review article : Amadori Albumin in Diabetic Ne- phropathy. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2015;19(1):39-45.
9. Nathan DM, McGee P, Steffes MW, Lachin JM, Group DER. Relationship of glycated albumin to blood glucose and HbA1c values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study. *Diabetes*. 2014 Jan;63(1):282-90.
10. Lee JW, Kim HJ, Kwon YS, Jun YH, Kim SK, Choi JW, Lee JE. Serum glycated albumin as a new glycemic marker in pediatric diabetes. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2013 Dec;18(4):208-13
11. Loeffler I, Wolf G. Epithelial-to-mesenchymal transition in diabetic nephropathy: fact or fiction? *Cells*. 2015 Oct 9;4(4):631-52. doi: 10.3390/cells4040631.
12. Smolock AR, Mishra G, Eguchi K, Eguchi S, Scalia R. Protein kinase C upregulates intercellular adhesion molecule-1 and leukocyte-endothelium interactions in hyperglycemia via activation of endothelial expressed. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Feb;31(2):289-96. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.217901. Epub 2015 Nov 15
13. Koga M, Murai J, Saito H, Otsuki M, Kasayama S. Evaluation of the glycated albumin/hba1c ratio by stage of diabetic nephropathy. *Diabetol Int Journal*. 2011;2:141-5.
14. Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *International Journal of General Medicine*. 2016;9:229-55.
15. Balamir I, Ates I, Topcuoglu C, Turhan T. Association of endocan, ischemia-modified albumin, and hscrp levels with endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Angiology*. 2018;69(7):609-616.
16. Ahmad T, Ulhaq I, Mawani M, Islam N. Microalbuminuria in type-2 diabetes mellitus; the tip of iceberg of diabetic complications. *Pak J Med Sci*. 2017 May-Jun;33(3):519-523. doi: 10.12669

Perbandingan Mikroorganisme Pada Kultur Urin Pre-Operasi dan Kultur Batu Pasca Operasi Pada Pasien Batu Saluran Kemih

Indra Jaya^{1*}, Gatot Aji Prihartomo², Fathiyah Afaf³

ABSTRACT

Urinary tract infection (UTI) and urinary tract calculi (UTC) still causes significant health problem and present as a dominant case in urology. Urine culture is a standard examination prior to UTC surgery which provide information on microorganism and its sensitivity to antibiotics. Despite of appropriate preoperative antibiotic therapy, we still found post operative infections among those patients. This study aims to determine if there any difference between urine and calculi culture in patients underwent UTC surgery. This is a comparative observational study in patients underwent urinary stone removal procedures from April 2022 to August 2022. Urinary culture attained 5-7 days prior to procedure and crushed calculi culture directly after procedure. The comparison between two examinations was performed. Total of 50 cases consisting of 33 (66%) males and 17 (34%) females was included. Patient with positive urine culture and calculi culture was 15 (30%) and 14 (28%) respectively. Only 3 (6%) patients positive for both, and only one patient with same pathogen. In 11 (22%) patients, we found positive calculi culture with previously sterile urine culture. Most common pathogen in urine culture was *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae* found mostly in calculi culture. This study showed 21% accuracy, 66,67% specificity, 20% positive prediction value, 68,57% negative prediction value and 54% diagnostic accuracy. Low positive prediction value and diagnostic accuracy for microorganism of preoperative urine cultured was shown in this study. As a consequence, calculi culture is required as a routine examination during stone removal procedures.

Keywords: endoscopic surgery, microorganism, open surgery, stone culture, urine culture

Infeksi saluran kemih (ISK) dan batu pada saluran kemih (BSK) masih menimbulkan masalah kesehatan yang cukup signifikan dan termasuk penyakit dominan di bidang urologi.¹⁻³ Infeksi saluran kemih adalah infeksi di sepanjang saluran kemih yang dapat terjadi pada berbagai usia baik laki-laki maupun perempuan. Batu saluran kemih didefinisikan sebagai pembentukan batu di saluran kemih yang dapat diklasifikasikan berdasarkan etiologi, salah satunya adalah infeksi.⁴ Batu saluran kemih yang berhubungan dengan infeksi dapat memicu infeksi yang lebih berat sebelum, saat, dan sesudah operasi.⁵

Angka kejadian infeksi pada pasien batu saluran kemih adalah 7 - 60%.^{6,7} Angka kejadian ini diperoleh dari pemeriksaan baku emas yang umumnya dilakukan, yaitu kultur urin dan resistensi antibiotik. Pemeriksaan ini merupakan salah satu pemeriksaan rutin sebelum dilakukannya operasi pada pasien untuk mengetahui apakah terdapat bakteri pada urine pasien, jenis bakteri dan resistensinya terhadap antibiotik.^{5,8-10}

Teori pembentukan batu saluran kemih yang paling banyak dipakai adalah teori supersaturasi. Supersaturasi dapat terjadi jika substansi yang penyusun batu terdapat dalam jumlah yang besar dalam urin. Supersaturasi dinyatakan sebagai rasio kalsium, urat, oksalat, atau konsentrasi kalsium fosfat, yang merupakan faktor dalam pembentukan batu, terhadap pelarutnya.^{2,3,11} Umumnya batu pada saluran kemih hanya tersusun dari zat-zat pembentuk batu dan tidak ditemukan mikroorganisme, tetapi dari beberapa penelitian yang dilakukan sebelumnya, pemeriksaan kultur batu pada pasien

* Corresponding author: dr.indrajaya.spu@gmail.com

¹ Divisi Urologi KJFD/ Departemen Bedah RSUD Arifin Achmad/ Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

² Divisi Bedah Saraf KJFD/ Departemen Bedah RSUD Arifin Achmad/ Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

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

batu saluran kemih menunjukkan hasil yang positif (terdapat mikroorganisme).^{5,8,9,12-14}

Infeksi lanjutan juga dapat ditemukan pada pasien pasca operasi batu saluran kemih, meskipun telah mendapatkan antibiotik sesuai dengan kultur dan sensitivitas.^{5,13} Hal ini menimbulkan berbagai pertanyaan, apakah mikroorganisme di dalam batu tidak tereradikasi oleh antibiotik, atau di dalam batu terdapat mikroorganisme yang berbeda dengan yang ditemukan dalam urine. Pemikiran inilah yang menjadi dasar untuk dilakukannya pemeriksaan kultur dan sensitivitas bakteri dari batu saluran kemih.

Pada penelitian Gupta dkk,⁸ bakteri yang paling umum diisolasi pada kultur urin pasien batu saluran kemih adalah *E. coli*, *Klasiella pneumonia*, *Coagulase-negative staphylococci* (CoNS), *Pseudomonas spp.*, grup B *Streptococcus* (GBS). Bakteri yang paling umum diisolasi pada kultur batu adalah *Pseudomonas spp.*, *Klasiella pneumonia*, *Proteus spp.*, *E. coli*, *Coagulase-positive staphylococci* (CoPS), *Citrobacter spp*

Pada pemeriksaan kultur urin pre-operasi, sampel urin didapatkan dari urine porsi tengah (*mid-stream urine*) yang kemudian dilakukan analisis untuk melihat ada atau tidaknya pertumbuhan bakteri, identifikasi jenis bakteri serta resistensi terhadap antibiotik.^{8,15,16} Pemeriksaan kultur batu dilakukan pada preparat batu yang diperoleh pada saat operasi lalu ditambahkan cairan steril, batu dihancurkan dan selanjutnya akan dianalisis untuk melihat ada atau tidaknya pertumbuhan bakteri serta resistensi terhadap antibiotik.¹² Berdasarkan dari teori dan temuan klinis tersebut, peneliti merasa perlu melakukan perbandingan mikroorganisme pada kultur urine pre-operasi dan kultur batu pasca operasi, identifikasi bakteri terbanyak dan sensitivitasnya terhadap antibiotik.

METODE

Bentuk penelitian ini adalah observasional dengan rancangan potong lintang. Uji diagnostik tabel 2x2 dilakukan untuk menentukan sensitivitas, spesifisitas, nilai ramal positif, nilai ramal negatif serta akurasi diagnostik dari pemeriksaan kultur urin preoperatif dibanding kultur urine post operatif. Subjek penelitian ini adalah semua pasien yang

menjalani operasi batu saluran kemih di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru periode April 2022 – Agustus 2022. Bahan penelitian berupa hasil data demografi pasien berupa usia, jenis kelamin, dan juga data posisi batu saluran kemih, serta tindakan operasi yang pasien jalani. Data hasil kultur urine pre-operatif beserta uji sensitivitas antibiotik dan hasil kultur batu pasca operatif. Jumlah sampel minimum yang diperlukan adalah 18 pasien. Kriteria inklusi adalah semua pasien yang menjalani operasi batu saluran kemih di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru pada periode tersebut, sementara kriteria eksklusi adalah pasien dengan diabetes melitus dan pasien dengan gangguan sistem imun. Semua data diolah secara manual.

HASIL

Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 50 pasien batu saluran kemih yang sudah menjalani operasi batu saluran kemih di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Tabel 1 Distribusi pasien batu saluran kemih

<i>Demografi</i>	
• Usia (rerata; jangkauan)	48 (20 – 68)
• Jenis kelamin (n; %)	
- Laki-laki	19 (38)
- Perempuan	31 (62)
<i>Konfigurasi batu</i>	
• Lokasi batu	
- Ginjal (n, %)	
▪ Kanan	18 (36)
▪ Kiri	12 (24)
- Ureter (n, %)	
▪ Proximal	7 (14)
▪ Media	3 (6)
▪ Distal	10 (20)
<i>Tindakan Operasi (n, %)</i>	
• PCNL + litotripsi	28 (56)
ultrasound	15 (30)
• URS + litotripsi laser	4 (8)
• Nefrolitotomi	3 (6)
• Ureterolitotomi	

Pada penelitian ini didapatkan mayoritas kasus batu saluran kemih pada penelitian ini mengenai populasi perempuan sebanyak 62% kasus. Mayoritas usia pasien pada dekade keempat dan kelima. Pasien dengan batu ginjal merupakan kasus terbanyak, 60% kasus, diikuti oleh batu ureter sebanyak 40%. Tindakan PCNL adalah prosedur terbanyak, pada 56% kasus, diikuti oleh URS, nefrolitotomi dan ureterolitotomi, pada 30%, 8% dan 6% kasus. Gambaran distribusi pasien pada penelitian ini sesuai dengan epidemiologi batu saluran kemih, dimana batu saluran kemih lebih banyak ditemukan pada perempuan dibanding laki-laki. Keadaan ini berhubungan dengan peningkatan obesitas, perubahan pola makan, dan penurunan asupan cairan harian.

Perbandingan Hasil Kultur Urin dan Kultur Batu

Didapatkan total 15 (30%) pasien dengan kultur urine preoperatif positif, sementara didapatkan 35 (70%) pasien dengan kultur urine negatif. Dari kelompok pasien dengan kultur urine positif, hanya ditemukan 3 (6%) pasien dengan hasil kultur batu serupa. Sementara pada kelompok pasien dengan kultur urine preoperatif negatif, ditemukan 11 (22%) pasien dengan kultur batu yang positif. Berdasarkan data tersebut, peneliti mengukur sensitifitas, spesifisitas, nilai ramal positif (NRP), nilai ramal negatif (NRN) dan akurasi diagnostik dari pemeriksaan kultur urine preoperatif dibandingkan kultur batu pasca operasi. Didapatkan nilai sensitifitas dan nilai ramal positif (NRP) pemeriksaan kultur urine yang rendah yaitu sebesar 21% dan 20%. Spesifisitas sebesar 66,67% dan nilai ramal negatif (NRN) sebesar 68,57%. Sementara angka akurasi diagnostik di angka 54%.

Tabel 2. Perbandingan hasil kultur urine dan kultur batu

Kultur Urin (Pre-Operatif)	Kultur Batu (Post-Operatif)		Total
	Positif	Negatif	
Positif	3	12	15
Negatif	11	24	35
Total	14	36	50

Tabel 3. Identifikasi Mikroorganisme Hasil Kultur Urin dan Kultur Batu

Kultur Urin			Kultur Batu		
Mikroorganisme	N	%	Mikroorganisme	N	%
<i>Escherichia coli</i>	7	46,7	<i>Klebsiella pneumonia</i>	8	57,1
<i>Klebsiella pneumonia</i>	5	33,3	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1	7,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	6,7	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	7,1
<i>Morganella morganii</i>	1	6,7	<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	14,3
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	6,7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	14,3
Total	15	100	Total	14	100

Mikroorganisme terbanyak pada kultur urin adalah *Escherichia coli* sebanyak 7 kasus, sedangkan mikroorganisme terbanyak kultur batu pada pasien batu saluran kemih di RSUD Arifin Achmad adalah *Klebsiella pneumonia* sebanyak 8 orang (57,1%) dari 50 pasien. Hal ini sesuai

dengan penelitian-penelitian terdahulu, bahwa dua mikroorganisme tersebut terbanyak pada infeksi saluran kemih khususnya yang disertai dengan batu saluran kemih seperti yang di laporkan oleh Gupta dkk.⁸

Tabel 4. Pola Sensitivitas Antibiotik Terhadap Bakteri Penyebab

No	Nama Antibiotik	<i>E. coli</i>			<i>Klebsiella pneumoniae</i>			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			<i>Morganella morganii</i>			<i>Burkholderia cepacia</i>			<i>Sphingomonas paucimobilis</i>			<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>			<i>Acinetobacter baumannii</i>		
		S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
1	Ampicillin sulbactam	33,3	-	66,7	33,3	-	66,7	-	-	-	100	-	-	-	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	-
2	Ceftriaxone	100	-	-	100	-	-	-	-	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	-	-	-	-	100	-
3	Gentamycin	66,7	-	33,3	33,3	66,7	-	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	-	-	-	100	-	100	-
4	Amikacin	100	-	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	-	-	100	-	100	-
5	Ampicillin	-	100	-	-	100	-	-	-	-	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	Piperacillin tazobactam	66,7	33,3	-	33,3	66,7	-	-	100	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	-	-	100	-	100	-
7	Ceftazidime	66,7	33,3	-	33,3	66,7	-	-	100	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	100	-	100	-	100	-
8	Cefepime	66,7	33,3	-	50	50	-	-	100	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	100	-	100	-	100	-
9	Ciprofloxacin	100	-	-	33,3	66,7	-	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	-	100	-	100	-	100	-
10	Trimethoprim sulfamethoxazole	33,3	66,7	-	33,3	66,7	-	-	-	-	100	-	-	100	-	-	-	-	-	-	-	100	-	100	-
11	Tigecycline	100	-	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	-	-	100	-	100	-
12	Nitrofurantoin	100	-	-	100	-	-	-	-	-	100	-	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	Aztreonam	-	100	-	66,7	33,3	-	-	100	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	-	-	-
14	Ertapenem	66,7	33,3	-	100	-	-	-	-	-	100	-	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	Meropenem	100	-	-	100	-	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-
16	Cefazolin	100	-	-	100	-	-	-	100	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	-	-	-	-	100	-

Temuan menarik dari data penelitian ini adalah terdapat perbedaan jenis mikroorganisme dari kultur urine preoperatif dengan kultur batu pasca-operasi pada 2 kasus. Hal ini dimungkinkan karena dalam batu dapat tumbuh berbagai macam mikroorganisme, dan antibiotik yang diberikan tidak dapat masuk atau penetrasi ke dalam batu sehingga tidak dapat mengeradikasi mikroorganisme tersebut. Saat dilakukan disintegrasi batu, maka mikroorganisme tersebut akan keluar dan terdeteksi dari kultur batu.

Pola Sensitivitas Antibiotik Terhadap Bakteri Penyebab

Berikut di paparkan sensitivitas antibiotik terhadap bakteri penyebab yang ditemukan pada kultur urine maupun kultur batu pada pasien batu saluran kemih. Dilakukan uji sensitivitas 16 antibiotik terhadap 8 jenis bakteri yang ditemukan.

PEMBAHASAN

PCNL untuk batu ukuran diatas 2 cm merupakan prosedur terpilih karena superioritas dalam lama operasi, rasa nyeri pasca operasi yang rendah, waktu perawatan yang singkat, serta angka bebas batu yang sebanding dengan tindakan pembedahan terbuka.¹⁷ Prosedur ini memerlukan disintegrasi dari batu ginjal agar dapat dikeluarkan melalui jalur akses yang kecil, proses ini seringkali menyebabkan pelepasan bakteri yang berada didalam batu ke jaringan kemudian ke aliran darah.^{18,19} Hal inilah yang menjadi patogenesis timbulnya infeksi pasca operasi. Masuknya bakteri maupun produk bakteri berupa toksin ke dalam aliran darah akan direspon oleh tubuh secara sistemik, yang dikenal dengan istilah *Systemic inflammatory response syndrome* (SIRS).⁹ SIRS dapat berupa gejala ringan seperti peningkatan suhu tubuh, peningkatan denyut nadi dan frekuensi pernafasan, serta peningkatan atau penurunan kadar leukosit darah.^{20,21} Keadaan ini dapat dikompensasi oleh sistem pertahanan tubuh, terkadang hanya memerlukan terapi simptomatik saja. Perburukan kondisi juga dapat terjadi apabila SIRS berubah menjadi sepsis, bahkan menjadi syok septik.²¹ Pemberian antibiotik yang sesuai dapat mencegah proses perburukan ini.

Kultur urine preoperatif merupakan pemeriksaan rutin pada pasien dengan batu saluran kemih.^{5,8,9,12,15,16,22} Pasien diberikan terapi antibiotik sesuai uji sensitivitas yang diperoleh, umumnya diberikan selama 5-7 hari sebelum operasi. Pada pasien dengan hasil kultur urine negatif, diberikan antibiotik profilaksis sesuai dengan rekomendasi Tim Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA) masing-masing layanan kesehatan. Di RSUD Achmad Pekanbaru, antibiotik rekomendasi untuk tahun 2022 adalah cefazolin.

Meskipun berbagai upaya pencegahan infeksi pasca operasi, berdasarkan literatur, sepsis pasca tindakan endourologi dapat terjadi pada 10-15% kasus.^{13,23} Faktor risiko yang dapat menyebabkan keadaan ini antara lain lama operasi, jumlah bakteri dalam urine, dan derajat obstruksi yang diakibatkan oleh batu.^{18,24} Penggunaan nefrostomi juga dapat meningkatkan risiko infeksi.²⁵ Pada pasien dengan infeksi pasca operasi diberikan terapi simptomatik, bila tidak ada perbaikan, dilakukan pemeriksaan kultur darah atau kultur urine. Umumnya hasil kultur didapatkan dalam 5-7 hari, selama menunggu kultur diberikan antibiotik generasi lebih tinggi dibanding antibiotik awal. Informasi lebih awal tentang mikroba dari kultur batu pascaoperasi dalam mengurangi waktu tunggu ini.

Kultur batu dilakukan dengan cara memeriksakan fragment batu yang diperoleh saat operasi, fragment batu di masukkan ke dalam cairan steril dan dilakukan penghancuran fragmen batu tersebut menjadi ukuran lebih kecil.^{8,12,14} Tahapan ini diharapkan dapat melepaskan bakteri yang terdapat pada batu dan bercampur dengan cairan pelarut. Pemeriksaan kultur batu bukan merupakan pemeriksaan rutin, namun beberapa penelitian sebelumnya merekomendasikan untuk dirutinkannya pemeriksaan ini.^{5,8,13,14}

Hasil penelitian ini menunjukkan nilai tambah pemeriksaan kultur batu pasca operasi, terutama pada pasien-pasien dengan kultur urin preoperatif negatif. Informasi antibiotik yang sensitif pada bakteri yang ditemukan pada kultur batu, memungkinkan klinisi memberikan antibiotik lebih dini pada kejadian infeksi pasca operasi, sehingga dapat mencegah perburukan kondisi klinis pasien, dan dalam jangka panjang dapat meminimalisir komplikasi serta lama rawatan.

Temuan menarik dari data kami adalah terdapat perbedaan jenis mikroorganisme dari kultur urine preoperatif dengan kultur batu pasca-operasi pada 2 kasus. Hal ini dimungkinkan karena dalam batu dapat tumbuh berbagai macam mikroorganisme, dan antibiotik yang diberikan tidak dapat masuk atau penetrasi ke dalam batu sehingga tidak dapat mengeradikasi mikroorganisme tersebut. Saat dilakukan disintegrasi batu, maka mikroorganisme tersebut akan keluar dan terdeteksi dari kultur batu.

KESIMPULAN

Kultur urine preoperatif menunjukkan akurasi diagnostik dan nilai ramal positif yang rendah untuk deteksi mikroorganisme dibanding kultur batu post operatif, sehingga pemeriksaan kultur batu dianjurkan menjadi pemeriksaan rutin pada pasien-pasien batu saluran kemih terutama dengan hasil kultur urine negatif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Miano R, Germani S, Vespasiani G. Stones and urinary tract infections. *Urol Int*. 2007 Aug;79(SUPPL. 1):32–6.
2. Marien T, Miller NL. Treatment of the Infected Stone. Vol. 42, *Urologic Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015. p. 459–72.
3. Evan AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. Vol. 25, *Pediatric Nephrology*. 2010. p. 831–41.
4. Basuki B Purnomo. Dasar-dasar Urologi. V. Vol. I. Jakarta: CV Sagung Seto; 2016. 43–66 p.
5. Songra M, Damor M, Namdev R, Patbamniya N, Nawalakhe P, Jain R. A study on positive stone culture and its association with rate of sepsis after urological procedures. *International Surgery Journal*. 2015;2(2):239.
6. Kore AT, Singh G, Pawar SG. Bacteriological Profile of Urine in Patients with Urinary Calculi. *Indian J Appl Res*. 2013;3(8):600–1.
7. Ranjit S, Singh AK. Bacteriological profile of urine in patients with different types of kidney stones in a tertiary care hospital: A descriptive cross-sectional study. *Journal of the Nepal Medical Association*. 2020;58(231):871–4.
8. Gupta A, Vyas N, Sharma G, Priyadarshi S, Maghnani D, Swain PK. A comparison of pre-operative urine culture with intra-operative stone culture: a prospective observational study. *African Journal of Urology*. 2020 Dec 1;26(1).
9. Indrawan T, Hardjowijoto S, Soebadi DM, Juniastuti J, Budiono B. Correlation of Routine Urine Culture and Stone Culture to Post-Operative SIRS. *Indonesian Journal of Urology*. 2014 Jan 2;21(1).
10. De Lorenzis E, Boeri L, Gallioli A, Fontana M, Zanetti SP, Longo F, et al. Feasibility and relevance of urine culture during stone fragmentation in patients undergoing percutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery: a prospective study. *World J Urol*. 2020;
11. Wang Z, Zhang Y, Zhang J, Deng Q, Liang H. Recent advances on the mechanisms of kidney stone formation (Review). Vol. 48, *International Journal of Molecular Medicine*. Spandidos Publications; 2021.
12. Osman Y, Elshal AM, Elawdy MM, Omar H, Gaber A, Elsayy E, et al. Stone culture retrieved during percutaneous nephrolithotomy: is it clinically relevant? *Urolithiasis*. 2016 Aug 1;44(4):327–32.
13. Eswara JR, Sharif-Tabrizi A, Sacco D. Positive stone culture is associated with a higher rate of sepsis after endourological procedures. *Urol Res*. 2013 Oct;41(5):411–4.
14. Elshal A, Omar H, Elsayy E, Osman Y. Culture of stones retrieved during percutaneous nephrolithotomy: Prospective assessment of its role in management of postoperative septic events. *European Urology Supplements*. 2014;13:e509.
15. Grüne B, Viehweger V, Waldbillig F, Nientiedt M, Kriegmair MC, Rassweiler-Seyfried MC, et al. Preoperative urine culture – Is it necessary to prevent infectious complications following ureterorenoscopy? *J Microbiol Methods*. 2020 Jun 1;173.
16. MacFadden DR, Ridgway JP, Robicsek A, Elligsen M, Daneman N. Predictive utility of prior positive urine cultures. *Clinical Infectious*

- Diseases. 2014 Nov 1;59(9):1265–71.
17. Ganpule AP, Vijayakumar M, Malpani A, Desai MR. Percutaneous nephrolithotomy (PCNL) a critical review. Vol. 36, International Journal of Surgery. Elsevier Ltd; 2016. p. 660–4.
 18. Lai WS, Assimos D. Factors Associated With Postoperative Infection After Percutaneous Nephrolithotomy. • Reviews in Urology •. 2018;20(1):7–11.
 19. Kyriazis I, Panagopoulos V, Kallidonis P, Özsoy M, Vasilas M, Liatsikos E. Complications in percutaneous nephrolithotomy. Vol. 33, World Journal of Urology. Springer Verlag; 2015. p. 1069–77.
 20. Jaramillo-Bustamante JC, Piñeres-Olave BE, González-Dambrauskas S. SIRS or not SIRS: Is that the infection? a critical review of the sepsis definition criteria. Bol Med Hosp Infant Mex. 2020 Nov 1;77(6):293–302.
 21. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). Vol. 315, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2016. p. 801–10.
 22. Ashra Mahabadi M, Kumar A. A comparative study of midstream urine culture and stone culture in patients undergoing ureteroscopic stone removal. 2022; Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1941276/v1>
 23. Martov A, Gravas S, Etemadian M, Unsal A, Barusso G, D’Addessi A, et al. Postoperative Infection Rates in Patients with a Negative Baseline Urine Culture Undergoing Ureteroscopic Stone Removal: A Matched Case–Control Analysis on Antibiotic Prophylaxis from the CROES URS Global Study. J Endourol [Internet]. 2014 Jul 29;29(2):171–80. Available from: <https://doi.org/10.1089/end.2014.0470>
 24. Gutierrez J, Smith A, Geavlete P, Shah H, Kural AR, de Sio M, et al. Urinary tract infections and post-operative fever in percutaneous nephrolithotomy. World J Urol. 2013 Oct;31(5):1135–40.
 25. Hagiya H, Ogawa H, Takahashi Y, Hasegawa K, Iwamuro M, Otsuka F. A nephrostomy-associated urinary tract infection caused by *Elizabethkingia meningoseptica*. Internal Medicine. 2015 Dec 15;54(24):3233–6.

Efek Inhibitor Proteasom Terhadap Gambaran Histopatologi Jantung pada Tikus yang diinduksi Aterosklerosis

Ilhami Romus¹, Ismawati^{2*}, Indah Putri Arwandi³

ABSTRACT

Proteasome inhibitors are compounds that can inhibit the proteasome pathway in carrying out its functions. Proteasome inhibitors have a beneficial effect due to their anti-inflammatory properties. The proteasome inhibitor used in this study was bortezomib. This study aimed to analyze the effect of proteasome inhibitors on cardiac histopathology in atherosclerosis-induced rats. This study used male *Rattus novvergicus* Wistar strain which was divided into 3 groups, namely the control group, the atherosclerosis-induced group and the atherosclerosis-induced group and given bortezomib. The results obtained the mean scores of edema, inflammation and necrosis in the atherosclerosis group were given bortezomib at a dose of 50 g/kgBW were less than the atherosclerosis group. These difference were statistically significant ($p < 0.05$). This study concluded that the administration of bortezomib can reduce the impact of atherosclerotic lesions on the heart muscle.

Keywords: Atherosclerosis, Bortezomib, Histopathology, Heart

Penyakit kardiovaskular merupakan penyakit tidak menular penyebab kematian nomor satu setiap tahunnya disebabkan karena adanya gangguan pada fungsi jantung dan pembuluh darah seperti penyakit jantung koroner, penyakit gagal jantung, hipertensi dan stroke.¹ Menurut data dari World Health Organization (WHO) terhitung 31% dari 56,5 juta kematian di seluruh dunia yaitu lebih dari 17 juta orang di seluruh dunia telah meninggal karena penyakit kardiovaskular. Kematian di dunia banyak diakibatkan oleh penyakit kardiovaskular, salah satu yang terbanyak yaitu disebabkan oleh Penyakit Jantung Koroner (PJK) yaitu 7,4 juta (42,3%). Menurut hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2018, di Indonesia prevalensi Penyakit Jantung Koroner (PJK) yaitu sebesar 1,5% yang mana 15 dari 1000 penduduk di Indonesia menderita Penyakit Jantung Koroner (PJK).² Salah satu penyebab dari Penyakit Jantung Koroner (PJK) adalah aterosklerosis.³

Aterosklerosis adalah penyakit inflamasi kronis yang ditandai dengan akumulasi lipid pada dinding pembuluh darah arteri sebagai akibat dari hiperlipidemia dan oksidasi lipid. Aterosklerosis ditandai dengan adanya plak ateromatosa atau plak aterosklerotik. Plak aterosklerotik dapat menjadi tidak stabil, terkikis atau pecah sehingga menyebabkan gangguan pada kardiovaskular.^{4,5} Jika aterosklerosis mengenai pembuluh darah di jantung maka dapat menimbulkan berbagai penyakit salah satunya yaitu penyakit jantung koroner, yang mengakibatkan terjadinya iskemia dan infark pada jantung. Pada penelitian ini akan dilakukan penilaian pada otot jantung yang menjadi salah satu akibat aterosklerosis.^{6,7}

Dalam tahap pembentukan aterosklerosis, terdapat tiga mekanisme utama yaitu mekanisme inflamasi, proliferasi dan apoptosis. Proteasom memegang peranan penting dalam ketiga proses tersebut.⁸ Jalur proteasom dapat dihambat oleh suatu senyawa yang disebut dengan inhibitor proteasom.⁹

METODE

Penelitian ini telah mendapatkan surat keterangan lolos kaji etik oleh Panitia Tetap

* Corresponding Author: ismawati75@yahoo.com

¹ KJFD Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

² KJFD Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

³ Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

Etik Penelitian Kedokteran/Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Riau dengan nomor: B/046/UN.19.5.1.1.8/UEPKK/2021. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *post test-only control group design* yang bertujuan untuk mengetahui efek pemberian inhibitor proteasom terhadap gambaran histopatologi jantung pada *Rattus novergicus* strain Wistar jantan yang diinduksi aterosklerosis. Inhibitor proteasom yang digunakan adalah Bortezomib yang diberikan dengan intra peritoneal dengan dosis 50 µg/kgBB / hari. Penelitian ini menggunakan *Rattus novergicus* strain Wistar jantan berusia 10-12 minggu yang dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok kontrol, kelompok yang diinduksi aterosklerosis dan kelompok yang diinduksi aterosklerosis serta diberikan bortezomib. Masing - masing kelompok terdiri dari 5 hewan coba. Induksi aterosklerosis dilakukan dengan pemberian vitamin D3 (700.000 IU/kg) peroral dengan cara intubasi lambung pada hari 1 dan pakan aterogenik berupa (kolesterol 2%, lemak kambing 5%, asam kolat 0,2%) dilanjutkan sampai 4 hari. Setelah 4 hari dilakukan terminasi dengan melakukan pembusuan tikus dengan uap eter, selanjutnya dilakukan pengambilan organ jantung dan dilanjutkan proses pembuatan preparat HE dan pemeriksaan gambaran histopatologi jantung yang terdiri dari edema, inflamasi dan nekrosis. Masing - masing dinilai dalam 5 lapang pandang besar (400X) dengan skor 0 jika tidak terdapat perubahan gambaran histopatologi (normal). Skor 1 jika terdapat edema, inflamasi, nekrosis yang fokal / setempat. Skor 2 jika terdapat edema, inflamasi, nekrosis multifokal / beberapa tempat. Perbedaan rerata skor tiap kelompok dianalisis dengan uji non parametrik *Kruskal Wallis*.

HASIL

Penelitian ini menilai dampak aterosklerosis serta efek pemberian bortezomib sebagai inhibitor proteasom terhadap gambaran histopatologi jantung tikus yang terdiri dari adanya edema, inflamasi dan nekrosis. Gambaran histopatologi jantung normal terdiri dari berkas - berkas otot jantung dengan bentuk dan ukuran yang seragam tersusun rapi, sitoplasma cukup dan inti tidak membesar dapat dilihat pada gambar 1a. Proses edema berupa terjadinya degenerasi hidrofik pada sel otot jantung dapat dilihat pada gambar 1b. Proses inflamasi dinilai apabila terdapat infiltrasi sel radang akut maupun kronis terdiri dari leukosit PMN maupun leukosit mononuklear dapat dilihat pada gambar 1c. Proses nekrosis yaitu terjadinya kematian sel otot jantung yang secara mikroskopik akan tampak lisis sitoplasma dan inti sel sehingga memberikan gambaran masa amorf eusinofilik dapat dilihat pada gambar 1d. Gambaran histopatologi dinilai dalam 5 lapangan pandang besar untuk setiap preparat HE sampel masing - masing kelompok (Kelompok kontrol 5 sampel, kelompok aterosklerosis 5 sampel, kelompok aterosklerosis ditambah bortezomib 5 sampel). Kemudian dihitung rerata skor tiap sampel dan dilanjutkan penghitungan rerata skor tiap kelompok yang dapat dilihat pada tabel 1. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan rerata skor edema, inflamasi dan nekrosis pada kelompok kontrol, aterosklerosis dan aterosklerosis ditambah bortezomib dosis 50 µg/kgBB pada dua kali pemberian yaitu hari ke-1 dan ke-3.

Tabel 1. Hasil rerata skor kerusakan otot jantung *Rattus novergicus* strain Wistar jantan pada semua kelompok perlakuan

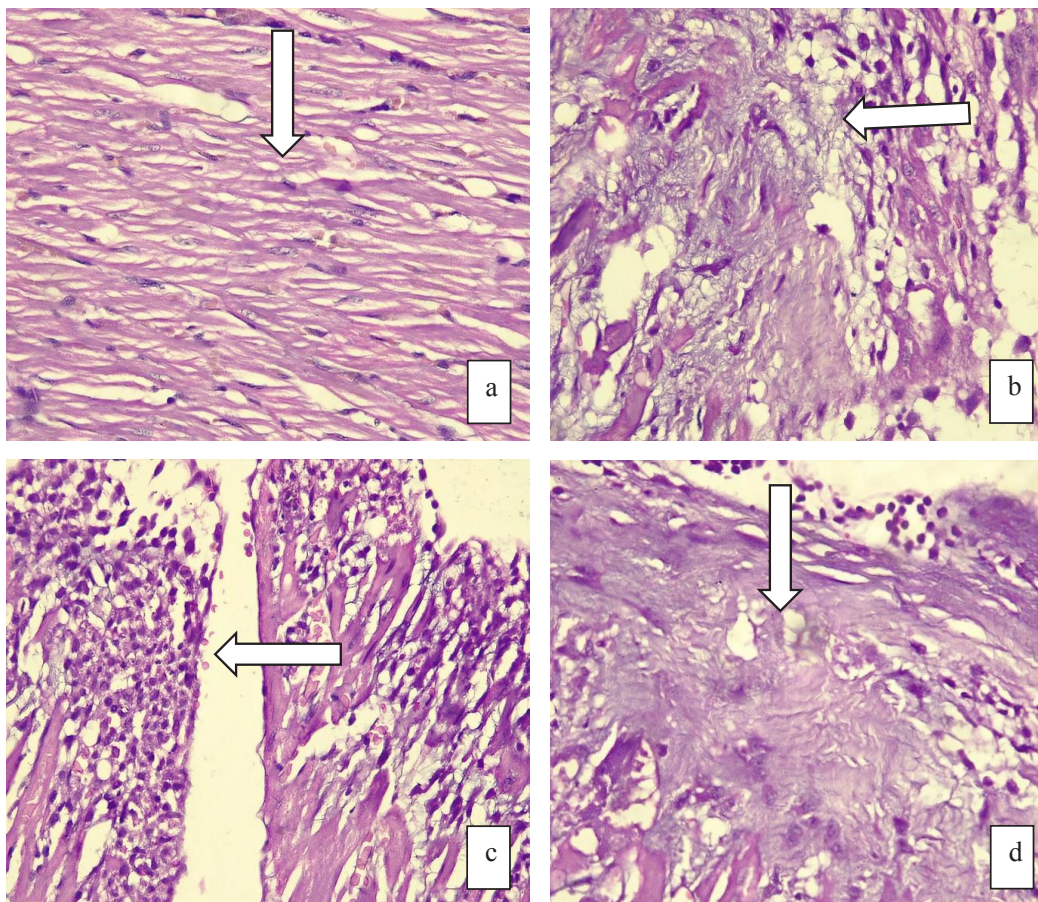
Kelompok Tikus	Skor rata-rata ± Simpangan baku		
	Edema	Inflamasi	Nekrosis
Kontrol	0,00±0,000	0,00±0,000	0,00±0,000
Aterosklerosis	2,04±0,384	1,88±0,481	2,00±0,734
Aterosklerosis + Bortezomib	0,68±0,609	0,76±0,726	0,60±0,565
	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05

Hasil yang ditunjukkan pada Tabel 1, memperlihatkan rerata kerusakan otot jantung pada *Rattus novergicus* strain Wistar jantan. Pada

pengamatan edema jantung, kelompok kontrol memiliki rerata 0,00±0,000, kelompok aterosklerosis memiliki rerata 2,04±0,384, dan kelompok

aterosklerosis + bortezomib memiliki rerata $0,68 \pm 0,609$. Pada pengamatan inflamasi jantung, kelompok kontrol memiliki rerata $0,00 \pm 0,000$, kelompok aterosklerosis memiliki rerata $1,88 \pm 0,481$, dan kelompok aterosklerosis + bortezomib memiliki rerata $0,76 \pm 0,726$. Pada pengamatan nekrosis jantung, kelompok kontrol memiliki rerata

$0,00 \pm 0,000$, kelompok aterosklerosis memiliki rerata $2,00 \pm 0,734$, dan kelompok aterosklerosis + bortezomib memiliki rerata $0,60 \pm 0,565$. Perbedaan rerata skor tiap kelompok dianalisis dengan uji non parametrik *Kruskal Wallis*. Hasil uji statistik memberikan nilai $p < 0,05$ untuk setiap kelompok baik pada penilaian adanya edema, inflamasi dan aterosklerosis.



Gambar 1. Gambaran histopatologi jantung tikus (HE, 400x). (a) otot jantung normal, (b) otot jantung mengalami edema, (c) otot jantung terdapat infiltrasi sel radang (inflamasi), (d) otot jantung mengalami nekrosis.

Hasil yang didapatkan pada penelitian ini yaitu, gambaran histopatologi jantung pada tikus kontrol tidak ditemukannya edema, infiltrasi sel radang sebagai tanda adanya inflamasi serta tidak ditemukan adanya nekrosis. Pada kelompok aterosklerosis ditemukan adanya edema, inflamasi dan nekrosis pada otot jantung tikus. Pada kelompok aterosklerosis yang diberikan tambahan bortezomib terdapat adanya edema, inflamasi dan nekrosis yang lebih ringan dibandingkan kelompok aterosklerosis.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini dilakukan pemberian vitamin D3 dan diet aterogenik untuk induksi aterosklerosis. Fungsi vitamin D3 adalah untuk menstimulasi proliferasi sel otot polos dan meningkatkan kalsifikasi pada pembuluh darah, sedangkan pemberian diet aterogenik mempengaruhi penurunan pada HDL dan peningkatan pada LDL. Kondisi hiperkolesterolemia mengakibatkan produksi LDL meningkat yang dipengaruhi oleh kandungan kolesterol dan lemak kambing pada pakan aterogenik. Asam folat

berperan dalam mengubah gambaran lipoprotein dengan meningkatkan LDL dan menurunkan kadar HDL. Kondisi ini mengakibatkan kerusakan pada endotel yang berakibat terbentuknya lesi aterosklerosis.¹⁰ Pada penelitian ini tikus yang diinduksi aterosklerosis didapatkan hasil yang diinginkan yaitu didapatkan adanya edema, infiltrasi sel radang (inflamasi), dan nekrosis.

Pada penelitian Wilck *et al* (2012), pemberian inhibitor proteasom dosis rendah yaitu pemberian bortezomib 50 µg/kg dalam 2 kali seminggu selama 6 minggu pada mencit LDLR -/- dapat menekan pembentukan lesi aterosklerosis awal.¹¹ Namun, pada penelitian Wilck *et al* (2017), lebih lanjut, pemberian inhibitor proteasom dengan dosis yang sama yaitu dengan bortezomib 50µg/kg BB dua kali seminggu pada mencit LDLR -/- ternyata tidak memberikan efek terapi pada lesi aterosklerosis lanjut.¹² Pada penelitian Ismawati dkk (2020) mengenai efek pemberian inhibitor proteasom terhadap histopatologi arteri koronaria pada tikus model aterosklerosis, didapatkan bahwa dengan pemberian Bortezomib 50µg/kgBB/hari pada hari ke-1 dan ke-3 secara bermakna dapat menghambat pembentukan lesi aterosklerosis.¹⁰ Efek yang ditemukan pada inhibitor proteasom cukup beragam, tergantung durasi pemberian, dosis pemberian, lingkungan, serta jenis sel dan organ yang dipelajari, dimana efek yang timbul ada yang menguntungkan dan ada juga yang merugikan.¹³

Pada kelompok aterosklerosis yang diberikan bortezomib terdapat penurunan rerata skor jika dibandingkan dengan kelompok aterosklerosis yaitu edema dengan rerata skor 0,68, inflamasi dengan rerata skor 0,76 dan nekrosis dengan rerata skor 0,60. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Ismawati dkk (2020) pemberian bortezomib dapat menghambat pembentukan lesi aterosklerosis secara bermakna.¹⁰

KESIMPULAN

Penelitian ini menyimpulkan terdapat perubahan gambaran histopatologi otot jantung yaitu berupa edema, proses inflamasi dan nekrosis pada kelompok tikus yang diinduksi aterosklerosis dibandingkan kelompok kontrol dengan gambaran histologi otot jantung dalam batas normal. Pemberian bortezomib dengan dosis 50 µg/kgBB sebagai

inhibitor proteasom dapat mengurangi dampak lesi aterosklerosis pada otot jantung tikus.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Riau yang telah mendanai penelitian ini melalui Hibah Bidang Ilmu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. Situasi kesehatan jantung. Pusat data dan informasi Kementerian Kesehat RI [Internet]. 2014;3. Available from: <http://www.depkes.go.id/download.php?file=download/pusdatin/infodatin/infodatin-jantung.pdf>
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Direktorat pencegahan dan pengendalian penyakit tidak menular Ditjen Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Kementerian Kesehatan RI. 2020;(September).
3. Meidayanti D. Manfaat likopen dalam tomat sebagai pencegahan terhadap timbulnya aterosklerosis. *J Med Utama* Vol 02 No 03. 2020;02(01):402–6.
4. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med*. 2014;5(8):927–46.
5. Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis a chronic inflammatory disease with an autoimmune component. *Circ Res*. 2018;123(10):1118–20.
6. Rahman A, Limantoro C, Purwoko Y. Faktor – faktor risiko mayor aterosklerosis pada berbagai penyakit aterosklerosis di Rsup Dr. Kariadi Semarang [Internet]. 2012 [cited 2022 Aug 2]. Available from: <http://eprints.undip.ac.id/37389/>
7. Sargowo D dr. SPSJ (K). Patogenesis aterosklerosis. UB Press. 2015. 165–180 p.
8. Ismawati, Oenzil F, Yanwirasti, Yerizel E. Changes in expression of proteasome in rats at different stages of atherosclerosis. *Anat Cell Biol*. 2016;49(2):99–106.
9. Ismawati, Romus I, Mukhyarjon, Salsabilqis J, Wulandari N. Effect of proteasome inhibitor on serum 8-OHdG and aortic SOD2 in a rat model

- of atherosclerosis. *Bali Med J.* 2022;11(1):391–6.
10. Ismawati I, Romus I, Utami EA. Efek inhibitor proteasom terhadap histopatologi arteri koronaria pada tikus model aterosklerosis. *J Kedokt dan Kesehat [Internet].* 2020;16(2):135–42. Available from: <https://jurnal.umj.ac.id/index.php/JKK/article/view/6062>
 11. Wilck N, Fechner M, Dreger H, Hewing B, Arias A, Meiners S, et al. Attenuation of early atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice by proteasome inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(6):1418–26.
 12. Wilck N, Fechner M, Dan C, Stangl V, Stangl K, Ludwig A. The effect of low-dose proteasome inhibition on pre-existing atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4).
 13. Herrmann J, Lerman LO, Lerman A. On to the road to degradation: Atherosclerosis and the proteasome. *Cardiovasc Res.* 2010;85(2):291–302.

Aktifitas Antibiotik Ceftazidime-Avibactam Dan Cefaroline Secara *In Vitro* Terhadap Isolat Klinis Di Pekanbaru

Chandra Wijaya*

ABSTRACT

Cefaroline and Ceftazidime-avibactam are relatively new antibiotics that show good effectiveness against antibiotic-resistant pathogens. Both of these antibiotics are now available worldwide, but reports of resistance to them are also starting to emerge. This study aimed to evaluate the in vitro activity of the antibiotic Ceftazidime-avibactam combination of 100 clinical isolates consisting of *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* bacteria and to evaluate the antibiotic effect of Cefaroline against 100 clinical isolates of *Enterobacteriaceae* and *Staphylococcus sp.* This study is observational with cross-sectional study design. The study was conducted at the microbiology laboratory of a private hospital at Pekanbaru Riau in Januari-June 2021. There were 100 clinical isolates tested with Cefaroline and Ceftazidime-avibactam. The sensitivity to Cefaroline and Ceftazidime-avibactam were reported as a number isolate and percentage. The results showed the sensitivity of bacteria *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter sp.*, and *P. aeruginosa*, to Ceftazidime-Avibactam were 87%, 90%, 66%, and 82%, respectively. The sensitivity of the antibiotic Cefaroline to the bacteria *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter sp.* and *Staphylococcus sp.* were 39%, 54%, 36.4%, 67% and 75%, respectively. Based on these results, the antibiotic ceftazidime avibactam can be used for the treatment of suitable pathogenic infections because of its fairly good sensitivity (>80%) to *Enterobacteriaceae* and *P. aeruginosa* bacteria. Cefaroline antibiotics are not recommended to be used as a therapeutic option, because of the high resistance to *Enterobacteriaceae* and *Staphylococcus sp.* Further research is needed to determine the molecular mechanism of resistance to Cefaroline antibiotics

Keywords: antibiotic resistance, ceftazidime-avibactam, cefaroline, culture sensitivity test

Sampai saat ini antibiotik golongan sefalosporin masih menjadi antibiotik berspektrum luas yang menjadi pilihan untuk pengobatan berbagai infeksi bakteri.¹ Ceftazidim termasuk antibiotik sefalosporin generasi 3 yang diperkenalkan pertama kali pada tahun 1980 dan memiliki aktifitas anti bakterial yang luas, baik terhadap bakteri Gram negatif termasuk *Pseudomonas aeruginosa* dan bakteri Gram positif.² Meskipun demikian, program surveilans global telah melaporkan adanya resistensi terhadap ceftazidim sebesar 30,1% dari isolate *Enterobacteriaceae* (N = 7665). Pada penderita dengan *critically ill* yang menggunakan antibiotik untuk periode yang lama, seringkali bakteri patogen menjadi resisten terhadap banyak antibiotik, termasuk ceftazidim. Penurunan efektifitas antibiotik ini dapat terjadi akibat produksi

β -lactamase, *efflux pumps* dan modifikasi target terapi.³

Antibiotik yang digunakan untuk meningkatkan efek ceftazidim adalah penambahan *betalactam inhibitor*. Salah satu *betalactam inhibitor* yang banyak dipakai dalam praktek klinis adalah avibactam (AVI). Avibactam adalah inhibitor betalaktamase sintetik, termasuk non- β -lactam (diazabicyclooctane). Avibactam secara reversibel dapat melakukan asilasi terhadap β -lactamase kelas A (*extended spectrum β -lactamases*; (ESBL), KPCs, kelas C (AmpC), dan kelas D (OXA-48). Avibactam memiliki beberapa keuntungan seperti waktu paruh yang panjang, berat molekul yang rendah, berpolarisasi dan berinteraksi dengan residu katalitik di dekat *active sites* enzim β -lactamase.⁴

Ceftazidim-avibactam (CZA) adalah antibiotik kombinasi *betalactam* dan *betalactam inhibitor* yang diindikasikan untuk pengobatan infeksi oleh

* Corresponding Author : cdwiy@gmail.com

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

bakteri penghasil ESBL atau infeksi yang disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa* yang telah resisten terhadap ceftazidim seperti pada kasus *complicated Intra-Abdominal Infection* (cIAI), *complicated Urinary Tract Infection* (cUTI), termasuk *acute pyelonephritis*, *Hospital-Acquired Pneumonia* (HAP), termasuk *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP) pada orang dewasa.⁵

Dahulu vankomisin merupakan antibiotik pilihan pertama untuk infeksi yang disebabkan oleh MRSA.⁶ Namun demikian, akhir-akhir ini efektivitas vankomisin untuk terapi infeksi oleh MRSA semakin dipertanyakan karena banyak ditemukan strain MRSA dengan peningkatan nilai *minimum inhibitory concentration* (MIC) terhadap vankomisin. Saat ini terdapat beberapa antibiotik di Indonesia yang dapat digunakan sebagai terapi untuk kasus infeksi oleh MRSA yang tidak dapat teratasi oleh vankomisin, antara lain: linezolid dan daptomisin. Namun demikian, antibiotik tersebut tidak dapat digunakan untuk seluruh kasus infeksi akibat MRSA, misalnya: daptomisin yang tidak efektif untuk kasus infeksi MRSA dengan fokal infeksi di paru. Oleh karena itu, keberadaan antibiotik dengan aktivitas anti-MRSA lain seperti ceftaroline dibutuhkan sebagai alternatif terapi untuk kasus yang tidak dapat teratasi oleh beberapa antibiotik yang saat ini terdapat di Indonesia.⁷

Antibiotik ceftaroline adalah antibiotik golongan sefalosporin baru (generasi ke-5) yang diindikasikan untuk *acute bacterial skin and skin structure infections* (ABSSI) yang disebabkan oleh *methicillin-resistant staphylococcus aureus* (MRSA) dan *community-acquired bacterial pneumonia* (CABP) yang disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae* dan bakteri lain yang peka, untuk anak berumur 2 bulan atau lebih. Ceftaroline juga memiliki efek antibakteri terhadap bakteri batang Gram negatif termasuk *H. influenzae*, *Klebsiella sp* dan *Escherichia coli*. Namun, ceftaroline tidak memiliki aktifitas antibakteri terhadap bakteri batang Gram negatif yang menghasilkan ESBL atau carbapenemase.⁸

Ceftaroline dan ceftazidime–avibactam adalah antibiotik relatif baru yang menunjukkan efektifitas yang baik terhadap patogen yang resisten terhadap antibiotik. Kedua antibiotik ini saat ini sudah tersedia di seluruh dunia. Namun laporan terkait

resistensi terhadap kedua antibiotik ini juga sudah mulai muncul.⁹

Mekanisme utama resistensi bakteri terhadap antibiotik β -lactam termasuk ceftaroline adalah mutasi pada *PBP2a*, *PBP3* dan *PBP4*. Strain bakteri yang resisten ceftaroline juga telah dilaporkan pada pasien dengan *cystic fibrosis* dan *ventilator-associated pneumonia*. Pengobatan menggunakan ceftaroline atau antibiotik lain yang secara tidak bijak dapat menyebabkan penyebaran resistensi terhadap ceftaroline.¹⁰

Laporan dari berbagai negara di dunia seperti dikutip dari Wang (2020), resistensi bakteri *Enterobacteriaceae* terhadap CZA-AVI masih cukup rendah (<2,6%), namun resistensi bakteri *P. aeruginosa* relatif lebih tinggi, mencapai 4–8%.¹¹ Dari tahun 2006-2018, sejumlah besar penelitian yang dilakukan di USA melaporkan resistensi terhadap CZA-AVI, dan hasilnya konsisten dengan survey global. Resistensi pada bakteri Gram negatif umumnya <3,7%, kecuali 1 penelitian yang melaporkan kejadian resistensi terhadap CZA-AVI sebesar 18% (N = 45) pada bakteri *P. aeruginosa*. Penelitian yang sama di Kanada dan Brazil juga melaporkan angka resistensi terhadap Ceftazidim-Avibactam <5,3%. Di Eropa sejumlah data juga menunjukkan resistensi dalam frekuensi yang lebih rendah; resistensi pada *Enterobacteriaceae* <1,1%, dan <8,9% pada *P. aeruginosa*. Di daerah Asia Pacific resistensi *Enterobacteriaceae* <1,7%, dan resistensi pada *P. aeruginosa* sebesar 7,4%. Data dari China pada tahun 2017 menyebutkan angka resistensi yang relatif tinggi. resistensi *Enterobacteriaceae* terhadap CAZ-AVI sebesar 5,4%, pada *E. cloacae*, 18,6% dan 13,5% pada *P. aeruginosa* ¹¹⁻¹³.

Penelitian di Yunani mendapatkan adanya peningkatan MIC 1 dari 4 isolat klinis di satu Rumah Sakit di Yunani pada tahun 2010. Evaluasi sekuensing lanjutan terhadap isolat tersebut didapatkan, isolat tersebut termasuk kepada tipe molekular (*sequence type* /ST) 239 (ST239), salah satu jenis MRSA yang terdistribusi hampir di seluruh dunia namun terutama ditemukan di Asia, Eropa dan Amerika Selatan. Laporan dari Alm *et al* menyebutkan terdapat 4 isolat dengan peningkatan MIC pada pasien berkebangsaan Thailand dan Spanyol. Isolat ini termasuk ST228.¹⁰ Beberapa penelitian terhadap efek ceftarolin terhadap bakteri *S.aureus* dari isolat klinis di USA

menyebutkan tidak ada isolat *S. aureus* dengan MIC >8 mg/liter. Beberapa isolat klinis yang resisten terhadap ceftaroline memiliki mutasi kombinasi berupa Y446N dan E447K pada gen *PBP2a* yang mengakibatkan *S. aureus* menjadi sangat resisten terhadap ceftaroline yang ditandai dengan MIC >32 mg/liter. Long *et al* 2014 melaporkan isolat klinis yang mereka temukan umumnya termasuk ST5, tipe yang banyak ditemukan di USA.¹⁴⁻¹⁶

Sampai saat ini hanya sedikit data penelitian tentang aktivitas Ceftazidim-Avibactam dan Ceftarolin terhadap isolat klinis yang berasal dari Asia-Pacific, wilayah Riau dan Indonesia pada umumnya. Beberapa penelitian telah melaporkan adanya bakteri *Enterobacteriaceae* dan kuman batang Gram negatif yang resisten terhadap beta lactam dan bakteri *multi drug resistant* (MDR) di daerah Asia Pasific dibanding daerah lain. Prevalensi resistensi terhadap antibiotik β -Lactam lebih rendah di Australia, Selandia baru dan Jepang namun tinggi di daerah China, India, Indonesia, Filipina, Taiwan dan Thailand.^{17,18} Laporan terkait resistensi terhadap ke-2 antibiotik ini masih memerlukan data yang lebih banyak untuk memonitor perkembangan strain bakteri ini di dunia. Situasi ini juga memerlukan pemeriksaan pola kepekaan antibiotik Ceftazidime-Avibactam dan Ceftaroline terhadap kuman di RS di Indonesia sebagai data dasar pemberian antibiotik tersebut pada indikasi yang sesuai.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis aktivitas antibiotik Ceftaroline dan Ceftazidime-Avibactam secara *invitro* menggunakan isolat klinis dari pasien infeksi di Pekanbaru pada tahun 2021 dan membandingkan profil kepekaan beberapa spesies bakteri patogen dari wilayah Riau dengan wilayah lain di Indonesia dan dunia. Sepengetahuan penulis, penelitian ini adalah penelitian pertama di Riau yang melaporkan aktivitas antibakteri Ceftazidim-Avibactam dan Ceftarolin terhadap isolat klinis yang berasal dari pasien dengan berbagai diagnosis infeksi.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian prospektif dengan desain potong lintang. Penelitian dilakukan di laboratorium Mikrobiologi Instalasi Patologi Klinik salah satu RS swasta di Pekanbaru Riau. Populasi adalah semua kuman batang Gram

negatif dan Gram positif yang tumbuh pada pemeriksaan kultur di laboratorium Mikrobiologi instalasi Patologi Klinik RS swasta di Pekanbaru. Sampel untuk pemeriksaan Ceftazidim-Avibactam adalah 100 isolat bakteri yang terdiri dari bakteri *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae* 43, *E. coli* 27, *Enterobacter sp* 16) dan *P. aeruginosa* 14. Sampel untuk pemeriksaan antibiotik Ceftarolin adalah 100 isolat bakteri yang terdiri dari bakteri *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae* 43, *E. coli* 30, *Enterobacter sp* 9) dan 18 *Staphylococcus sp* yang diambil secara konsekutif dari pasien yang secara klinis mengalami infeksi dan dilakukan kultur, serta pada kultur ditemukan pertumbuhan bakteri. Spesies bakteri tersebut diidentifikasi menggunakan alat *Vitek II system* (BioMérieux, St. Louis, MO). Isolat klinis ini berasal dari infeksi saluran nafas terutama sputum (42%), infeksi kulit atau pus (33%), infeksi aliran darah (15%), infeksi saluran kemih (7%) dan infeksi tubuh lain (3%).

Cara pemeriksaan tes kepekaan

Antibiotik yang digunakan adalah *Ceftaroline disc* (CPT) 30 ug (nomor lot 071520131, *expired date* 15-07-2023) dan *Ceftazidim-Avibactam disc* (CZA-AVI) 50ug (no lot 010220042, *expired date* 01-01-2023) dari *Liofilchem Srl, Zona industriale, Italy*. Antibiotik ini berupa cakram (disc) yang disimpan pada suhu -20°C yang selanjutnya akan diuji dengan uji sensitifitas antibiotik secara manual (metode difusi) pada media *Mueller-Hinton (MH)*.

Pada penelitian ini dilakukan uji kepekaan terhadap 100 isolat klinis yang semuanya berasal dari sampel klinis pasien dengan berbagai infeksi. Isolat klinis ini terdiri dari bakteri *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* *Staphylococcus sp*. Pada setiap uji dilakukan juga uji terhadap kuman kontrol yang terdiri dari 3 strain yaitu *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, dan *K. pneumoniae* ATCC 700603. Uji kepekaan dilakukan dengan metode difusi sesuai prosedur oleh *CLSI standardized method* menggunakan agar MH dan *quality control* (QC) sesuai strain. Agar MH dibuat secara manual menggunakan bahan dan dipersiapkan sesuai petunjuk pabrik. Bakteri uji yang telah diinokulasi diambil dengan kawat ose steril lalu disuspensikan kedalam tabung yang berisi 2 ml larutan NaCl 0,9% hingga diperoleh kekeruhan yang sama

dengan kekeruhan larutan standar 0,5 Mc. Farland. Pengamatan dilakukan setelah inkubasi selama 18-20 jam pada suhu 35°C. Diameter daerah bening disekitar disk (halo) merupakan petunjuk kepekaan bakteri terhadap antibiotik atau bahan antibakteri lainnya yang digunakan sebagai bahan uji yang dinyatakan dengan lebar diameter zona. Setiap pemeriksaan disertai pengujian juga pengujian terhadap kuman kontrol. Kuman kontrol yang digunakan untuk uji ceftaroline adalah *S. aureus* ATCC 25923 dengan rentang QC 26-35 mm, *E. coli* ATCC 25922 dengan rentang QC 26-34 mm. Kuman kontrol untuk uji CAZ-AVI adalah *E. coli* ATCC 25922 dengan rentang QC 27-35 mm dan *P. aeruginosa* ATCC 27853 dengan rentang QC 25-31 mm.¹⁹ Semua uji dilakukan *in duplo* untuk meningkatkan validitas hasil pemeriksaan.

Penentuan hasil uji kepekaan dilakukan berdasarkan interpretasi hasil tes kepekaan mengikuti kriteria CLSI edisi 31: Untuk antibiotik ceftazidime avibactam: *Enterobacteriaceae*: (*Klebsiella pneumoniae*; sensitif jika zona inhibisi ≥ 21 mm, *Escherichia coli* ≥ 21 mm; *Enterobacter sp* ≥ 21 mm, resisten jika zona inhibisi ≤ 20 mm), *P. aeruginosa* sensitif jika zona inhibisi ≥ 21 mm, resisten jika zona inhibisi ≤ 20 mm. Hasil dilaporkan sebagai jumlah bakteri yang sensitif dan resisten dalam bentuk angka dan persentase. Interpretasi untuk antibiotik ceftarolin *Enterobacteriaceae*: (*Klebsiella pneumoniae*; sensitif jika zona inhibisi

≥ 23 mm, *Escherichia coli* ≥ 23 mm; *Enterobacter sp* ≥ 23 mm, resisten jika zona inhibisi ≤ 22 mm), *Staphylococcus sp* sensitif jika zona inhibisi ≥ 25 mm, resisten jika zona inhibisi ≤ 24 mm. Hasil dilaporkan sebagai jumlah bakteri yang sensitif dan resisten dalam bentuk angka dan persentase. Hasil penelitian dilaporkan sebagai distribusi frekuensi dan persentase jumlah isolat yang sensitif terhadap antibiotik Ceftazidime-Avibactam dan Ceftarolin berdasarkan analisis univariat dengan SPSS versi 18.0

HASIL

Pada penelitian yang dilakukan selama 6 bulan dari Januari – Juni 2021 telah dilakukan sebanyak 2.154 kultur isolat klinis dan jumlah kultur yang tumbuh sebanyak 614 (28%), sedang yang tidak tumbuh sebanyak 1540 (72%), yang berasal dari spesimen sputum, pus, darah dan urin serta cairan tubuh lain-lain.

Distribusi frekuensi kultur yang tumbuh berdasarkan jenis spesimen

Berdasarkan jenis spesimen didapatkan berturut-turut sputum (45%), pus (31%), darah (15%), urin (7%) dan cairan tubuh lain (2%) seperti terlihat pada tabel 1

Tabel 1. Distribusi frekuensi kultur yang tumbuh berdasarkan jenis spesimen

Spesimen	Jumlah	%
Sputum	276	45%
Pus	193	31%
Darah	90	15%
Urin	44	7%
Cairan tubuh lain	11	2%
Total	614	100

Distribusi frekuensi bakteri utama patogen infeksi

Lima bakteri utama yang berasal dari berbagai spesimen yang diperiksa di laboratorium Mikrobiologi pada periode Januari - Juni Tahun 2021 dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Distribusi frekuensi bakteri utama penyebab infeksi

Bakteri	n	%
<i>K. pneumoniae</i>	127	21
<i>Acinetobacter Baumanii</i>	120	20
<i>E. coli</i>	84	14
<i>P.aeruginosa</i>	69	11
<i>S.aureus</i>	69	11
<i>S.hemolyticus</i>	25	4
<i>S.epidermidis</i>	21	3
<i>S.hominis</i>	17	3
<i>Enterobacter sp</i>	10	2
<i>Proteus mirabilis</i>	7	1
Total	614	100

Dari Tabel 2 terlihat selama periode 6 bulan didapatkan kuman terbanyak yang diisolasi dari spesimen klinis berturut-turut adalah *K. pneumoniae* (21%), *Acinetobacter baumanii* (20%), *Escherichia coli* (14%), *P. aeruginosa* (11%) dan *S. aureus* (11%).

Prevalensi kuman MDRO

Bakteri MDRO yang dapat dideteksi di laboratorium adalah ESBL dan MRSA. Pemeriksaan ESBL dan MRSA yang dilakukan bersamaan dengan identifikasi spesies bakteri menggunakan alat *Vitek II* didapatkan frekuensi MDRO seperti yang terlihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Prevalensi MDRO selama periode pada Januari-Juni 2021

Bakteri	Positif	%	Negatif	%	Total	%
ESBL	119	19,38	495	80,62	614	100
MRSA	18	2,93	596	97,07	614	100
Total	137	22,3	477	77,7	614	100

MRSA: *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus*; ESBL: *Extended Spectrum Beta Laktamase*

Pada Tabel 3 terlihat total jumlah MDRO selama periode 6 bulan adalah 22,3%, terdiri dari 19,38% ESBL dan 2,93% MRSA.

Pola kepekaan bakteri terhadap antibiotik Ceftazidim-Avibactam

Hasil uji sensitifitas yang dilakukan menggunakan antibiotik Ceftazidime-Avibactam terhadap kuman *Enterobacteriaceae* dan *Pseudomonas aeruginosa* dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Pola kepekaan bakteri terhadap antibiotik ceftazidime-avibactam

Bakteri	Sensitif		Resisten		Total	
	n	%	n	%	n	%
<i>K. pneumoniae</i>	37	87	6	13	43	100
<i>E. coli</i>	24	90	3	10	27	100
<i>Enterobacter spp</i>	10	66	6	34	16	100
<i>P.aeruginosa</i>	11	82	3	18	14	100
Total	82	82	18	18	100	

Pada Tabel 4 terlihat hampir semua kuman yang diuji memiliki sensitifitas yang cukup baik (>80%) terhadap antibiotik Ceftazidime-Avibactam, kecuali kelompok *Enterobacter sp* yang menunjukkan hanya 66% bakteri yang masih sensitif terhadap antibiotik tersebut.

Pola kepekaan bakteri terhadap antibiotik Ceftarolin

Hasil uji sensitifitas yang dilakukan menggunakan antibiotik Ceftarolin terhadap kuman *Enterobacteriaceae* dan *Staphylococcus spp* dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Pola kepekaan bakteri terhadap antibiotik ceftarolin

Bakteri	Sensitif		Resisten		Total	%
	n	%	n	%		
<i>K. pneumoniae</i>	16	39	27	61	43	100
<i>E. coli</i>	16	54	14	46	30	100
<i>Enterobacter spp</i>	6	67	3	33	9	100
<i>Staphylococcus spp</i>	13	75	5	25	18	100
Total	51	51	49	49	100	100

Pada Tabel 5 terlihat hampir semua kuman yang diuji telah resisten terhadap ceftaroline (secara umum, dari 100 bakteri yang diuji sensitif hanya 51%), hanya bakteri *Staphylococcus sp* yang masih menunjukkan sensitifitas cukup tinggi (75%) terhadap ceftaroline.

pneumoniae (45%) dan *Acinetobacter baumannii* (31%) adalah 2 spesies bakteri terbanyak yang ditemukan.

Distribusi frekuensi bakteri utama penyebab infeksi

Selama periode 6 bulan, 5 bakteri utama penyebab infeksi di RS swasta di Pekanbaru adalah sebagai berikut: *K. pneumoniae* (21%), *Acinetobacter Baumannii* (20%), *E. coli* (14%), *P.aeruginosa* (11%) dan *S.aureus* (11%). Hasil ini tidak membedakan jenis kuman berdasarkan asal ruangan, meskipun kultur terbanyak di RS swasta Pekanbaru adalah pasien dewasa yang dirawat ICU dengan sampel terbanyak adalah sampel sputum. Hasil ini berbeda dengan pola kuman penyebab infeksi

PEMBAHASAN

Jumlah spesimen yang diterima untuk pemeriksaan kultur di Laboratorium Mikrobiologi Klinik salah satu RS Swasta di Pekanbaru selama periode Januari - Juni tahun 2021 adalah 1540 spesimen, namun yang tumbuh dan teridentifikasi adalah 614 isolat (28,5%). Spesimen sputum (21%) dan pus (20%) merupakan 2 jenis spesimen terbanyak, sedangkan *Klebsiella pneumoniae ss.*

yang dilaporkan di RS Sanglah yang melakukan penelitian retrospektif dari sampel klinis yang diambil pada pasien dari 1 juli 2013 dan desember 2015. Pada penelitian tersebut 5 kuman terbanyak berturut turut adalah *Escherichia coli* (17%), diikuti *Acinetobacter baumannii* (13%), *Pseudomonas aeruginosa* (11%), *Klebsiella pneumoniae* (10%).²⁰ Penelitian Estiningsih *et al* melaporkan Jenis bakteri yang ditemukan sebagai patogen penyebab infeksi di bangsal NICU RSUD Klaten jika diurutkan dari prevalensi tertinggi adalah *Pseudomonas sp* (26,9%), kemudian *Klebsiella sp* (25%), *Serratia sp* dan *Enterobacter sp* (19,2%), *Acinetobacter sp* (7,7%) serta *Edwardsiella sp* dengan prevalensi paling kecil yaitu 1,9%.²¹

Di Indonesia, masih sangat sedikit penelitian yang mencari distribusi bakteri patogen penyebab infeksi dan pola kepekaannya terhadap antibiotik. Salah satu penelitian adalah penelitian yang dilakukan di RS Fatmawati Jakarta pada tahun 2010, namun penelitian tersebut terbatas pada pasien yang dirawat di ICU. Radji *et al* melaporkan *Pseudomonas aeruginosa* (26.5%) adalah patogen tersering penyebab infeksi di RS Fatmawati.²² Penelitian lain yang melaporkan pola kuman adalah Novard dkk pada di RSUP M. Jamil Padang pada tahun 2019 yang melakukan penelitian pola kuman berdasarkan jenis specimen pada anak berumur < 18 tahun dan mendapatkan bakteri utama penyebab infeksi darah adalah *Klebsiella sp.*, pada feses adalah *Escherichia coli*, pada urin *Escherichia coli* dan pada sputum adalah bakteri *Klebsiella sp.*²³ Hasil penelitian ini sama dengan hasil penelitian di India yang melaporkan *K. pneumoniae* and *E. coli* sebagai 2 kuman terbanyak yang diisolasi di ICU.²⁴ Penelitian lain yang dilakukan di Malaysia, dengan sampel terbanyak adalah swab luka (pus) dengan patogen infeksi didominasi oleh *S. aureus*.²⁵

Prevalensi kuman MDRO

Berdasarkan pola kepekaan antibiotik, MDRO dikelompokkan menjadi bakteri *pathogen multidrug-resistant (MDR)*, *extensively drug-resistant (XDR)* dan *pan drug-resistant (PDR)*. Berdasarkan *International Expert Proposal for Interim Standard Definitions for Acquired Resistance* definisi MDR adalah apabila suatu isolat resisten terhadap minimal 1 antibiotik dari ≥ 3 kelas antibiotik. Bakteri XDR jika

bakteri resisten terhadap minimal 1 antibiotik dari dua atau kurang dari kategori antibiotik, sedangkan bakteri PDR adalah bakteri yang resisten terhadap semua antibiotik dari seluruh kategori.²⁶

Spesies bakteri yang termasuk MDRO di Rumah Sakit biasanya adalah *Staphylococcus aureus*, spesies *Enterococci*, anggota family *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan spesies *Acinetobacter*, termasuk MRSA, VRE, CRE dan bakteri Gram negatif penghasil ESBL.²⁷

Pada penelitian ini didapatkan total jumlah MDRO selama periode 6 bulan adalah 22,3%, terdiri dari 19,38% ESBL dan 2,93% MRSA. Hasil ini hampir sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Estiningsih di bangsal *Neonatal Intensive Care Unit (NICU)* Rumah Sakit Soeradji Tirtonegoro Klaten. Penelitian tersebut mendapatkan bakteri terbanyak yang menginfeksi pasien NICU adalah *Pseudomonas sp*, *Klebsiella sp*, *Serratia sp*, *Enterobacter sp*, *Acinetobacter* dan *Edwardsiella sp* (diurutkan dari proporsi tertinggi ke terendah). Pada penelitian tersebut juga ditemukan bahwa 98% dari keseluruhan isolat bakteri tersebut termasuk kategori MDRO.²¹

Penelitian yang dilakukan Qureshi terhadap 347 pasien anak di Rumah Sakit *Aga Khan University Hospital (AKUH)* mendapatkan, 237 (68,3%) diantaranya adalah karier MDRO. Empat puluh sembilan nasal swab dari 346 anak, 14,2% diantaranya didapatkan pertumbuhan MRSA. Dari rectal swab dan kultur feses didapatkan 222 dari total 322 kultur (69%) didapatkan positif MDRO. Spesies penghasil ESBL terbanyak adalah *Escherichia coli* 174/222 (78,3%) diikuti *ESBL Enterobacter species* 37/222 (16,7%) dan *ESBL Klebsiella pneumoniae* 35/222 (15,8%).²⁸

Penelitian Roth yang menganalisis 2019 isolat untuk mencari pola kepekaan terhadap antibiotik yang umum digunakan di UTH didapatkan bakteri Gram negatif terbanyak ditemukan adalah *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, yang umumnya sudah resisten terhadap banyak antibiotik termasuk ceftriaxone, menunjukkan adanya produsen ESBL dalam jumlah yang cukup banyak. Prevalensi MRSA mencapai 37% dari isolat *S. aureus*. Baik MRSA maupun *methicillin-susceptible S. aureus* telah resisten terhadap trimethoprim/sulfamethoxazole, antibiotik yang umum digunakan

di UTH. *S. pneumoniae* juga dilaporkan telah resisten terhadap sejumlah besar antibiotik yang diuji.²⁹

Salah satu yang berpengaruh besar terhadap frekuensi dan penyebaran MDRO adalah kurangnya hygiene dan buruknya sanitasi. Adanya karier MDRO asimtomatik di masyarakat adalah salah satu sumber tingginya angka MDRO di RS karena penyebaran gen resisten melalui transmisi antar manusia atau melalui kontaminasi dari lingkungan. Riwayat pengobatan dengan antibiotik dikatakan tidak berhubungan dengan kejadian karier MDRO, meskipun kepustakaan menyatakan riwayat penggunaan antibiotik merupakan salah satu faktor yang secara signifikan berhubungan dengan peningkatan MDRO di masyarakat. Selain itu faktor yang mempengaruhi prevalensi MDRO di RS adalah keberhasilan atau efektifitas *antimicrobial stewardship program* di Rumah Sakit.

Hasil penelitian ini menunjukkan angka MDRO yang cukup tinggi di RS, hal ini sebaiknya menjadi salah satu alasan untuk meningkatkan kewaspadaan dokter, peran komite PRA dan tenaga kesehatan lain di RS dan membutuhkan kontribusi dari tenaga kesehatan dalam upaya pencegahan penyebaran MDRO dengan menggunakan antibiotik secara bijak di RS serta melakukan kewaspadaan kontak dalam praktek sehari-hari

Pola kepekaan bakteri terhadap Ceftazidim-Avibactam

Pada penelitian ini hampir semua kuman yang diuji masih memiliki sensitifitas yang baik (>70% sensitif) terhadap antibiotik ceftazidime-avibactam, kecuali kelompok *Enterobacter sp* yang menunjukkan hanya 66% bakteri yang masih sensitif terhadap antibiotik tersebut. Roth pada tahun 2018 membuat definisi kepekaan kuman menjadi peka, intermediate dan resisten sebagai >70%, 40–70%, dan <40% sebagai patokan.²⁹ Antibiotik ceftazidime-avibactam memperlihatkan aktifitas *invitro* yang sangat baik terhadap *Enterobacteriaceae*.

Data mengenai pola kepekaan ceftazidim-avibactam sangat terbatas, namun dari laporan yang ada menyebutkan resistensi terhadap ceftazidime-avibactam relatif rendah. Mekanisme resistensi didapat paling banyak yang menyebabkan resistensi terhadap CZA-AVI pada bakteri Gram negatif

adalah produksi *b-lactamases* yang secara refrakter menghambat aktifitas avibactam (seperti *class B enzymes (metallo-b-lactamases)* dan *beta-lactamase kelas D*.³⁰ Resistensi terhadap Ceftazidime-avibactam juga didapatkan pada sejumlah strain yang memiliki mutasi pada AmpC atau enzim carbapenemase. Beberapa kasus resisten ceftazidime-avibactam berhubungan dengan mutasi pada *plasmid-borne KPC-3*.³¹

Laporan dari *The International Network for Optimal Resistance Monitoring (INFORM)* menyebutkan 0,5% dari isolat *Enterobacteriaceae* dan 8% dari isolat *P. aeruginosa* yang dikumpulkan dari tahun 2012-2014 sudah resisten terhadap ceftazidime-avibactam. Empat puluh dari 185 *Enterobacteriaceae* yang resisten terhadap ceftazidime-avibactam ternyata tidak membawa *metallo-b-lactamase*.³² Nichols pada tahun 2016 juga melaporkan dari 199 *P.aeruginosa* yang resisten terhadap CAZ-AVI dari total 563 isolat, tidak ada yang mengandung gen *acquired b-lactamase* saat dilakukan identifikasi. Hasil ini menunjukkan bahwa resistensi terhadap ceftazidime-avibactam mungkin terjadi melalui mekanisme yang lain. Disamping melalui pembentukan β -lactamase, mekanisme resistensi lain yang potensial adalah perubahan pada target obat (pembentukan mutan atau *acquired PBPs*), penurunan permeabilitas *outer membrane* terhadap komponen obat atau melalui mekanisme *active efflux* dari komponen obat.³⁰

Sader pada tahun 2017 melakukan penelitian terhadap aktifitas *invitro* Ceftazidime avibactam pada 36.380 isolat *Enterobacteriaceae* dan 7.868 isolat *Pseudomonas aeruginosa* di USA dari tahun 2013– 2016. Hasil penelitian didapatkan Ceftazidime-avibactam sensitif pada >99,9% dari seluruh *Enterobacteriaceae* dengan MIC ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$ dan juga dilaporkan CAZ-AVI aktif terhadap 99,2% isolat bakteri *multidrug-resistant* (MDR; $n = 2,953$);, 97,8% sensitif terhadap *extensively drug-resistant* (XDR; $n = 448$);, dan 97,5% sensitif terhadap CRE ($n = 513$);. Diantara bakteri *Enterobacter cloacae* yang resisten terhadap ceftazidime, 99,3% diantaranya menunjukkan sensitifitas yang baik terhadap ceftazidime-avibactam. Hanya 23 isolat dari 36.380 *Enterobacteriaceae* (0,06%) isolat yang resisten terhadap ceftazidime-avibactam, yang terdiri dari 9 isolat *metallo- β -lactamase producers*, 2 isolat *KPC-producing strains* dengan perubahan porin,

sisanya 12 strain tidak memiliki sama sekali tidak memiliki semua enzim β -lactamase yang diujikan. Ceftazidime-avibactam juga menunjukkan aktifitas yang baik poten terhadap isolat *P. aeruginosa* (97,1% sensitif), termasuk isolat *MDR* (86,5% sensitif). Ceftazidim juga sensitif terhadap 71,8% isolat *P. aeruginosa* yang resisten terhadap meropenem, piperacillin-tazobactam dan ceftazidime ($n = 628$).³³

Wang pada tahun 2020 melaporkan, tidak terdapat perbedaan pola kepekaan bakteri terhadap CAZ-AVI di beberapa daerah yang diteliti. CAZ-AVI menunjukkan aktifitas yang baik terhadap bakteri Gram negatif, khususnya *Enterobacteriaceae*. *Pseudomonas aeruginosa* kurang peka terhadap CAZ-AVI dibandingkan terhadap *Enterobacteriaceae*, dengan angka resistensi berkisar antara 2,9-18%. Namun resistensi *Acinetobacter baumannii* terhadap CAZ-AVI >50%, resistensi ini berhubungan dengan resistensi terhadap carbapenem. Substitusi aa pada β -lactamase adalah mekanisme utama yang menyebabkan resistensi terhadap CAZ-AVI. Substitusi aa pada protein membran dan *efflux pumps* juga memainkan peran penting dalam mekanisme resistensi terhadap CAZ-AVI. Wang menyimpulkan untuk mempertahankan efektifitas CAZ-AVI tidak boleh digunakan pada patogen yang *naturally resisten* terhadap CAZ-AVI, Untuk strain bakteri ini sebaiknya digunakan antibiotik alain atau digunakan kombinasi CAZ-AVI dengan antibiotik lain yang sesuai.¹¹

Dari tahun 2012 sampai 2016, terkumpul 176.345 isolat dari seluruh dunia dan dimasukkan dalam analisis. Diantara bakteri Gram negatif, sensitifitas terhadap ceftazidime-avibactam sangat tinggi (>90%). Penambahan avibactam sebanyak 4 mg/L kepada ceftazidim meningkatkan aktifitas antimikrobia terhadap *Enterobacteriaceae* dan *Pseudomonas aeruginosa*, Diantara bakteri Gram positif, ceftaroline memperlihatkan sensitifitas >90% terhadap *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, α - dan β -hemolytic *Streptococcus*. Kepekaan terhadap ceftaroline dan ceftazidime-avibactam terlihat stabil dari tahun 2012 sampai 2016, tetapi kepekaan *Klebsiella pneumonia* dilaporkan menurun (88,4–81,6%), begitu juga kepekaan *CR-P. aeruginosa* juga menurun selama periode tersebut (89,6–72,7%). Pola kepekaan *methicillin-resistant S. aureus* terhadap ceftaroline di Asia dan *CR-K. pneumonia* terhadap ceftazidime-avibactam di Asia-

Afrika dan Timur Tengah lebih rendah dibandingkan daerah lain sedangkan kepekaan *CR-P. aeruginosa* terhadap ceftazidime-avibactam di Amerika Utara lebih tinggi. Penambahan avibactam meningkatkan aktifitas ceftazidim terhadap *Enterobacteriaceae* dan *P. aeruginosa*.³⁴

Pola kepekaan bakteri terhadap antibiotic Ceftarolin

Pada penelitian ini didapatkan hampir semua kuman yang diuji telah resisten terhadap ceftaroline (sensitifitas <80%), hanya bakteri *Staphylococcus sp* yang menunjukkan sensitifitas cukup tinggi (75%) terhadap ceftaroline. Ceftaroline, adalah bentuk metabolit aktif dari *prodrug ceftaroline fosamil*, yang memberikan efek bakterisidal melalui pengikatan terhadap *Penicillin-binding proteins (PBPs)*, sehingga enzim tersebut tidak bekerja, dan menyebabkan gangguan sintesis dinding sel bakteri sehingga sel menjadi lisis dan mati. Hal yang membedakan ceftaroline dengan antibiotik lain adalah afinitas yang tinggi terhadap PBP 2a (yang merupakan enzim yang bertanggung jawab terhadap resistensi pada MRSA dan afinitas yang tinggi terhadap PBP 2b, 2x dan 1a yang berhubungan dengan resistensi terhadap *penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae* (PRSP).

Antibiotik Ceftaroline adalah cephalosporin antibiotik yang menghambat PBP2a yang sangat berguna pada konsentrasi terapeutik. Ikatan Ceftaroline pada PBP2a menyebabkan perubahan allosteric, sehingga membuka *active site* untuk pengikatan oleh molekul kedua. Ceftaroline telah disetujui oleh FDA untuk pengobatan infeksi kulit dan infeksi pada struktur kulit yang disebabkan oleh bakteri, termasuk yang disebabkan oleh MRSA. Mutasi pada *mecA* adalah salah satu penyebab resistensi terhadap ceftaroline. Hal ini ditemukan pada strain MRSA yang memiliki mutasi COL dan SF8300. Mutan SF8300 ceftaroline-memiliki mutasi *mecA* tunggal yaitu E447K (E-diganti -K pada posisi 447), dan hanya mengekspresikan resistensi dalam kadar rendah. Mutasi pada COL menunjukkan resistensi yang cukup tinggi terhadap ceftobiprole tapi hanya *low-level resistance* terhadap ceftaroline. Mutan COL ceftaroline yang mengekspresikan *high-level resistance* terhadap ceftobiprole dan ceftaroline, memiliki mutasi pada *pbp2*, *pbp4*, and

gdpP tapi tidak memiliki mutasi mecA³⁵.

Aktifitas Ceftaroline terhadap isolat klinis termasuk terhadap bakteri Gram positif termasuk MRSA, *Vancomycin-intermediate S. aureus* (VISA) dan PRSP, telah dilaporkan di seluruh dunia baik pada penelitian *in vitro* maupun penelitian *in vivo*. Aktifitas ceftaroline terhadap *Enterococcus faecalis* dan *Enterococcus faecium* terbatas. Spektrum aktifitas Ceftaroline terhadap bakteri Gram negatif hampir sama dengan cephalosporin lain, meskipun ceftarolin tidak memiliki aktifitas terhadap bakteri penghasil *extended-spectrum β -lactamase* (ESBL) dan bakteri penghasil carbapenemase seperti *Klebsiella pneumonia carbapenemase* (KPC). Penelitian Rosanova (2018) tentang metaanalisis yang mengevaluasi efektifitas dan keamanan ceftaroline mendapatkan angka keberhasilan terapi yang cukup tinggi. Hasil penelitian metaanalisis ini menunjukkan ceftarolin efektif dan bersifat dapat ditoleransi dengan baik, dengan profil keselamatan yang baik.³⁶

Saravolatz, 2011 yang melakukan uji klinis menunjukkan ceftarolin cukup baik dibandingkan vancomycin dalam pengobatan infeksi kulit bakteri akut dan *skin structure infections* dan juga menunjukkan aktifitas yang baik ketika dibandingkan dengan ceftriaxone dalam mengobati *community-acquired bacterial pneumonia* (CABP). Ceftaroline menunjukkan keamanan yang sama dengan antibiotik lain. Ceftaroline menunjukkan aktifitas yang baik terhadap *multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae* dan *Staphylococcus aureus*, termasuk *methicillin-resistant, vancomycin-intermediate, linezolid-resistant*, dan strain bakteri resisten daptomycin. Ceftaroline memiliki aktifitas antibakterial yang bervariasi terhadap bakteri *Enterobacteriaceae* dan aktifitas yang baik terhadap bakteri anaerob. Ceftaroline biasa diberikan secara injeksi IV dengan dosis 600 mg tiap 12 jam. Ceftaroline bersifat *low protein binding* dan diekskresikan melalui ginjal sehingga memerlukan penyesuaian dosis pada pasien gagal ginjal.³⁷

Penelitian *in vitro* oleh Gaikwat *et al.* menunjukkan efektifitas ceftaroline terhadap 30 strain MRSA yang diperoleh dari berbagai specimen, mendapatkan hanya 2 strain (6,67%) yang resisten terhadap ceftarolin.³⁸ Pada tahun 2016, pada tempat yang sama dilakukan penelitian lain terhadap isolat

MRSA yang dikumpulkan dari tahun 2013 dan 2014, didapatkan hasil, 23 dari 96 strain (24%) diantaranya resisten terhadap ceftaroline.³⁹

Assessing Worldwide Antimicrobial Resistance Evaluation (AWARE) pada tahun 2012 melaporkan dari 2583 strain *S. aureus* yang dikumpulkan di Europe, Russia dan Turkey, 2 (0,08%) diantaranya resisten terhadap ceftaroline (MIC, ≥ 4 mg/l) dan 114 (4,4%) lainnya intermediate terhadap ceftaroline (MIC, 2 mg/l). Berdasarkan kriteria dari *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)*, 116 strain (4,5%) adalah resisten ceftarolin (MIC, >1 mg/l), 94 (81%) diantaranya berasal dari Russia, Turkey, Italy dan Hungaria.⁴⁰

Pengobatan untuk strain yang resisten terhadap CAZ-AVI dapat menggunakan antibiotik yang memiliki efek yang lebih baik. Cefiderocol dan tigecyclin menunjukkan efek yang lebih baik terhadap *A. baumannii*, *P. aeruginosa* dan beberapa bakteri penghasil *New Delhi metallo-beta lactamase (NDM)* yang resisten terhadap CAZ-AVI secara *invitro*. Antibiotik kombinasi imipenem-relebactam juga telah dilaporkan memiliki efek bakterisidal yang lebih tinggi terhadap *P. aeruginosa* yang resisten CAZ-AVI. Namun, sampai saat ini sangat sedikit penelitian klinis yang meneliti terapi alternatif untuk infeksi yang disebabkan oleh bakteri reisten ceftarolin. Hanya 1 *case report* yang melaporkan bahwa meropenem-vaborbactam, sebagai terapi alternatif, yang dapat mengatasi pasien transplantasi hati dengan bakteriemia dan abses akibat CAZ-AVI-resistant *K. pneumoniae*⁴¹.

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan spesimen kultur terbanyak berturut-turut adalah sputum, pus, darah, urin dan cairan tubuh lain-lain. Kuman tersering penyebab infeksi di RS swasta di Pekanbaru berturut-turut adalah *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *E. coli*, *P. aeruginosa* dan *Staphylococcus sp.* Prevalensi MDRO secara keseluruhan adalah 22,3%, terdiri dari 19,38% ESBL dan 2,93% MRSA. Sensitifitas bakteri *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter sp.*, dan *P. aeruginosa*, terhadap Ceftazidim-Avibactam berturut turut adalah 87%, 90%, 66%, dan 82%. Sensitifitas antibiotik ceftaroline terhadap bakteri *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter sp* dan

Staphylococcus sp berturut-turut adalah 39%, 54%, 36,4%, 67% dan 75%.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dancer SJ. The problem with cephalosporins. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2001; 48: 463–478
2. Caprile KA. The cephalosporin antimicrobial agents: a comprehensive review. *J Vet Pharmacol Ther*. 1988; 11: 1–32
3. Karlowsky JA, Adam HJ, Baxter MR. In vitro activity of ceftaroline-avibactam against Gram-negative and Gram-positive pathogens isolated from patients in Canadian hospitals in 2010–2012: results from the CANWARD Surveillance Study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 5600–5611
4. Zhanel GG, Lawson CD, Adam H. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination. *Drugs*. 2013; 73: 159–177
5. Lagacé-Wiens P, Walkty A, Karlowsky JA. Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Core Evid*. 2014 Jan 24; 9: 13–25. doi: 10.2147/CE.S40698. PMID: 24493994; PMCID: PMC3908787.
6. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children, *Clinical Infectious Diseases*, 2011; 52(3): e18–e55, <https://doi.org/10.1093/cid/ciq146>
7. Halim SV, Setiawan, E. Seftarolin, Antibiotik baru dengan aktivitas Anti-MRSA: sebuah kajian efektivitas, keamanan, dan biaya penggunaan. *Jurnal Farmasi Galenika*. 2020; 6(1):160-180. doi:10.22487/j24428744.2020.v6.i1.15015
8. Saravolatz LD, Stein GE, Johnson LB. Ceftaroline: A Novel Cephalosporin with Activity against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Reviews of anti-infective agents. Clinical Infectious Diseases* 2011; 52(9):1156–1163
9. O'Neill J Tackling a crisis for the health and wealth of nations – AMR. The Review on Antimicrobial Resistance. The Review. The Lancet Infectious Diseases. 2014; 14(8): 742–750. Available from <https://amr-review.org> › sites › default › files
10. Alm RA, McLaughlin RE, Kos VN, Sader HS, Iaconis JP, Lahiri SD. Analysis of *Staphylococcus aureus* clinical isolates with reduced susceptibility to ceftaroline: an epidemiological and structural perspective. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014; 69 (8): 2065–2075
11. Wang Y, Wang J, Wang R, Cai Y. Resistance to ceftazidime-avibactam and underlying mechanisms. / *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2020; 22: 18–27
12. Mark Laws M, Shaaban A, Rahman KM. Antibiotic resistance breakers: current approaches and future directions. *FEMS Microbiology Reviews*. 2019; 43; 490–516
13. Sievert DM. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *ICHE* 2013; 34:1–14
14. Smyth DS, McDougal LK, Gran FW, Manoharan A, Enright MC, Song JH, et al Population structure of a hybrid clonal group of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, ST239-MRSA-III. *PLoS One* 5: e8582. 10.1371/journal.pone.0008582.
15. Harris SR, Feil EJ, Holden MT, Quail MA, Nickerson EK, Chantratita N, Gardete S, Tavares A, Day N, Lindsay JA, Edgeworth JD, de Lencastre H, Parkhill J, Peacock SJ, Bentley SD. Evolution of MRSA during hospital transmission and intercontinental spread. *Science*. 2010; 327:469–474. 10.1126/science.1182395.
16. Long, W, Olsen RJ, Mehta SC, Palzkill T, Cernoch PL, Perez Ket al. PBP2a mutations causing high-level ceftaroline resistance in clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. November 2014; 58(11): p. 6668 – 6674

17. WHO. Acces, Watch, Reserve (AWaRe) classification of antibiotics for evaluation and monitoring use, 2021. Geneva: World Health Organization (who/hmp/hps/eml/2021.04). Licence: [CC-BY-NC-SA3.0 IGO](#).
18. Hadi U. Antibiotic usage and antimicrobial resistance in Indonesia. *Tropical Medicine and International Health*; 2008;13(7): 888-99
19. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI supplement M100. 31st ed. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2021.
20. Budayanti NS, Aisyah DN, Fatmawati NND, Tarini NMA, Kozlakidis Z, Adisasmito W. Identification and distribution of pathogens in a major tertiary hospital of Indonesia brief research report article. *Front. Public Health*, 31 January 2020 | <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00395>
21. Estiningsih D, Puspitasari I, Nuryastuti T. Identifikasi infeksi multidrug-resistant organisms (MDRO) pada pasien yang dirawat di bangsal Neonatal Intensive Care Unit (NICU) RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*. 2016; 6 (3).
22. Radji M, Fauziah S, Aribinuko N. Antibiotic sensitivity pattern of bacterial pathogens in the intensive care unit of Fatmawati Hospital, Indonesia. *Asian Pacif J Trop Biomed*. 2011; 1:39–42. doi: 10.1016/S2221-1691(11)60065-8
23. Novard MFA, Suharti N, Rasyid R. Gambaran bakteri penyebab infeksi pada anak berdasarkan jenis spesimen dan pola resistensinya di Laboratorium RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2014-2016. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2019; 8 (Supplement 2).
24. Patwardhan R, Dhakephalkar P, Niphadkar K, Chopade B. A study on nosocomial pathogens in ICU with special reference to multiresistant *Acinetobacter baumannii* harbouring multiple plasmids. *Ind J Med Res*. 2008; 128:178.
25. Wong SY, Manikam R, Muniandy S. Prevalence and antibiotic susceptibility of bacteria from acute and chronic wounds in Malaysian subjects. *J Infect Dev Countr*. 2015; 9:936–44. doi: 10.3855/jidc.5882
26. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pan drug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268–81. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
27. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century: a clinical super-challenge. *N Engl J Med*. 2009;360(5):439–43. <https://doi.org/10.1056/NEJM.p0804651>.
28. Qureshi S, Maria N, Zeeshan M, Irfan S, Qamar FN. Prevalence and risk factors associated with multi-drug resistant organisms (MDRO) carriage among pediatric patients at the time of admission in a tertiary care hospital of a developing country. *BMC Infectious Diseases*. 2021; 21:547 <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06275-5>
29. Roth B, Laps A, Stafford K, Heil E, Hachaambwa L, Yamba K, et al. High-frequency of multi-drug-resistant organisms (MDRO) at University Teaching Hospital (UTH), Lusaka, Zambia Poster Abstracts. *OFID* 2018;5 (Suppl 1): S169
30. Nichols WW, Newell P, Critchley IA, Riccobene T, Das S. Avibactam pharmacokinetic/pharmacodynamic targets. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62: e02446-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.02446-17>
31. Shields RK, Chen L, Cheng S, Chavda KD, Press EG, Snyder A, Pandey R, Doi Y, Kreiswirth BN, Nguyen MH, Clancy CJ. Emergence of Ceftazidime-Avibactam resistance due to Plasmid-Borne *bla*_{KPC-3} Mutations during treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Feb 23;61(3):e02097-16. doi: 10.1128/AAC.02097-16. PMID: 28031201; PMCID: PMC5328542.
32. Karlowsky JA, Adam HJ, Baxter MR. In vitro activity of ceftaroline-avibactam against Gram-negative and Gram-positive pathogens isolated from patients in Canadian hospitals in 2010–2012: results from the CANWARD Surveillance Study. *Antimicrob Agents*

- Chemother. 2013;57:5600–5611
33. Sader HS. Antimicrobial Activity of Ceftazidime-Avibactam Tested against MultidrugResistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa Isolates from U.S. Medical Centers, 2013 to 2016. Antimicrob Agents Chemother 2017;61(11):e01045.
 34. Zhang H, Xu Y, Jia P, Zhu Y, Zhang G, Zhang J, Duan S et al. Global trends of antimicrobial susceptibility to ceftaroline and ceftazidime–avibactam: a surveillance study from the ATLAS program (2012–2016). Antimicrob Resist Infect Control. 2020; 9:166
 35. Ślusarczyk R, Bielejewska A, Bociek A, Bociek M. Resistance to ceftaroline - 2018 review. European Journal of Biological Research 2018; 8 (3): 112-120
 36. Rosanova MT, Aguilar PS, Sberna N, Led R. Efficacy and safety of ceftaroline: systematic review and meta-analysis. Ther Adv Infectious Dis 1–13. 2018.
 37. Saravolatz LD, Stein GE, Johnson LB. Ceftaroline: A Novel Cephalosporin with Activity against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. reviews of anti-infective agents. Clinical Infectious Diseases. 2011;52(9):1156–1163
 38. Gaikwad V, Gohel T, Panickar S, Chincholkar V, Mangalkar S. In vitro activity of ceftaroline: a novel antibiotic against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Indian J Pathol Microbiol. 2016; 59: 496.
 39. Andrey DO, François P, Manzano C, Bonetti EJ, Harbarth S, Schrenzel J, et al. Antimicrobial activity of ceftaroline against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates collected in 2013- 2014 at the Geneva University Hospitals. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017; 36: 343-350.
 40. Iaconis JP, Reiszner E, Sahm DF. In vitro activity of ceftaroline against bacterial pathogens isolated from skin and soft tissue infections in Europe, Russia and Turkey in 2012: results from the Assessing Worldwide Antimicrobial Resistance Evaluation (AWARE) surveillance program. J Antimicrob Chemother. 2016; 71: 162-169
 41. Athans V, Neuner EA, Hassouna H, Richter SS, Keller G, Castanheira M, Brizendine KD, Mathers AJ. Meropenem-Vaborbactam as Salvage Therapy for Ceftazidime-Avibactam-Resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia and abscess in a liver transplant recipient. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Dec 21;63(1):e01551-18. doi: 10.1128/AAC.01551-18. PMID: 30578403; PMCID: PMC6325210

Laporan Kasus

Hemokonsentrasi dan Trombositopenia pada COVID-19, Pembelajaran dari Ruang Instalasi Gawat Darurat

Dani Rosdiana^{1*}, Marlina Tasril¹, M Firdaus J Karimi¹

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has become a pandemic since January 2020 and caused the death of 6 million people by April 2022. Exponential human-to-human transmission and the wide variety of clinical and laboratory manifestations of COVID-19 were challenging. Hematological abnormalities such as thrombocytopenia and hemoconcentration in COVID-19 are difficult to distinguish from dengue fever in the ER. Misdiagnosis would impact patient outcomes, health workers, and community safety as well as its transmission. We report a suspected case of dengue fever in admission in X Pekanbaru hospital, Riau which is confirmed as COVID-19. The patient was observed in the isolation ward and treated accordingly to the COVID-19 protocol and heparin due to coagulopathy related to COVID-19. The Proper initial assessment of acute febrile, especially Dengue fever at the emergency room, and the availability of modalities in diagnosing COVID-19 are of paramount importance in the era of the COVID-19 pandemic, even more, it become endemic status.

Keywords: coagulopathy, COVID-19, hemoconcentration, thrombocytopenia

Hingga saat ini seluruh dunia masih berjuang dalam menghadapi COVID-19 yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Tantangan ini disebabkan karena penyebaran kasus yang cepat dan ketersediaan alat diagnostik. Sejak dinyatakan sebagai pandemi, hingga 2021 tercatat 105,4 juta kasus dan 2,3 juta kematian di dunia. SARS-CoV-2 menyebar begitu cepat secara eksponensial melalui droplet orang yang terinfeksi saat batuk atau bersin dengan kontak erat.¹

Manifestasi klinis Covid-19 sangat bervariasi. *Systematical review* yang melibatkan 114.046 pasien melaporkan setidaknya ada 6 gejala terbanyak antara lain: demam, batuk, sesak napas, malaise, lelah serta produksi sputum. Disamping itu juga terdapat gejala dan tanda lain sistemik lainnya.² Gambaran pemeriksaan laboratorium yang menonjol antara lain limfopenia, aneosinofilia, peningkatan kadar *C-reactive protein* (CRP), LDH dan kadar *Interleukin 6*, sementara kadar hemoglobin dan trombosit cenderung normal. Pada gambaran radiologis sering ditemukan infiltrat di paru pada foto toraks dan *glass ground opacity* pada CT scan

toraks. Jika terjadi perburukan infeksi ini, maka akan terjadi gangguan pada organ lain selain paru yaitu pada hepar, ginjal, saluran cerna serta jantung.³

LAPORAN KASUS

Seorang wanita 50 tahun datang ke UGD pada tanggal 3 Oktober 2020 dengan keluhan sejak 3 hari terakhir nyeri ulu hati hebat seperti ditusuk tusuk, durasi tidak dapat ditentukan, disertai dengan mual dan anoreksia berat. Pasien juga menyampaikan asupan makanan dan cairan berkurang. Keluhan lain yang dirasakan adalah demam, menggigil dan batuk kering sejak 5 hari sebelumnya disertai dengan nyeri kepala hebat dan nyeri sendi. Keluhan sesak, nyeri menelan dan kehilangan penciuman disangkal. Pasien tidak memiliki riwayat hipertensi, diabetes melitus (DM) maupun sakit jantung. Riwayat keluar kota disangkal. Pasien jarang keluar rumah selama pandemi, dan selalu memakai masker kain jika keluar rumah. Pasien tinggal dengan suami dan 2 anak di rumah dan tidak ada yang memiliki keluhan yang sama. Kemudian diketahui bahwa pasien membuka usaha kelontong di rumah dan tidak memakai masker saat melayani konsumen.

* Penulis korespondensi: dr.danirosdiana123@gmail.com

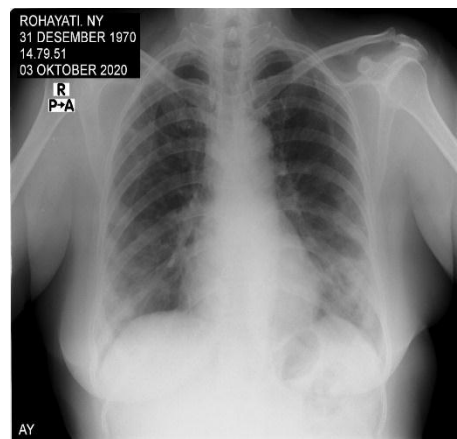
¹ KJFD/ KSM Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Riau / RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

Pemeriksaan fisik didapatkan: tekanan darah 143/85 mmHg, frekuensi nadi 100 x/menit, isi dan tekanan cukup, suhu 36,5 °C, saturasi 96%, turgor kulit kurang, warna urin pekat, bibir kering, suara dasar paru vesikuler, tidak didapatkan ronki, terdapat nyeri tekan di sekitar epigastrium dan abdomen kuadran kanan atas. Pemeriksaan ekstremitas tidak didapatkan edema maupun *petechie*. Pemeriksaan laboratorium didapatkan Hb 24,1 g/dl, hematokrit 67% (nilai normal= 34-44%), Leukosit 2.900 /mm³, Trombosit 73.000 /mm³ (nilai normal 150.000-450.000/mm³) sementara enzim transaminase, gula darah serta fungsi ginjal dalam batas normal. Berdasarkan data awal, pasien ditatalaksana sebagai terduga demam dengue dengan *warning symptoms* karena klinis dehidrasi dan hemokonsentrasi disertai dengan leukopenia serta trombositopenia pada hari ke 5 demam dan diberikan cairan resusitasi sebanyak 5 cc/kgBB dalam 1 jam pertama.

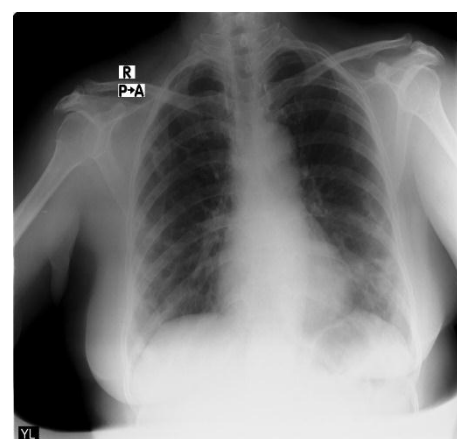
Pemeriksaan foto torak (sebagai salah satu *screening protocol* pasien di UGD dengan keluhan demam) menunjukkan infiltrat homogen di kedua basal paru (gambar 1). Berdasarkan hasil rontgen tersebut, selanjutnya dilakukan pemeriksaan tes antibodi untuk COVID-19 (saat itu belum tersedia pemeriksaan tes cepat antigen SARS-CoV-2) dan didapatkan Ig G dan Ig M anti-SARS-CoV-2 reaktif. Pasien kemudian dirawat di ruang isolasi PINERE dan ditatalaksana sebagai pneumonia-suspek COVID-19 sambil menunggu hasil pemeriksaan swab nasofaring dan orofaring dengan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR) untuk diagnosis pasti COVID-19. Terapi yang diberikan adalah cairan parenteral pemeliharaan, oksigen nasal canul 5 liter/ menit, diet makanan padat, azitromisin 500 mg/ 24 jam (5 hari), vitamin C, vitamin D, N acetylsistein 2,5 gr/24 jam, *proton pump inhibitor*/12 jam serta parasetamol jika suhu diatas 38°C. Pada hari kedua perawatan, tekanan darah >140/90 mmHg, pasien tidak ada riwayat hipertensi, sehingga diberikan *angiotensin receptor blocker* 80 mg/24 jam

Hasil pemeriksaan PCR pada tanggal 6 Oktober 2020 menunjukkan hasil positif SARS-CoV-2, diterapi dengan oseltamivir oral 75 mg/12 jam (7 hari). Studi koagulasi berupa D-Dimer didapatkan 2.100 ng/ml (nilai rujukan kadarnya <500 ng/ml), pasien dinyatakan *COVID-19 induced coagulopathy*. Antikoagulan *Low Molecular Weight* (LMWH) 2x 0,6 ml diberikan secara subkutan selama 5 hari.

Dalam perkembangannya, keluhan sakit kepala, sesak napas serta hilangnya nafsu makan baru berkurang di hari ke 4. Keluhan berkurang seiring dengan perbaikan hematokrit (34,7%), trombosit (170.000/mm³) dan leukosit (5.300/mm³). Konsolidasi paru membaik pada hari ke 9 (gambar 2) dan kadar D-Dimer mengalami perbaikan di hari ke 7 (kadar D Dimer 420 ng/ml). Pasien dipulangkan setelah 3 hari tanpa keluhan. Demam dengue pada pasien tersebut dapat disingkirkan karena pemeriksaan serologi antibodi anti dengue baik IgM maupun IgG non reaktif.



Gambar 1. X foto toraks pada hari pertama (3 Oktober 2020). Tampak infiltrat-konsolidasi dikedua basal hemithorak simetris

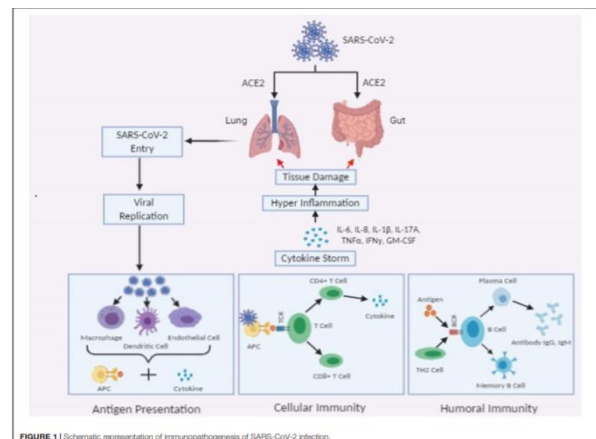


Gambar 2. X Foto toraks pada hari ke 9 (11 Oktober 2020)

PEMBAHASAN

Di awal pandemi, sebagian negara mengalami keterbatasan alat diagnostik standar baku diagnosis COVID-19 berupa PCR, sehingga *Scoring System for the Diagnosis of COVID-19* sederhana (pengembangan screening *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* -2012) digunakan untuk penapisan tersangka COVID-19 baik di poliklinik maupun IGD.⁴ Namun, variasi klinis, perjalanan penyakit dan organ yang terlibat pada COVID-19 belum sepenuhnya dapat dijelaskan, sehingga terjadi beberapa perubahan definisi, kriteria tersangka, kasus terkonfirmasi COVID-19 serta alur diagnostik dan penatalaksanaannya.

Demam merupakan keluhan utama pada semua kasus infeksi. Sekitar 72,4% pasien COVID-19 mengeluhkan demam sebagai keluhan utama disamping keluhan lainnya.⁵ SARS-CoV-2 yang terhirup akan menempel di sel epitel saluran pernapasan melalui reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2). Virus akan menginvasi makrofag dan sel dendrit memicu respon imun yang dimulai dengan pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti IL6 dan TNF-alfa yang akan menyebabkan inflamasi sistemik yang ditandai dengan demam dan gejala lainnya.⁶ Sebagian besar pasien COVID-19 dapat pulih, namun sebanyak 5% mengalami COVID-19 berat dan membutuhkan perawatan intensif. Beberapa sitokin seperti *interleukin* (IL)-1, IL12, interferon gamma (IFN γ), IFN- γ -induced protein 10 (IP10), *macrophage inflammatory proteins* 1A (MIP1A) dan *monocyte chemoattractant protein*-1 (MCP1) juga terlibat pada penyakit ini. Patogenesis sementara yang dikemukakan para ahli dapat dilihat pada gambar 3.⁷ Selain demam, terdapat keluhan anosmia dan *dysgesia* yang cukup khas pada COVID-19 yang tidak terekam pada awal pandemi. Meng Z dkk pada bulan Juni 2020 melalui studi *cross sectional* mendapatkan *incidence rate olfactory dysfunction* pada pasien COVID-19 bervariasi antara 33,9 – 68% dan dominan pada pasien wanita.⁸ Sebuah studi melaporkan pasien COVID-19 mengeluhkan nyeri otot (22,1%), sakit kepala (10,5%) dan diare sebesar 9,6%. Kemudian dikenali juga bahwa ternyata mukosa usus juga memiliki reseptor ACE2 sehingga keluhan gastrointestinal juga sering ditemukan pada COVID-19.



Gambar 3. Gambar skematik imunopatogenesis infeksi SARS-CoV-2.

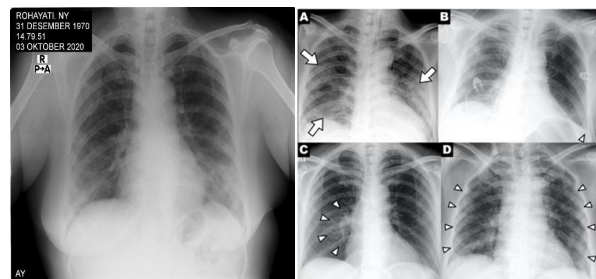
Hasil pemeriksaan darah perifer lengkap berupa Hb 24,1 g/dl, hematokrit 67%, leukosit 2.900 /mm³ dan trombosit 73.000 /mm³ serta beberapa temuan klinis mendukung diagnosis sementara *presumptive* demam dengue sesuai kriteria WHO 2009, sehingga pasien diberikan terapi cairan kristaloid sebanyak 5 ml/kgBB dalam 1-2 jam pertama sambil menunggu hasil pemeriksaan penunjang lain dan evaluasi klinis.⁹ Walaupun kemudian pasien tidak terbukti demam dengue (pemeriksaan serologi antibodi anti dengue negatif), namun koinfeksi antara COVID-19 dengan demam Dengue pernah dilaporkan di Thailand - seorang wanita 50 tahun dengan demam akut dan leukopenia tanpa adanya infiltrat paru, terdeteksi SARS-CoV-2 pada pemeriksaan RT PCR dan juga terdeteksi dengue virus serotype 2.¹⁰ Pemberian cairan yang adekuat di instalasi gawat darurat masih tepat. Sebaliknya, kesalahan diagnosis berupa demam dengue yang kemudian dikonfirmasi sebagai COVID-19 pernah dilaporkan di beberapa negara. Di Singapura: dilaporkan dua orang pasien demam akut dengan hasil serologi anti dengue positif namun mengalami perburukan klinis dan kemudian terkonfirmasi sebagai COVID-19 pada pemeriksaan lebih lanjut.¹¹ Sebagai catatan bahwa di negara-negara endemis dengue pada saat pandemi COVID-19, tidaklah bijaksana jika mengeksklusi COVID-19 begitu saja pada kasus demam akut karena kedua penyakit ini memiliki gejala yang mirip dan sulit dibedakan.¹²

Hemokonsentrasi dan trombositopenia merupakan tanda patognomonis pada demam

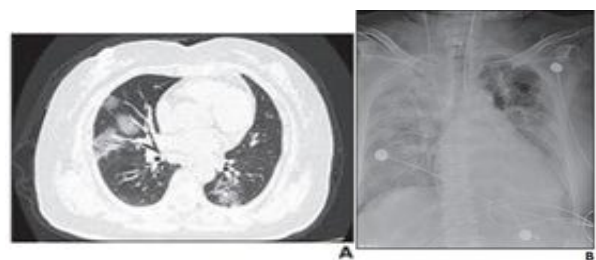
dengue. Paparan virus dengue primer akan menginduksi respon imun humoral maupun seluler. Paparan kedua dengan serotype berbeda akan memperkuat *uptake* virus melalui reseptor Fc yang menyebabkan replikasi virus dan antigen *load* meningkat. Virus ini akan secara langsung merusak sel-sel endotel melalui mekanisme aktivasi komplemen dan *immune complex* yang kemudian menyebabkan permeabilitas kapiler meningkat sehingga terjadi kebocoran plasma ke interstitial/plasma *leakage*. Proporsi trombositopenia pada demam dengue mencapai 92%,¹³ sedangkan pada COVID-19 dilaporkan hanya 15% pada semua kasus dan 37% pada kasus COVID-19 berat. Patogenesis terjadinya trombositopenia pada COVID-19 belum sepenuhnya dipahami namun terdapat 3 hipotesis yang dikemukakan antara lain: 1) infeksi virus menyebabkan badai sitokin yang secara langsung mengganggu sel progenitor sumsum tulang dan menghambat sintesis platelet, 2) sistem imun akan menghancurkan platelet dan yang ke 3) terjadi agregasi platelet di paru yang menyebabkan mikrotrombus dan konsumsi platelet.¹⁴

Profil koagulasi seperti D-Dimer, partial tromboplastin, partial tromboplastin time, platelet dan fibrinogen pada pasien COVID-19 yang memerlukan perawatan perlu diperiksa karena *coagulopathy* dapat terjadi pada hari 7-11 sejak onset gejala. Peningkatan D-Dimer menjadi prediktor beratnya penyakit, *COVID-19 associated coagulopathy* merupakan kombinasi *low-grade* DIC dan *pulmonary thrombotic microangiopathy* yang merupakan petanda signifikan dari beratnya COVID-19. Dilaporkan 95% pasien dengan COVID-19 berat mengalami hiperviskositas dimana D-Dimer meningkat.¹⁵ Mekanisme yang dapat menjelaskan fenomena tersebut adalah *upregulation* dari ekspresi *tissue factor* di sirkulasi seperti monosit, trombopoetin dan fibrinogen sebagaimana terjadinya *down-regulation plasminogen activator inhibitor type 1* (PAI-1) yang dimediasi oleh IL-6.¹⁶ Namun hubungan antara hiperviskositas dan kejadian tromboemboli masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Pada pasien yang kami laporkan, terjadi peningkatan D-Dimer lebih dari 4 kali dari batas atas normal dan mengalami perbaikan setelah pemberian antikoagulan-LMWH dengan mengacu pada protokol penatalaksanaan *Deep Vein Thrombosis* (DVT).

Hasil pemeriksaan foto toraks pada pasien ini menunjukkan adanya konsolidasi bilateral di basal paru yang sesuai dengan studi pada 64 pasien terkonfirmasi dengan RT PCR di Hongkong yang menunjukkan 69% mengalami kelainan gambaran X ray toraks berupa konsolidasi, perbandingan rontgen paru pada pasien ini dengan literatur dapat dilihat pada gambar 4. Sebuah literatur mencoba membandingkan gambaran rontgen paru dengan CT scan thorak yang menunjukkan bahwa Gambaran x ray toraks tidak berbeda secara bermakna dengan kelainan yang ditemukan pada (CT) toraks (dapat dilihat pada gambar 5)¹⁷, walaupun CT toraks lebih mampu mendeteksi keterlibatan paru pada COVID-19 saat awal perjalanan penyakit, namun CT tidak tersedia luas di beberapa fasilitas kesehatan di Indonesia, khususnya di Provinsi Riau. Pasien dalam laporan kasus ini datang ke UGD RS Pekanbaru Riau yang merupakan rumah sakit tipe C yang tidak tersedia alat diagnostik CT Scan Toraks.



Gambar 4. Gambaran foto toraks (kiri) sesuai dengan gambaran foto toraks A yaitu *patchy consolidation* (kanan)²⁹



Gambar 5. Perbandingan gambaran foto toraks dan CT Scan toraks pada pasien COVID-19. A dan B, (A) CT Scan Toraks dan (B) Foto toraks menunjukkan adanya *ground glass opacity* (GGO) pada hari 1.

Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT PCR) merupakan baku emas diagnostik yang disyaratkan oleh WHO karena mampu

mendeteksi di awal penyakit hingga beberapa minggu.¹⁸ Kelebihan lain dari RT-PCR ini mampu memprediksi *viral load*, *subsequent infectivity* dan perjalanan klinis COVID-19. *Super spreader* berkemungkinan dapat dideteksi dengan metoda tersebut. Diketahui bahwa swab nasal lebih sensitif daripada swab orofaring.⁶ Pada awal pandemi, Indonesia mengalami keterbatasan alat ini terutama di luar pulau Jawa sehingga berdampak pada *response time* hasil pemeriksaan. Karena keterbatasan pada saat itu, untuk penapisan awal di IGD dilakukan pemeriksaan serologi antibodi dengan hasil IgM dan Ig G anti SARS-CoV-2 yang menunjukkan hasil reaktif. Idealnya metoda pemeriksaan serologi tersebut tidak dipakai untuk *screening* ataupun diagnosis pada infeksi awal namun akan bermanfaat dalam studi epidemiologi untuk menentukan status imunitas pasien asimtomatis.⁹ Pada pasien terinfeksi, serokonversi baru terjadi setelah 7 hingga 14 hari pasca *onset*, dengan demikian pasien ini benar-benar terkonfirmasi COVID-19 dan Demam Dengue dapat disingkirkan karena pemeriksaan serologi IgG dan IgM anti dengue menunjukkan hasil non reaktif.

Pada awal pandemi, penatalaksanaan COVID-19 mengutamakan terapi suportif karena anti virus belum ditemukan. Berbagai modalitas terapi terus dikembangkan meliputi antiviral, antimalaria, *biologic agent* dan terapi plasma konvalesens disamping pengembangan vaksin. Sambil menunggu perkembangan inovasi tersebut, rekomendasi jenis antiviral merujuk pada kasus SARS dan MERS-CoV yaitu pemanfaatan golongan lopinavir/ritonavir yang sudah dipakai untuk terapi HIV AIDS, kemudian antiviral baru seperti remdesivir dan fapiviravir. Golongan oseltamivir masih masuk dalam daftar rekomendasi terapi COVID-19 pada awal pandemi dengan merujuk kepada fakta bahwa obat tersebut belum dipakai luas untuk pengobatan flu di Indonesia, namun dari *evidence based* belum ada kajian. Antimalaria seperti kloroquin dan hidrokloroquin pada awal pandemic juga direkomendasikan yang kemudian ditarik kembali karena kegunaannya tidak jelas. Kemudian, antibiotik seperti azitromisin bertujuan mencegah berkembangnya bakteri non atipikal dan mempercepat turunnya *viral load*, walaupun kemudian obat ini tidak direkomendasikan lagi karena benefitnya tidak besar Mengingat efikasi

antivirus dan terapi lain belum jelas maka upaya preventif akan jauh lebih bermanfaat.¹

KESIMPULAN

Pandemi COVID-19 menjadi ancaman masalah kesehatan global yang paling buruk sejak pandemi influenza pada tahun 1918 lalu. Tantangan yang harus dihadapi meliputi gambaran klinis yang menyerupai infeksi tropis akut maupun influenza, keterbatasan alat diagnostik sesuai baku emas, obat-obatan yang terbatas dan segala beban berhubungan dengan ketersediaan alat pelindung diri standar. Kemiripan gambaran klinis COVID-19 dengan demam dengue serta luasnya variasi gejala dan tanda dari COVID-19 tersebut membutuhkan perhatian dan pengkajian yang berkesinambungan bagi klinisi agar lebih tepat dalam mendiagnosis dan menatalaksana penyakit tersebut

DAFTAR PUSTAKA

1. Sofi MS, Hamid A, Bhat SU. SARS-CoV-2: A critical review of its history, pathogenesis, transmission, diagnosis and treatment. Vol. 2, Biosafety and Health. Elsevier B.V.; 2020. p. 217–25.
2. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. Vol. 133, Wiener Klinische Wochenschrift. Springer; 2021. p. 377–82.
3. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review [Internet]. Vol. 13, Journal of Infection and Public Health. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2022 May 11]. p. 667–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7142680/>
4. Allam MF. Scoring System for the Diagnosis of COVID-19. Open Public Health J [Internet]. 2020;13(1):413–4. Available from: <https://openpublichealthjournal.com/contents/volumes/V13/TOPHJ-13-413/TOPHJ-13-413.pdf>

5. Wong CKH, Wong JYH, Tang EHM, Au CH, Wai AKC. Clinical presentations, laboratory and radiological findings, and treatments for 11,028 COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–16. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7666204/pdf/41598_2020_Article_74988.pdf
6. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. Vol. 55, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2020.
7. Chatterjee SK, Saha S, Munoz MNM, Piccaluga PP. Molecular Pathogenesis , Immunopathogenesis and Novel Therapeutic Strategy Against. 2020;7(August):1–11.
8. Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and Anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *WwwElsevierCom/Locate/Amjoto* [Internet]. 2020;41(January):1–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7265845/pdf/main.pdf>
9. Tang KF, Ooi EE. Diagnosis of dengue: An update. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(8):895–907.
10. Nasomsong W, Luvira V, Phiboonbanakit D. Case report: dengue and COVID-19 coinfection in Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;104(2):487–9.
11. Yan G, Lee CK, Lam L, Lim A. Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore. *Lancet*. 2020;(January):19–20.
12. Henrina J, Putra ICS, Lawrensia S, Handoyono QF, Cahyadi A. Coronavirus disease of 2019: a mimicker of dengue infection? *SN Compr Clin Med*. 2020;2(8):1109–19.
13. Datta M, Ferdousi A, Ahmed FU, Barua D, Biswas S, Amin J Bin, et al. Assessment of Platelet Count in Pediatric Patients with Dengue Fever Admitted in A Tertiary Care Hospital of Bangladesh. *IAHS Med J*. 2022;4(1):13–6.
14. Asghar M, Hussain N, Shoaib H, Kim M, Lynch TJ. Hematological characteristics of patients in coronavirus 19 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Community Hosp Intern Med Perspect* [Internet]. 2020;10(6):508–13. Available from: <https://doi.org/10.1080/20009666.2020.1808360>
15. Liu H, Wang Z, Sun H, Teng T, Li Y, Zhou X, et al. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19: current understanding and implications for antithrombotic treatment in patients treated with percutaneous coronary intervention. *Front Cardiovasc Med*. 2021;7(January):1–10.
16. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S. A systematic review of asymptomatic infections. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2020;51(1):12–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227597/pdf/main.pdf>
17. Wong C, Lam H, Ho-Tung Fong, Ambrose Ting Leung S, Wing-Yan Chin, Thomas, Shing Yen Lo C, Mei-Sze Lui M, Chun Yin Lee J, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients. *Radiology* [Internet]. 2020;xxx. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233401/>
18. Tang Y, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol*. 2020;58(6):1–9.
19. Lythgoe MP, Middleton P. Ongoing clinical trials for the management of the COVID-19 pandemic. *Cell Press Rev*. 2020;14(January).

Laporan kasus : *Pott Puffy Tumor*

Ade Wirdayanto*¹, Hadiyan Adhli Muhammad²

ABSTRACT

Pott puffy tumor (PPT) is an abscess of the subperiosteal os, frontalis. Frontalis subperiosteal abscess is often found in cranial osteomyelitis. Cranial osteomyelitis is an inflammatory process of the cranial bones, mainly caused by pyogenic organisms. The most common cause of cranial osteomyelitis in developing countries is paranasal sinusitis. One of the causes of PPT is an infection of the frontal sinus. Intracranial complications are the most common complications of PPT, one of which is a cerebral abscess in the frontal lobe. In this case report, the patient complained of forehead swelling that spread to both upper eyelids. There is a history of boils on the left side of the forehead since 3 weeks ago but was not treated medically. On physical examination, there was no neurological deficit. In the initial action, aspiration of the swelling results in the form of pus. Based on the results of a plain head CT scan and 3D skull bones, the results obtained were an appearance of an abscess in the subperiosteal frontal bone and osteomyelitis of the frontal bone. The patient underwent debridement craniectomy and further therapy in the form of intravenous antibiotics. As a follow-up examination, an examination of pus culture and examination of anatomical pathology were carried out, and obtained cranial osteomyelitis results but found no pathogenic germs.

Keywords: frontal abscess, craniectomy, pott puffy tumor,

Pott puffy tumor (PPT) atau abses subperiosteal frontalis adalah kondisi klinis yang jarang ditemukan. Awalnya dikaitkan dengan trauma kepala, sekarang diketahui terkait dengan sinusitis yang tidak diobati. *Pott puffy tumor* dapat ditemukan di semua kelompok umur, tetapi terjadi terutama pada remaja. Infeksi ini sering bersifat polimikroba dengan *Streptococcus*, *Staphylococcus*, dan bakteri anaerob sebagai penyebab.^{1,2} Abses subperiosteal sering ditemukan pada kondisi osteomielitis. Osteomielitis adalah proses inflamasi tulang, terutama disebabkan oleh organisme piogenik, yang dapat melibatkan hanya satu atau beberapa bagian tulang, seperti korteks, periosteum, sumsum tulang, dan jaringan lunak di sekitarnya. Osteomielitis dapat mempengaruhi tulang tubuh mana pun, tetapi paling umum tulang panjang, seperti tibia dan fibula. Osteomielitis kranial adalah kondisi klinis langka yang dapat melibatkan calvaria atau basis cranium.³

* Corresponding author : adewirdayanto@lecturer.unri.ac.id

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

² Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

Pott puffy tumor (PPT) bisa disebabkan oleh karena infeksi sinonasal dan trauma. Penyebab paling umum dari komplikasi ini adalah sinusitis frontal atau ethmoid. Sinusitis terjadi pada 1 dari setiap 8 orang di Amerika Serikat. Hanya 0,5% hingga 2% pasien mengembangkan sinusitis bakteri dan 80% sembuh tanpa antibiotik. Dalam kasus yang jarang terjadi sinusitis bakteri yang tidak diobati dapat menyebabkan komplikasi serius, seperti abses frontal. Trauma kepala, terutama pada area frontal, adalah penyebab paling umum kedua. PPT terjadi akibat perluasan langsung infeksi atau kontaminasi luka, dan tidak melalui tromboflebitis septik sekunder.^{2,5,6} Infeksi dapat berkembang pada kelompok usia anak karena proses pneumatisasi sinus frontal dan ethmoid dimulai pada anak usia dini, tetapi dapat bervariasi, dan mungkin tidak sepenuhnya di-pneumatik sampai 15 hingga 18 tahun.⁷⁻⁹ Komplikasi intrakranial adalah komplikasi paling umum pada PPT, terjadi pada 60-85% pasien dengan PPT. Patofisiologi komplikasi ini adalah tromboflebitis septik atau perluasan langsung infeksi ke otak. komplikasi meningkat dalam frekuensi dan tingkat keparahan karena waktu dari diagnosis ke pengobatan yang terlalu lama.²

Abses otak adalah area fokus nekrosis dengan membran di sekitarnya di dalam parenkim otak, biasanya dihasilkan dari proses infeksi atau jarang dari proses traumatis. Abses otak dapat berasal dari infeksi dari situs kepala dan leher: otitis media (5%), mastoiditis (sekunder menyebabkan lobus temporal inferior dan abses otak serebelar), infeksi sinus paranasal (sekitar 30% hingga 50% seperti penyebab yang dilaporkan), infeksi dari sinus frontal atau ethmoid menyebar ke lobus frontal, infeksi gigi biasanya menyebabkan abses lobar frontal. Trauma wajah, bahkan dari prosedur bedah saraf, dapat mengakibatkan jaringan nekrotik, dan abses otak telah dilaporkan sesudahnya. Fragmen logam atau benda asing lain yang tertinggal di parenkim otak juga dapat berfungsi sebagai nidus untuk infeksi².

Pada laporan kasus ini akan dibahas pasien dengan osteomyelitis frontalis dengan abses subperiosteal os. frontalis.

LAPORAN KASUS

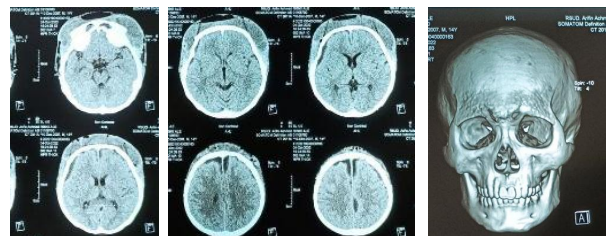
Seorang anak laki-laki umur 14 tahun dibawa ke rumah sakit dengan keluhan bengkak pada dahi dan kedua kelopak mata atas yang semakin membesar sejak 14 hari sebelum masuk rumah sakit. Sebelumnya, 3 minggu yang lalu muncul benjolan pada dahi kiri pasien, benjolan awalnya sebesar kelereng dan hanya diobati dengan obat-obatan tradisional. Benjolan sempat mengecil, namun beberapa hari kemudian tanpa disadari dahi membengkak semakin besar sampai ke kedua kelopak mata pasien. Bengkak disertai dengan nyeri terus-menerus, demam dan muntah. Menurut ibu pasien, 4 hari yang lalu pasien cenderung mengantuk dan tidak kooperatif. Riwayat kejang dan trauma sebelumnya disangkal. Orang tua pasien juga menyangkal adanya alergi, trauma, penyakit lain, dan tindakan operasi sebelumnya.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan GCS pasien 14 dengan suhu 38 °C. Tidak ditemukan adanya defisit neurologis lainnya. Pada status lokalis kepala didapatkan edema hiperemis regio frontal dan edema hiperemis pada palpebra superior bilateral, konsistensi lunak, fluktuatif dan nyeri tekan, seperti tampak pada gambar 1.



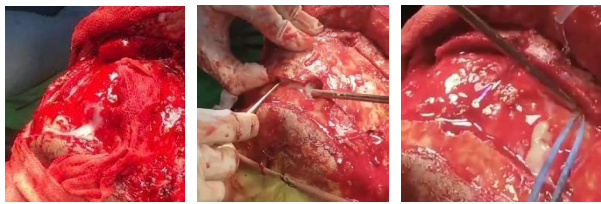
Gambar 1. Klinis Pasien

Penatalaksanaan secara farmakologis pada pasien ini diberikan ceftriaxone 2x2 gr IV, metronidazol 3 x 500 IV, parasetamol 3 x500 mg IV. Pada pemeriksaan aspirasi didapatkan pus. Pemeriksaan CT Scan kepala polos, ditemukan gambaran abses regio frontalis disertai adanya gambaran abses cerebri dan pada CT Scan 3D *Fascial bone* ditemukan adanya osteomyelitis os. frontalis (gambar 2). Selanjutnya pasien dilakukan tindakan kraniektomi dan debridement.



Gambar 2. CT Scan brain dan 3D *Fascial Bone*

Intra-operasi didapatkan kesan osteomyelitis pada os frontal dimana os frontalis kesan rapuh dan ditemukan adanya pus intra osseus. Dilanjutkan tindakan kraniektomi pada os frontalis hingga batas tulang yang masih sehat (gambar 3). Ditemukan juga pus pada sinus frontalis. Tindakan debridement dan spooling hingga bersih dan insisi duramater frontalis ditemukan pus dan dilanjutkan dengan drainase abses menggunakan drain. Jaringan tulang dan pus diambil dan disimpan dengan wadah khusus untuk dilakukan pemeriksaan kultur dan patologi anatomi.



Gambar 3. Tindakan Kraniektomi Os Frontal dan debridement

Selama perawatan pasien diberikan antibiotik ceftriaxone 2x2 gr IV, metronidazole 3 x 500 IV. Secara klinis pasien mengalami perbaikan, kesan bengkak pada dahi dan kedua kelopak mata mengalami perbaikan serta keluhan demam dan muntah sudah tidak ada. Hasil pemeriksaan kultur pus menunjukkan steril dimana tidak didapatkan kuman patogen, sedangkan pada pemeriksaan patologi anatomi didapatkan kesan osteomielitis pada os frontalis. Setelah dirawat selama 14 hari pasien diperbolehkan pulang dengan tetap diberikan antibiotik ciprofloxacin 2x500 mg dan metronidazol 3x500 mg sampai 28 hari. Dari follow up setelah 1 bulan kondisi pasien tampak membaik (gambar 4) dan direncanakan untuk pemeriksaan CT Scan kepala untuk kontrol. Selanjutnya pasien direncanakan untuk tindakan rekonstruksi defek kranium.



Gambar 4. Kondisi Klinis Pasien Post-Tindakan Bedah

PEMBAHASAN

Abses otak adalah zona nekrosis lokal dengan membran di sekitarnya di dalam parenkim otak, biasanya dihasilkan dari proses infeksi atau trauma. Patogen mikroba yang paling sering diisolasi dari abses otak adalah *Staphylococcus* dan *Streptococcus*. Abses otak dapat berasal dari infeksi di situs kepala dan leher seperti otitis media (5%), mastoiditis (sekunder menyebabkan abses pada lobus temporal inferior dan abses otak serebelar), infeksi sinus

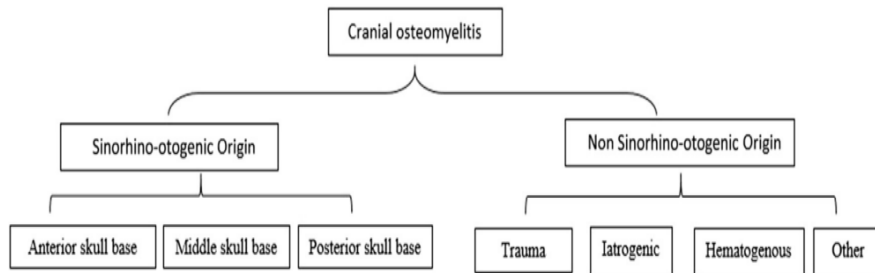
paranasal (sekitar 30% hingga 50%), infeksi dari sinus frontal atau ethmoid menyebar ke lobus frontal, infeksi gigi biasanya menyebabkan abses lobus frontal. Trauma wajah, bahkan dari prosedur bedah saraf, dapat mengakibatkan jaringan nekrotik, dan abses otak. Fragmen logam atau benda asing lain yang tertinggal di parenkim otak juga dapat berfungsi sebagai nidus untuk infeksi.^{10,11} *Brain abscess* (BA) dapat timbul dari tiga sumber infeksi seperti penyebaran infeksi dari fokus bersebelahan atau perikranial pada 25-50% kasus (seperti sinus, telinga tengah, atau infeksi gigi), infeksi gigi, sinusitis ethmoid atau frontal (biasanya menyebar ke lobus frontal), dan otitis media subakut atau kronis atau mastoiditis (lebih sering menyebar ke lobus temporal inferior dan otak kecil).¹² Pada laporan kasus saat ini diketahui pasien memiliki riwayat adanya benjolan pada dahi sebelah kiri namun tidak mendapatkan pengobatan yang adekuat, sehingga benjolan tersebut semakin membesar dan mengeluarkan nanah. Hal ini sebagai faktor risiko terjadinya infeksi pada rongga sinus frontalis.

Komplikasi intrakranial adalah komplikasi paling umum pada *pott puffy tumor*, dan terjadi pada 60-85% pasien dengan PPT. Patofisiologi komplikasi ini adalah tromboflebitis septik atau perluasan langsung infeksi ke otak. Komplikasi intrakranial yang terjadi salah satunya adalah abses serebri pada lobus frontal.¹³⁻¹⁵

Pott puffy tumor disebabkan oleh osteomielitis yang mendasari tulang frontal dengan abses subperiosteal terkait, yang jika tidak diobati, menyebabkan komplikasi parah. Patofisiologi untuk pengembangan osteomielitis tulang frontal dapat terjadi karena penyebaran infeksi yang hematogen atau perluasan infeksi secara langsung. Penyebaran hematogen adalah rute yang paling umum. Prosesnya dimulai dengan sinusitis frontal yang tidak diobati dan mengarah pada kompromi vaskular pada daerah tersebut, dan menyebabkan pengembangan tromboflebitis septik sekunder. Kondisi ini menghasilkan nekrosis tulang dan peningkatan risiko komplikasi intrakranial. Ekstensi langsung juga bisa terjadi dari trauma terbuka ke dahi, yang menjadi terinfeksi.⁹ Pasien pada kasus didiagnosis abses lobus frontalis, sebelumnya pasien mengeluhkan nyeri pada dahi. Diperkirakan abses lobus frontalis merupakan komplikasi abses subperiosteal os frontalis pada pasien.

Osteomielitis adalah proses inflamasi tulang, terutama disebabkan oleh organisme piogenik, yang dapat melibatkan hanya satu atau beberapa bagian tulang, seperti korteks, periosteum, sumsum tulang, dan jaringan lunak di sekitarnya.³ Penyebab paling umum osteomielitis kranial di negara berkembang antara lain yaitu sinusitis paranasal, cedera kepala

langsung, dan infeksi kulit kepala. Infeksi terkait kraniotomi pasca operasi adalah sumber utama osteomielitis kranial di negara maju. Osteomyelitis yang melibatkan basis cranium tengah biasanya merupakan hasil komplikasi otitis eksterna maligna atau infeksi mastoid kronis ataupun kondisi sekunder akibat sinusitis sphenoidal.⁴



Gambar 5. Klasifikasi Osteomielitis Kranium⁴

Pada laporan kasus ini pasien adalah anak berusia 14 tahun dan berjenis kelamin laki-laki. Menurut penelitian, kejadian abses otak adalah sekitar 8% dari massa intrakranial di negara-negara berkembang dan 1% hingga 2% di negara-negara barat dengan sekitar empat kasus terjadi per juta. Data menunjukkan bahwa abses otak lebih dominan pada pria daripada wanita dengan rasio pria-wanita bervariasi antara 2:1 dan 3:1. Di negara-negara berkembang dengan standar hidup yang buruk, abses otak menyumbang persentase lesi intrakranial yang menempati ruang kranial.^{16,17}

Abses terbentuk berdasarkan perubahan histologis yang tergantung pada tahap infeksi. Lesi awal (1 hingga 2 minggu pertama), sering disebut serebritis fokal, tidak dibatasi dengan baik dan terbukti dengan perubahan inflamasi akut seperti stasis pembuluh darah dan edema lokal. Tahap awal ini biasa disebut serebritis. Setelah dua hingga tiga minggu, nekrosis dan pencairan terjadi, yang kemudian ditutupi oleh kapsul berbeda yang terdiri dari lapisan dalam jaringan granulasi, lapisan kolagen tengah, dan lapisan astroglial luar, parenkim otak di sekitarnya sering edematosa.¹⁸

Pada sekitar dua pertiga kasus, gejala muncul selama 2 minggu atau kurang. Diagnosis dibuat rata-rata pada 8 hari setelah timbulnya gejala. Sebagian besar manifestasi abses otak cenderung tidak spesifik, mengakibatkan keterlambatan dalam menegakkan diagnosis. Sebagian besar gejala adalah

akibat langsung dari ukuran dan lokasi lesi atau lesi yang menempati ruang. Trias demam, sakit kepala, dan defisit neurologis fokal diamati pada kurang dari setengah pasien.¹⁸ Pasien pada laporan kasus ini juga mengeluhkan benjolan disertai nyeri pada dahi sisi kiri sejak 3 minggu sebelum masuk rumah sakit. Benjolan pada dahi pasien muncul 14 hari sebelum masuk rumah sakit dan terus membesar.

Frekuensi gejala dan tanda umum pada pasien abses antara lain sakit kepala (69% hingga 70%), perubahan status mental (65%) kelesuan yang berkembang menjadi koma adalah indikasi edema serebral yang parah dan tanda prognostik yang buruk, defisit neurologis fokal (50% hingga 65%) terjadi berhari-hari hingga berminggu-minggu setelah timbulnya sakit kepala. Nyeri biasanya terlokalisasi ke sisi abses, dan onsetnya bisa bertahap atau tiba-tiba. Rasa sakitnya paling parah intensitasnya dan tidak berkurang dengan obat pereda nyeri yang dijual bebas. Demam (45% hingga 53%). Kejang (25% hingga 35%) dapat menjadi manifestasi pertama abses otak. Kejang grand mal sangat umum terjadi pada abses frontal. Mual dan muntah (40%) sebagian besar terlihat dengan peningkatan tekanan intrakranial. *Nuchal rigidity* (15%) paling sering dikaitkan dengan abses lobus oksipital atau abses yang telah bocor ke ventrikel lateral. Defisit saraf kranial ketiga dan keenam. Pecahnya abses biasanya disajikan dengan sakit kepala yang tiba-tiba memburuk dan diikuti oleh tanda-tanda meningismus yang muncul.¹⁸ Pasien

pada laporan kasus saat ini mengeluhkan muntah dan ibu pasien mengeluhkan pasien tidak kooperatif dan terlihat terus mengantuk.

Pemeriksaan penunjang yang rutin dilakukan antara lain hitung darah lengkap dengan jumlah diferensial dan trombosit, laju sedimentasi eritrosit, protein C-reaktif serum, tes serologis, kultur darah. Lumbal pungsi jarang diperlukan dan hanya harus dilakukan dengan CT dan MRI scan sebelumnya setelah mengesampingkan peningkatan tekanan intrakranial karena potensi herniasi cairan serebrospinal (CSF) dan kematian. Dalam keadaan kondisi klinis akut pasien atau kecurigaan meningitis, kultur darah dapat digunakan untuk inisiasi terapi antibiotik. Hasilnya sebagian besar tidak spesifik, terdiri dari peningkatan kadar protein, pleositosis dengan jumlah neutrofil variabel, biasanya kadar glukosa normal, dan kultur steril. Lumbal pungsi dalam kasus abses yang pecah didapatkan jumlah sel darah putih (WBC) menjadi tinggi selain peningkatan asam laktat CSF dan sel darah merah (RBC) yang melimpah di CSF.¹⁸

CT Scan kepala adalah modalitas pencitraan pilihan untuk diagnosis serta untuk *follow up* lesi. Pencitraan ini lebih sensitif untuk serebritis dini dan lesi satelit terutama yang ada di batang otak serta memperkirakan nekrosis dan luasnya lesi. Hal ini memungkinkan kontras yang lebih besar antara edema serebral dan otak dan juga lebih sensitif untuk mendeteksi penyebaran peradangan ke ventrikel dan ruang subaraknoid.^{19,20}

Manajemen terapi dapat dibagi menjadi pendekatan medis dan bedah. Manajemen medis dapat dipertimbangkan untuk abses kecil kurang dari 2 cm, kasus meningitis, dan beberapa kasus terpilih lainnya. Biasanya, kombinasi pendekatan medis dan bedah dipertimbangkan. CT Scan Otak dan MRI memandu dalam manajemen dengan melokalisasi abses dan menggambarkan detail termasuk dimensi dan jumlah abses. Biasanya, abses besar (lebih dari 2 cm) dipertimbangkan untuk aspirasi atau eksisi berdasarkan keterampilan bedah operator. Pendekatan untuk beberapa abses mencakup antibiotik dosis tinggi jangka panjang (4 hingga 8 minggu) dengan atau tanpa aspirasi, berdasarkan CT scan mingguan.²¹

Pemilihan regimen antibiotik harus dilakukan dengan bijak berdasarkan mikroorganisme yang

diisolasi dari darah atau CSF. Walaupun tidak jarang pemilihan secara empiris masih diterapkan. Antibiotik tertentu tidak dapat melintasi *blood brain barrier* dan tidak berguna dalam mengobati abses otak; antibiotik ini termasuk sefalosporin generasi pertama, aminoglikosida dan tetrasiklin, dengan trauma otak tembus dan atau prosedur bedah saraf, setidaknya penggunaan antibiotik ini diberikan setidaknya 6-8 minggu paska operasi.¹⁸ Pada laporan kasus ini, pemberian antibiotik secara intravena berupa ceftriaxone dan metronidazol diberikan berdasarkan pemeriksaan klinis dan ditemukan adanya pus pada aspirasi. Pemilihan antibiotik tersebut merupakan terapi antibiotik empiris yang terdiri dari antibiotik spektrum luas dengan penetrasi yang baik ke pusat sistem saraf. Kemudian, antibiotik ini dapat diubah sesuai kebutuhan terhadap hasil kultur dan harus diperpanjang setidaknya 6-8 minggu paska operasi.

Pada kasus *Pott Puffy tumor*, tujuan operasi adalah untuk membersihkan pus dari otak dan membuang tulang yang sudah terinfeksi. Tindakan ini sangat penting untuk mendapatkan perawatan yang berhasil. Pilihan operasi akan tergantung pada temuan penunjang, termasuk lokasi dan tingkat penyakit. Pilihan tindakan bedah pada kasus ini berupa kraniektomi dengan pertimbangan visualisasi langsung, dapat dilakukan pembukaan dan eksenterasi sinus frontal, debridemen radikal infeksi, dan pengangkatan tulang/abses osteomielitik. Tindakan ini memiliki risiko tinggi menyebabkan cacat kosmetik karena bekas luka bedah dan komplikasi.

KESIMPULAN

Pott puffy tumor (PPT) merupakan abses subperiosteal frontalis yang bisa disebabkan oleh infeksi sinonasal dan trauma. Penyebab paling umum dari komplikasi ini adalah sinusitis frontal atau ethmoid. Komplikasi intrakranial adalah komplikasi paling umum pada PPT, terjadi pada 60-85% pasien dengan PPT. Patofisiologi komplikasi ini adalah tromboflebitis septik atau perluasan langsung infeksi ke otak. Komplikasi intrakranial yang terjadi salah satunya adalah abses serebri pada lobus frontal. Telah dilaporkan kasus seorang anak laki-laki umur 14 tahun dengan abses lobus frontalis disertai abses subperiosteal os. frontal. Manajemen terapi

yang diberikan secara non farmakologis berupa tindakan aspirasi hingga operasi kraniektomi dan secara farmakologis berupa pemberian antibiotik intravena ceftriaxone 2gr dan metronidazole 500mg pada kasus ini sudah sesuai dengan literatur yang ada. Pada hasil kultur pus yang dilakukan tidak ditemukan adanya kuman patogen, hal ini bisa disebabkan oleh pemberian antibiotik sebelum dilakukannya pengambilan sample pus .

DAFTAR PUSTAKA

- Gupta M, El-Hakim H, Burgava R, Mehta V. Pott's puffy tumour in a pre-adolescent child: the youngest reported in the post-antibiotic era. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004;68(3):373–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15129951/>
- Sharma P, Sharma S, Gupta N, Kochar P, Kumar Y. Pott puffy tumor. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2017;30(2):179. Available from: [/pmc/articles/PMC5349820/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28443599/)
- Khan MA, Quadri SAQ, Kazmi AS, Kwatra V, Ramachandran A, Gustin A, et al. A Comprehensive review of skull base osteomyelitis: diagnostic and therapeutic challenges among various presentations. *Asian J Neurosurg*. 2018;13(4):959–70.
- Mortazavi MM, Khan MA, Quadri SA, Suriya SS, Fahimdanesh KM, Fard SA, et al. Cranial osteomyelitis: a comprehensive review of modern therapies. *World Neurosurg*. 2018;111:142–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.12.066>
- Joo MJ, Schapira KE. Pott's puffy tumor: A potentially deadly complication of sinusitis. *curus*. 2019 Dec;11(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31938637/>
- Jung J, Lee HC, Park IH, Lee HM. Endoscopic endonasal treatment of a pott's puffy tumor. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2012 Jun; 5(2):112–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22737293/>
- Koltsidopoulos P, Papageorgiou E, Skoulakis C. Acute sinusitis complicated with Pott puffy tumour. *CMAJ [Internet]*. 2019 Feb 11;191(6):E165. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30745402/>
- Perić A, Milojević M, Ivetić D. A Pott's puffy tumor associated with epidural - cutaneous fistula and epidural abscess: Case Report. *Balkan Med J [Internet]*. 2017;34(3):284–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28443599/>
- Sharma P, Sharma S, Gupta N, Kochar P, Kumar Y. Pott Puffy Tumor. *Baylor Univ Med Cent Proc [Internet]*. 2022 Aug 29; 30(2):179–81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560789/>
- Udayakumaran S, Onyia CU, Kumar RK. Forgotten? Not Yet. Cardiogenic Brain Abscess in Children: A Case Series-Based Review. *World Neurosurg [Internet]*. 2017 Nov 1; 107:124–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28780403/>
- Lange N, Berndt M, Jörger AK, Wagner A, Wantia N, Lummel N, et al. Clinical characteristics and course of primary brain abscess. *Acta Neurochir (Wien) [Internet]*. 2018 ;160(10):2055–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30069602/>
- Alvis-Miranda H, Castellar-Leones S, Elzain M, Moscote-Salazar L. Brain abscess: Current management. *J Neurosci Rural Pract*. 2013; 4(Suppl 1):S67. Available from: [/pmc/articles/PMC3808066/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28443599/)
- Perić A, Milojević M, Ivetić D. A pott's puffy tumor associated with epidural - cutaneous fistula and epidural abscess: Case Report. *Balkan Med J [Internet]*. 2017; 34(3):284–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28443599/>
- Jung J, Lee HC, Park IH, Lee HM. Endoscopic endonasal treatment of a Pott's puffy tumor. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2012 Jun; 5(2):112–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22737293/>
- Sharma P, Sharma S, Gupta N, Kochar P, Kumar Y. Pott puffy tumor. *Baylor Univ Med Cent Proc*. 2017; 30(2):179–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28405074/>
- Maher G, Beniwal M, Bahubali V, Biswas S, Bevinahalli N, Srinivas D, et al. Streptococcus pluranimalium: Emerging animal Streptococcal

- Species as causative agent of human brain abscess. *World Neurosurg.* 2018 Jul 1;115:208–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29689394/>
17. Gorji GRS, Rassouli M, Staji H. Prevalence of cerebral toxoplasmosis among slaughtered sheep in Semnan, Iran. *Ann Parasitol.* 2018; 64(1):37–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29716185/>
 18. Bokhari MR, Mesfin FB. Brain abscess. *StatPearls* [Internet]. 2022 May 11 [cited 2022 Oct 26]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441841/>
 19. Longo D, Narese D, Fariello G. Diagnosis of brain abscess: a challenge that magnetic resonance can help us win! *Epidemiol Infect* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Oct 26];146(12):1608–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29970214/>
 20. Berndt M, Lange N, Ryang YM, Meyer B, Zimmer C, Hapfelmeier A, et al. Value of Diffusion-Weighted Imaging in the Diagnosis of Postoperative Intracranial Infections. *World Neurosurg.* 2018; 118: e245–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29966784/>
 21. Widdrington JD, Bond H, Schwab U, Price DA, Schmid ML, McCarron B, et al. Pyogenic brain abscess and subdural empyema: presentation, management, and factors predicting outcome. *Infection.* 2018; 46(6):785–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30054798/>