

Jurnal

KEDOKTERAN DAN KESEHATAN

Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya



Penerbit :

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Jl. Dr. Moehammad Ali Komp. RSMH Palembang 30126, Indonesia

Telp. 0711-373438/081271637785 , email : jurnalfkunsri@gmail.com

Mencegah Kenaikan LDL Serum *Sprague dawley* yang Dipapar Minyak Jelantah dengan Perlakuan Pemberian Seduhan Kelopak Rosella Merah

Arya Ulilalbab¹, Eni Maskanah²

^{1,2}Program Studi D3 Gizi, Akademi Gizi Karya Husada Kediri, Kabupaten Kediri
aryaulilalbab@student.ub.ac.id

Received 26 Agustus 2020; accepted 27 Desember 2020

Abstrak

Pemanasan minyak secara berulang dapat menyebabkan terbentuknya stress oksidatif yang dapat memodulasi peroksidasi lipid dan kadar lipoprotein sehingga terjadi peningkatan LDL, total kolesterol, asam lemak bebas dan trigliserida. Minyak jelantah mengandung asam lemak trans yang dapat menyebabkan peningkatan *low density lipoprotein* (LDL) dan menurunkan *high density lipoprotein* (HDL). Untuk mencegah gangguan metabolisme tersebut diperlukan asupan cukup antioksidan yang bisa didapatkan dari rosella merah. Tujuan penelitian ini adalah melakukan analisis pengaruh seduhan serbuk kelopak rosella merah pada tikus *Sprague dawley* yang disonde minyak jelantah dengan parameter nilai LDL. Penelitian ini menggunakan RAL (Rancangan Acak Lengkap). Jumlah sampel pada penelitian ini terdiri atas 24 tikus *Sprague dawley* jantan, diambil acak, dibagi menjadi 4 kelompok, diantaranya yaitu kontrol negative (kelompok normal), kelompok kontrol positif, perlakuan 1 (pemberian seduhan kelopak rosella merah 540 mg/kgBB per hari dan pemberian minyak jelantah sebanyak 2 ml/kgBB per hari), dan perlakuan 2 (pemberian seduhan kelopak rosella merah 810 mg/kgBB per hari dan pemberian minyak jelantah sebanyak 2 ml/kgBB per hari). Hasil analisa *one way anova* ($\alpha = 0,01$) dengan menerapkan uji lanjut Tukey HSD nilai LDL = 0.00, hal ini menunjukkan bahwa semua perlakuan memberikan pengaruh secara signifikan terhadap LDL. Pada uji lanjut terdapat perbedaan nilai LDL. Pemberian 540 mg/kgBB dan 810 mg/kgBB per hari seduhan kelopak rosella merah pada tikus *Sprague dawley* mampu mencegah kenaikan LDL. Nilai terbaik pada perlakuan pemberian 810 mg/kgBB per hari, dengan nilai LDL 41,03 mg/dl. Seduhan serbuk kelopak rosella merah dapat mencegah kenaikan LDL *Sprague dawley* yang diberi minyak jelantah.

Kata kunci: antioksidan, LDL, kelopak rosella, minyak jelantah

Abstract

Heating of oil repeatedly can cause the formation of oxidative stress which can modulate lipid peroxidation and lipoprotein levels resulting in an increase in LDL, total cholesterol, free fatty acids, and triglycerides. Used cooking oil contains trans fatty acids which can cause an increase in low-density lipoprotein (LDL) and decrease high-density lipoprotein (HDL). To prevent these metabolic disorders, it is necessary to get enough antioxidants which can be obtained from red rosella. The purpose of this study is to analyze the effect of red rosella petal steeping on lipid metabolism disorders of Sprague dawley rats treated with used cooking oil with the observed parameter, namely LDL. This study used CRD (Completely Randomized Design). The number of samples in this study consisted of 24 male Sprague dawley rats, taken randomly, divided into 4 groups, including a negative control (normal group), a positive control group, treatment 1 (giving 540 mg/kgBW of red rosella petals per day and giving used cooking oil of 2 ml/kgBW per day), and treatment 2 (giving red rosella petal steeping of 810 mg/kgBW per day and giving used cooking oil of 2 ml/kgBW per day). The results of one-way ANOVA analysis ($\alpha = 0.01$) by applying the Tukey HSD further test, the value of LDL = 0.00, indicates that all treatments have a significant effect on LDL. In further tests, it was found that there were differences in the values of LDL. The giving of 540 mg/kgBW and 810 mg/kg BW per day of red rosella petal steeping in Sprague dawley rats was able to prevent the increase in LDL. The best value in treatment was in the giving of 810 mg/kgBW per day, with an LDL value of 41.03 mg/dl. It can be concluded that red rosella petals can prevent the increase in LDL of Sprague dawley rats given with used cooking oil.

Key words: antioxidants, LDL, rosella petals, used cooking oil

1. Pendahuluan

Masyarakat Indonesia yang gemar mengkonsumsi makanan berlemak yang mengandung kolesterol dan makanan gorengan sebesar 40,7%. Rata-rata mereka mengkonsumsi sebanyak ≥ 1 kali sehari. Prevalensi penyakit jantung di Indonesia pada tahun 2018 sebesar 1,5%.¹ Faktor risiko utama penyakit jantung koroner salah satunya adalah dislipidemia.² Tanda dislipidemia antara lain adalah konsentrasi *low density lipoprotein* (LDL) berada di atas batas normal.³ Untuk mencegah dan mengatasi hal ini, diperlukan asupan senyawa antioksidan yang dapat membantu memperbaiki profil lipid.

Kelopak rosella merupakan salah satu bagian dari tanaman rosella yang bisa dimanfaatkan sebagai pewarna alami sekaligus secara umum berkhasiat untuk kesehatan karena mengantung pigmen antosianin yang berperan sebagai antioksidan. Di Indonesia terdapat 4 jenis rosella yaitu rosella merah, ungu, hijau dan putih. Rosella merah dan ungu lebih banyak dibudidayakan dan dimanfaatkan di Indonesia. Ketersediaan kelopak rosella sangat melimpah di lereng gunung wilis, sampai pernah dapat memenuhi ekspor ke Jepang. Kelopak rosella dipilih karena ketersediaan melimpah, harga terjangkau, bersifat polar dan mempunyai karakteristik warna pigmen alami dan khas segar apabila diseduh untuk dijadikan minuman. Ekstrak etanol dari kelopak rosella (*Hibiscus sabdariffa L.*) dapat menurunkan LDL.⁴ Penelitian ilmiah tentang pengaruh konsumsi kelopak rosella merah pada LDL masih sedikit. Penelitian sebelumnya telah banyak menggunakan ekstrak kelopak rosella, sedangkan pada umumnya, proses penyeduhan merupakan cara yang dilakukan untuk membuat minuman rosella. Peneliti ingin mengetahui bagaimana efek seduhan kelopak rosella merah dapat menurunkan LDL tikus *Sprague dawley* yang telah dikondisikan hiperlipidemia dengan pemberian minyak goreng jelantah. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh serbuk kelopak rosella

merah pada parameter LDL dalam kelompok penelitian yang berbeda antara kontrol positif, kontrol negatif, perlakuan 540 mg/kgBB/hari dan 810 mg/kgBB/hari per oral dalam seduhan serbuk kelopak rosella merah.

2. Metode

Penelitian telah dilaksanakan di Laboratorium PAU (Pusat Antar Universitas), PSPG (Pusat Studi Pangan dan Gizi), UGM. Penelitian ini menggunakan *True Experimental Laboratory* dengan melakukan pengujian akhir pada semua kelompok.

Penelitian ini menerapkan RAL (Rancangan Acak Lengkap). Sampel penelitian sejumlah 24 tikus jantan *Sprague dawley*, dipilih acak dan selanjutnya dikelompokkan menjadi empat kelompok diantaranya yaitu normal (kontrol negatif), positif, dan terdapat lagi 2 kelompok yaitu kelompok perlakuan. Dalam setiap kelompok terdapat enam ekor tikus dengan rincian :

1. Kelompok I: kelompok normal (kontrol negatif), diberi 2 ml aquades secara oral di pagi hari (sebagai plasebo), tidak diberi seduhan serbuk kelopak rosella merah dan tidak diberi minyak goreng jelantah lalu diberi pakan standar.
2. Kelompok II: kelompok paparan (kontrol positif), diberi 2 ml aquades secara oral di pagi hari (sebagai plasebo), tidak diberi seduhan serbuk kelopak rosella merah dan diberi minyak goreng jelantah sebanyak 2 ml/kgBB/hari secara oral lalu diberi pakan standar.
3. Kelompok III: diberi seduhan serbuk kelopak rosella merah 540 mg/kgBB/hari secara oral di pagi hari dan diberi minyak goreng jelantah 2 ml/kgBB/hari secara oral lalu diberi pakan standar.
4. Kelompok IV: diberi seduhan serbuk kelopak rosella merah 810 mg/kgBB/hari secara oral di pagi hari dan diberi minyak goreng jelantah 2 ml/kgBB/hari secara oral lalu diberi pakan standar.

3. Hasil

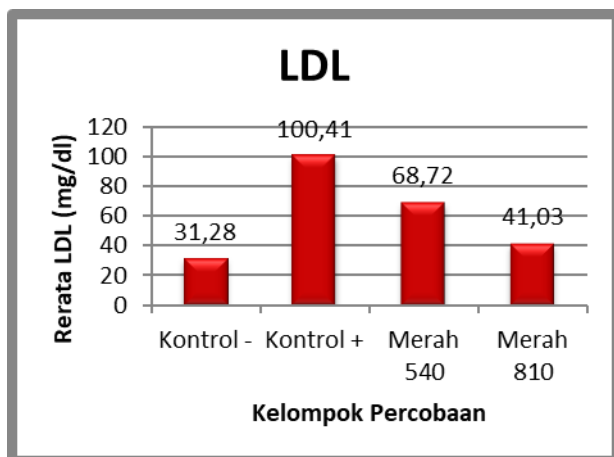
Nilai EC₅₀ seduhan serbuk kelopak rosella merah 540 mg/kgBB yaitu 407,52 bpj, sedangkan seduhan serbuk kelopak rosella merah 810 mg/kgBB memiliki nilai EC₅₀ = 247,82 bpj. Minyak goreng jelantah yang digunakan dalam penelitian ini memiliki nilai peroksida sebesar 8,92 meq/kg. Hasil analisis perbedaan nilai LDL terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Perbedaan nilai LDL rata-rata pada masing-masing kelompok penelitian

Kelompok Penelitian	Rata-rata Nilai LDL
Kontrol negatif	31.28 ± 2.04 mg/dl (a)
Kontrol positif	100.41 ± 5.97 mg/dl (b)
Rosella merah 540 mg/kgBW/hari secara oral	68.72 ± 4.11 mg/dl (c)
Rosella merah 810 mg/kgBW/day secara oral	41.03 ± 3.52 mg/dl (d)

*Kelompok penelitian yang ditandai dengan alphabet yang berbeda adalah berbeda nyata

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan nilai LDL tikus *Sprague dawley* pada masing-masing kelompok. Hasil analisis rata-rata nilai LDL tiap kelompok dapat dilihat di gambar 1.



Gambar. 1. Rata-rata LDL berdasarkan kelompok percobaan

4. Pembahasan

Dari data pada tabel 1 diketahui bahwa nilai LDL kelompok kontrol negatif adalah yang terendah, sedangkan kelompok kontrol positif mempunyai nilai LDL tertinggi. Nilai LDL pada kelompok pemberian seduhan serbuk kelopak rosella merah 810 mg/kgBB/hari lebih rendah daripada seduhan serbuk kelopak rosella merah 540 mg/kgBB/hari secara oral. Pada tabel di atas menunjukkan bahwa pemberian seduhan serbuk kelopak rosella merah 540 mg/kg dan 810 mg/kg bisa mencegah peningkatan LDL tikus *Sprague dawley*.

Pemberian seduhan serbuk kelopak rosella merah 810 mg/kgBB/hari secara oral menjadi yang paling baik dibanding pemberian seduhan serbuk kelopak rosella merah 540 mg/kgBB/hari. Pada kelompok perlakuan yang diberi minyak jelantah terjadi gangguan metabolisme lemak karena minyak yang dipanaskan secara berulang mengandung radikal bebas dan lemak jenuh.⁵

Penelitian tentang hipolipidemik rosella pada tikus yang dilakukan selama 6 minggu, dapat menurunkan LDL secara signifikan pada tikus yang diberi ekstrak rosella dosis 500 mg/kg dan 1000 mg/kg.⁶ Bioaktif di dalam rosella dapat membantu proses metabolisme lemak yang mudah diserap dan pada akhirnya bisa menurunkan nilai LDL. Hal tersebut terjadi karena rosella mengandung polifenol, β-karoten, dan vitamin C.⁷ Kemampuan rosella dalam menurunkan nilai LDL yaitu dengan mekanisme pencegahan triasilgloserol sintetis atau efek hipolipidemik lainnya melalui aktivitas anti-oksidan dalam melawan oksidasi LDL. Beberapa molekul yang diprediksi memiliki kemampuan ini adalah antosianin dan cabang molekul flavonoid.⁸

5. Kesimpulan

Seduhan kelopak rosela merah 540 mg/kgBB/hari dan 810 mg/kgBB/hari secara oral dapat mencegah peningkatan LDL tikus *Sprague dawley*. Kelopak rosella merah 810 mg/kgBB/hari secara oral paling optimal dalam mencegah peningkatan LDL tikus *Sprague dawley*.

Ucapan Terimakasih

Penelitian ini dibiayai Kementerian RISTEK DIKTI berdasarkan SK Nomor 012/SP2H/K2/KM/2017 pada skema Penelitian Dosen Pemula.

Daftar Pustaka

- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, 2018, '*Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018*', Jakarta.
- PERKENI, 2015, '*Panduan Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia – 2015*', Perhimpunan Endokrinologi Indonesia, PB. PERKENI.
- Ganong, WF., 2010, '*Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 23*', Penerbit EGC. Jakarta.
- Ochani, P.C and D'Mello, P., 2010, 'Antioxidant and Antihyperlipidemic Activity of Hibiscus sabdariffa Linn. Leaves and Calyces Extract in Rats', *Indian Journal of Experimental Biology*, 47, 276-282.
- Oktaviani, N.D., 2009, 'Hubungan Lamanya Pemanasan Dengan Kerusakan Minyak Goreng Curah Ditinjau dari Bilangan Peroksida', *Jurnal Biomedika*, 1, 31-4.
- Hirunpanich V, Utaipat A, Morales NP, Bunyapraphatsara N, Sato H, Herunsale A, et al., 2006, 'Hypocholesterolemic and Antioxidant Effect of Aqueous Extracts from the Dried Calyx of *Hibiscus sabdariffa* L. in Hypercholesterolemic Rats', *J Ethnopharmacol*, 103, 252-60.
- Maryani H, dan Kristina L., 2008, '*Khasiat dan Manfaat Rosela*'. Jakarta Selatan: Agromedia.
- Lee, CH, Kuo CY, Wang CJ, Wang CP, et al., 2012, 'A Polyphenol Extract of Hibiscus sabdariffa L. Ameliorates Acetaminophen-Induced Hepatic Steatosis by Attenuating the Mitochondrial Dysfunction in Vivo and In Vitro', *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 76, 4.

Faktor-faktor yang Mempengaruhi Nilai Ujian Praktikum Anatomi pada Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter FK Universitas Tanjungpura

Arif Wicaksono¹

¹Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak
drarifwicaksono@gmail.com

Received 9 Maret 2020; accepted 11 Desember 2020

Abstrak

Anatomi merupakan salah satu mata kuliah dasar yang pasti didapatkan oleh mahasiswa kedokteran. Pembelajaran anatomi menggunakan metode kuliah dan praktikum dapat membantu mahasiswa untuk lebih memahami anatomi. Praktikum merupakan metode yang dapat sangat membantu mahasiswa karena langsung berhadapan dengan manikin dan cadaver. Pemahaman anatomi yang diukur melalui nilai ujian praktikum anatomi dapat menjadi masukan bagi pengajar tentang pemahaman terhadap anatomi. Dalam waktu periode 3 tahun berturut-turut nilai ujian anatomi selalu di rerata di bawah 50. Nilai ujian praktikum dapat sebagai masukan bagi pengajar mengenai faktor-faktor yang berpengaruh pada ujian tersebut. Dilakukan penelitian potong lintang membandingkan nilai ujian anatomi yang sangat baik dan sangat buruk menggunakan kuesioner pada dua puluh dua mahasiswa yang menjadi subjek penelitian, data kemudian dianalisis menggunakan uji t dan *one-way ANOVA*. Hasil didapatkan tidak terdapat hubungan bermakna antara persepsi mahasiswa terhadap nilai ujian, tidak terdapat hubungan bermakna antara sistem ujian terhadap nilai ujian dan tidak terdapat hubungan bermakna antara kecemasan terhadap nilai ujian.

Kata Kunci : Anatomi, praktikum, nilai ujian

Abstract

Factors that Influence Anatomy Laboratory Final Test in Medical Student of Medical Degree Program, Medical Faculty, Universitas Tanjungpura. Anatomy is one of the basic subject that medical students get. Learning anatomy using lecture and laboratory methods can help students to understand anatomy better. Laboratory work is a method that can be very helpful for students because it is directly dealing with mannequins and cadavers. Anatomy Understanding as measured through anatomy laboratory examination scores can be input for anatomy lecturers. Within a period of 3 consecutive years the anatomy aborototy examination score is always on the average below 50. The laboratory examination score can be used as input for teachers regarding the factors that influence the test. A cross-sectional study was conducted comparing the excellent and worse anatomy test scores using a questionnaire to twenty-two students as the research subjects, then the data were analyzed using the t test and one-way ANOVA. The results found that there was no significant relationship between student perceptions and test scores, there was no significant relationship between the examination system and test scores and there was no significant relationship between anxiety and test scores.

Keywords : anatomy, laboratory, score

1. Pendahuluan

Tahapan pembelajaran pada Fakultas Kedokteran terbagi menjadi tahap pre-klinik dan tahap klinik/profesi.¹ Pada tahap pre-klinik mahasiswa diberi bekal ilmu kedokteran dasar/ biomedis, etika, riset, profesionalisme dan mata kuliah umum universitas.² Pada tahap klinik mahasiswa dihadapkan pada kasus nyata dan tata cara menghadapi dan menyelesaikan kasus medis.³

Pada tahap pre-klinik terdapat beberapa mata kuliah biomedis yang diberikan kepada mahasiswa, termasuk anatomi. Anatomi merupakan salah satu mata kuliah yang dianggap sulit oleh sebagian besar mahasiswa kedokteran.^{4,5} Ada beberapa hal yang menurut mahasiswa menjadikan belajar anatomi menjadi sulit, seperti bahasa, kesulitan memaknai gambar dan banyaknya hal yang harus dihafalkan.⁶

Kesulitan saat belajar akan berdampak secara langsung pada hasil belajar atau nilai yang didapatkan oleh mahasiswa. Kesulitan belajar dapat berakibat tidak berhasilnya mahasiswa dalam menjawab soal ujian. Faktor-faktor yang mempengaruhi kesulitan belajar perlu diteliti untuk perbaikan pembelajaran anatomi serta karena pentingnya mata kuliah ini baik pada tahap pre-klinik, tahap klinik dan saat berpraktik kedokteran nanti.

2. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang dengan subjek penelitian mahasiswa tingkat 2 pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.

Subjek penelitian dipilih pada tahun ke 2 karena mahasiswa tersebut sudah mendapatkan mata kuliah anatomi beserta praktikumnya pada semester 2, semester 3 dan semester 4.

Perkuliahan anatomi, praktikum anatomi dan ujian anatomi yang sudah beberapa kali didapatkan diharapkan sudah dapat

menyamakan persepsi mahasiswa tentang anatomi, tidak terkejut saat dilakukan ujian sesuai dengan modul yang ada.

Pada Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura, mata kuliah anatomi diajarkan dari semester 2 sampai semester 6. Pada Tahun ke 2, hampir semua modul terdapat mata kuliah anatomi sehingga pada saat inilah anatomi benar-benar dipelajari dengan masif.

Penelitian dilakukan di laboratororium anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak pada bulan April-Juni 2014.

Peneliti menggunakan *convenience sampling* pada nilai ekstrem. Sampel penelitian menggunakan nilai ekstrem baik ≥ 80 dan nilai ekstrem buruk ≤ 50 . Nilai ekstrem yang paling sedikit jumlahnya akan menjadi standar untuk pengambilan jumlah nilai ekstrem pada kelompok yang lain. Terdapat 11 nilai ekstrem baik dan 37 nilai ekstrem buruk. Pada kelompok nilai ekstrem buruk dilakukan sampling acak sederhana menggunakan program *IBM SPSS* versi 20 untuk mendapatkan 11 sampel sesuai jumlah kelompok nilai ekstrem baik.

Sampel akhir berjumlah 22 orang dengan 11 orang kelompok nilai baik dan 11 orang kelompok nilai buruk.

Subjek penelitian dikumpulkan, diberi penjelasan tentang penelitian yang dilakukan dengan kerahasiaan dimana mereka tidak mengetahui mereka masuk ke kelompok ekstrem yang mana.

Peneliti kemudian memberikan lembar *informed consent* untuk kesediaan dari subjek penelitian untuk berpartisipasi dalam penelitian ini. Semua subjek penelitian setuju untuk berpartisipasi.

Subjek penelitian kemudian diberikan kuesioner mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi pembelajaran anatomi, yang mencakup data demografis seperti nama, nomor mahasiswa, usia dan angkatan.

Komponen pertanyaan persepsi, sistem ujian dan kecemasan sudah dilakukan validasi dan pada populasi mahasiswa angkatan 2013 dengan nilai *r* berturut-turut adalah 0,495;

0,641; dan 1. Angka *Cronbach's alpha* di uji reabilitas adalah 0,811.

Komponen kuesioner persepsi adalah pertanyaan tentang apakah menurut mahasiswa mata kuliah anatomi itu mudah, sedang atau sulit.

Sistem ujian yang digunakan pada praktikum anatomi adalah mahasiswa diberikan soal sesuai modul yang harus diselesaikan dalam waktu tertentu kemudian berpindah ke soal berikutnya. Soal dibuat sedemikian rupa supaya dapat jelas yang ditunjuk, yang ditanyakan dan petunjuk yang disediakan. Sistem ujian seperti ini khas pada fakultas kedokteran, dan beberapa laboratorium lain seperti histologi, patologi anatomi, mikrobiologi, dan parasitologi. Kuesioner menanyakan apakah sistem ujian anatomi selama ini baik, sedang atau tidak baik.

Item kuesioner selanjutnya adalah apakah mahasiswa merasa sangat cemas, cemas atau tidak cemas saat ujian praktikum anatomi. Peneliti menggunakan tingkatan kecemasan berdasarkan tanda fisik yang dirasakan oleh subjek penelitian.⁷⁸ Gemeteran, renjatan, rasa goyang, ketegangan otot, nafas pendek, hiperventilasi, mudah lelah, sering kaget, hiperaktifitas otonom dan wajah merah dan pucat merupakan tanda cemas. Takikardi, nafas pendek, hiperventilasi, berpeluh, dan tangan terasa dingin merupakan tanda sangat cemas sedangkan apabila tidak ada keluhan apapun maka masuk ke kriteria tidak cemas.⁷

Semua data yang diperoleh dijaga kerahasiaannya, menggunakan inisial untuk subjek penelitian.

3. Hasil

Nilai

Pada kelompok nilai baik nilai terendah 82,5, tertinggi 90 dengan rerata 85,68. Pada kelompok nilai buruk nilai terendah 20, tertinggi 57,5 dengan rerata 47,05.

Karakteristik Subjek Penelitian

Jumlah subjek penelitian adalah 22 orang. Sebanyak 3 orang (27,27 %) pada kelompok nilai baik berusia 19 tahun dan 8 orang (72,73 %) berusia 20 tahun. Kelompok usia dan perbandingan yang sama juga terdapat pada kelompok nilai buruk.

Terdapat 3 orang laki-laki (27,27 %) dan 8 orang perempuan (72,73 %) pada kelompok nilai baik dan terdapat 8 orang laki-laki (72,73 %) dan 3 orang perempuan (27,27 %) pada kelompok nilai buruk.

Terdapat 8 orang (72,73 %) pada kelompok nilai baik menyatakan bahwa anatomi merupakan mata kuliah yang sedang dan 3 orang (27,27 %) menyatakan bahwa anatomi merupakan mata kuliah yang sulit.

Sebanyak 5 orang (45,45 %) pada kelompok nilai buruk menyatakan bahwa anatomi merupakan mata kuliah yang sedang dan 6 orang (54,55 %) menyatakan bahwa anatomi merupakan mata kuliah yang sulit.

Sebanyak 1 orang (9,09 %) menyatakan sistem ujian anatomi sangat baik pada kelompok nilai baik, 3 orang (27,27 %) menyatakan sistem ujian anatomi baik dan 7 orang (63,64 %) menyatakan sistem ujian anatomi sedang.

Pada kelompok nilai buruk sebanyak 8 orang (72,73 %) menyatakan sistem ujian anatomi baik dan 3 orang (27,27 %) menyatakan sistem ujian anatomi sedang.

Pada kelompok nilai baik sebanyak 1 orang (9,09 %) menyatakan sangat cemas saat ujian, 7 orang (63,64 %) menyatakan cemas saat ujian dan 3 orang (27,27 %) menyatakan tidak cemas saat ujian.

Pada kelompok nilai buruk sebanyak 1 orang (9,09 %) menyatakan sangat cemas saat ujian, 9 orang (81,82 %) menyatakan cemas saat ujian dan 1 orang (09,09 %) menyatakan tidak cemas saat ujian.

Analisis Bivariat

Hasil *independent sample t-test* pada persepsi dan nilai ujian anatomi menunjukkan nilai $p = 0,298$. Hal ini berarti tidak ada

hubungan yang bermakna antara persepsi dan nilai ujian anatomi.

Hasil *one-way ANOVA* pada sistem ujian dan nilai ujian menunjukkan nilai $p = 0,220$. Hal ini berarti tidak ada hubungan yang bermakna antara sistem ujian dan nilai ujian anatomi.

Hasil *one-way ANOVA* pada kecemasan dan nilai ujian anatomi menunjukkan nilai $p = 0,573$. Hal ini berarti tidak ada hubungan yang bermakna antara kecemasan dan nilai ujian anatomi.

4. Pembahasan

Nilai ujian praktikum anatomi dapat diprediksi sebagai evaluasi pemahaman mahasiswa terhadap materi anatomi. Kuliah anatomi kemudian dilanjutkan dengan praktikum modul yang sesuai dengan sistem organ diharapkan dapat menambah pengetahuan dan pemahaman mahasiswa.

Pada Modul Kardiovaskular contohnya, mahasiswa diberikan kuliah konvensional mengenai jantung dan pembuluh darah, kemudian saat diskusi kelompok diberikan pemicu tentang jantung dan pembuluh darah.

Pada kegiatan praktikum mahasiswa akan melakukan identifikasi tentang jantung dan pembuluh darah yang sudah didapatkan dari kuliah dan diskusi, secara langsung, baik melalui bantuan atlas, poster, bagan, manikin, cadaver atau organ cadaver.

Praktikum ini sangat penting dalam proses mahasiswa mempelajari dan memahami anatomi secara langsung, yang harus dikuasai saat modul tersebut dan terus dipahami sampai mereka menjadi dokter.⁹¹⁰¹¹

Hal-hal yang didapatkan dari kuliah, diskusi dan praktikum akan diimplementasikan kemudian saat mahasiswa melakukan keterampilan klinik dasar. Mahasiswa paham saat melakukan pemeriksaan fisik thorax, saat melakukan auskultasi jantung, berdasarkan salah satunya dari komponen kuliah dan praktikum anatomi.

Persepsi dan Nilai Ujian

Ada mahasiswa yang menyatakan bahwa anatomi merupakan mata kuliah yang sedang dan ada yang menyatakan bahwa anatomi merupakan mata kuliah yang sulit. Persepsi mereka terhadap mata kuliah tertentu diduga dapat mempengaruhi nilai ujian praktikum anatomi.

Persepsi atau pendapat mahasiswa mengenai anatomi pada penelitian ini ternyata tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan nilai ujian anatomi.

Penelitian Singh dan Bhatt di India menyebutkan bahwa anatomi merupakan pelajaran yang sulit dan tidak menyenangkan, sehingga dibutuhkan metode atau cara-cara lain untuk membuat anatomi lebih menyenangkan dan mudah dipelajari.⁹

Penelitian di salah satu universitas di Georgia juga menyebutkan bahwa anatomi dan fisiologi merupakan pelajaran yang sulit, bahkan ada yang mengatakan sangat sulit. Penelitian tersebut tidak secara langsung menyebut anatomi, tetapi anatomi dan fisiologi.¹²

Sistem Ujian dan Nilai Ujian

Sistem ujian pada praktikum anatomi berbentuk tentamen, mahasiswa dihadapkan pada pertanyaan tertentu yang harus diselesaikan dalam waktu tertentu, kemudian berpindah ke pertanyaan selanjutnya. Sistem ini sudah lazim dipakai sehingga tidak menimbulkan masalah.¹⁰¹³

Sistem ujian praktikum anatomi yang sudah berjalan selama ini berbentuk tentamen seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya. Sejak semester satu sudah dikenalkan dengan metode tersebut, dan mulai melakukan ujian praktikum anatomi pada semester dua. Mahasiswa sudah memiliki pemahaman yang baik mengenai ujian praktikum anatomi.

Masalah yang ada adalah beberapa mahasiswa menyatakan bahwa ada soal yang kurang jelas atau petunjuk soalnya tidak jelas. Hal ini bisa diatasi dengan memberi petunjuk yang lebih detil tentang organ atau bangunan

yang ditunjuk, kemudian melakukan pengecekan ulang pada petunjuk-petunjuk yang digunakan saat ujian praktikum.

Kecemasan dan Nilai

Sebagian besar subjek penelitian mengatakan bahwa mereka cemas saat ujian dengan berbagai keluhan seperti gemeteran, ketegangan otot, nafas pendek, hiperventilasi, sering kaget, takikardi, nafas pendek, hiperventilasi, berpeluh, dan tangan terasa dingin. Pada penelitian ini tidak ada hubungan antara kecemasan saat ujian dan nilai ujian anatomi. Data khusus mengenai kecemasan yang spesifik pada ujian anatomi belum berhasil penulis dapatkan.

Penelitian Apriliana menyebutkan kecemasan berhubungan dengan nilai akhir blok(modul) pada mahasiswa FK Universitas jember angkatan 2007. Penelitian tersebut juga menyebutkan bahwa mahasiswa yang cemas beresiko 7x lipat dibandingkan dengan mahasiswa yang tidak cemas untuk gagal ujian.⁷

Hasil berbeda didapatkan pada penelitian Dewi yang menyatakan tidak ada hubungan bermakna antara kecemasan dengan nilai akhir blok(modul) pada mahasiswa FK Universitas jember angkatan 2006.⁸

Penelitian Demak juga menyatakan bahwa tidak ada hubungan bermakna antara tingkat kecemasan dengan nilai ujian mahasiswa tahun kedua di FK Tadulako Palu.¹⁴

Keterbatasan pada penelitian ini adalah kriteria tingkat kecemasan menggunakan tanda yang dirasakan subjek penelitian. Penggunaan *Anxiety Analog Scale* (AAS) yang merupakan pengembangan dari *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HARS) akan membuat data tingkat kecemasan tersaji lebih baik.^{7 15}

Faktor-faktor yang diduga berpengaruh pada nilai ujian praktikum pada penelitian ini tidak terbukti. Karakteristik subjek penelitian, banyaknya subjek penelitian, metode pengambilan data, analisis data lebih lanjut seperti analisis multivariat dapat memberikan hasil yang berbeda. Penelitian-penelitian sebelumnya terkait faktor-faktor yang

mempengaruhi nilai ujian memberikan data yang bervariasi. Ada yang berhubungan, ada yang tidak. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hal ini.

5. Kesimpulan

Faktor-faktor yang diduga dapat mempengaruhi nilai ujian praktikum anatomi adalah persepsi mahasiswa tentang mata kuliah anatomi, sistem ujian anatomi dan kecemasan sebelum ujian anatomi.

Tidak terdapat hubungan bermakna baik persepsi, sistem ujian dan kecemasan terhadap nilai ujian anatomi.

Penelitian serupa dengan karakteristik lain, model pengambilan data berbeda, indikator yang berbeda, analisis yang berbeda, dan jumlah sampel yang lebih besar dapat dilakukan untuk mencari faktor-faktor yang berpengaruh pada nilai ujian praktikum anatomi.

Daftar Pustaka

1. Indonesia PR. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 20 Tahun 2013 tentang Pendidikan Kedokteran. *Undang Republik Indones*. 2013;20.
2. Mustika R, Nishigori H, Ronokusumo S, Scherpbier A. The Odyssey of Medical Education in Indonesia. *Asia Pacific Sch*. 2019;4(1):4-8. doi:10.29060/taps.2019-4-1/gp1077
3. Wijnen-Meijer M, Burdick W, Alofs L, Burgers C, Ten Cate O. Stages and transitions in medical education around the world: Clarifying structures and terminology. *Med Teach*. 2013;35(4):301-307. doi:10.3109/0142159X.2012.746449
4. Latiff A, Kamarzaman S, Manan N, Rampal K, Muniandy B. Students' perception on anatomy education in Cyberjaya University College of Medical Sciences, Malaysia. *J Anat Soc*

- India*. 2019;68(2):163. doi:10.4103/jasi.jasi_46_19
5. Nagar SK, Malukar O, Kubavat D, Prajapati V, Ganatra D, Rathwa A. Students' Perception on Anatomy Teaching Methodologies. *Natl J Med Res*. 2012;2:111-112.
 6. Bergman EM. Student's Perceptions of Anatomy Across The Undergraduate Problem-Based Learning Medical Curriculum: A Phenomenographical Study. *BMC Med Educ*. 2013;13:152.
 7. Apriliana AS. Hubungan Kecemasan Sebelum Ujian Akhir Blok Enam Terhadap Nilai Ujian Akhir Blok Enam Fakultas Kedokteran Universitas Jember ANGKATAN 2007. *FK Univ Jember*. Published online 2008.
 8. Dewi EP. Hubungan Kecemasan Sebelum Ujian Akhir Blok Dua Belas Terhadap Nilai Ujian Akhir Blok Dua Belas Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember ANGKATAN 2006. *FK Univ Jember*. Published online 2008.
 9. Singh PR, Bhatt R. Introduction of case based learning for teaching anatomy in a conventional medical school. *J Anat Soc India*. 2011;60(2):232-235. doi:10.1016/S0003-2778(11)80034-1
 10. Jaiswal R, Sathe S, Gajbhiye V, Sathe R. Students Perception on Methods of Anatomy Teaching and Assessment. *Int J Anat Res*. 2015;3(2):1103-1108. doi:10.16965/ijar.2015.161
 11. Tayyem R, Qandeel H, Qsous G, Badran D, Bani-Hani K. Medical students perception of current undergraduate anatomy teaching. *Int J Morphol*. 2019;37(3):825-829. doi:10.4067/S0717-95022019000300825
 12. Sturges D, Maurer T. Anatomy and Physiology Classes. *The Internet Journal of Allied Health Sciences and Practice*. 2013;11(4).
 13. Cho MJ, Hwang Y. Students' perception of anatomy education at a Korean medical college with respect to time and contents. *Anat Cell Biol*. 2013;46(2):157. doi:10.5115/acb.2013.46.2.157
 14. Demak IPK, Muharram DN, Salman M. HUBUNGAN TINGKAT KECEMASAN DALAM MENGHADAPI UJIAN BLOK UNIVERSITAS TADULAKO 1 Medical Education Unit , Fakultas Kedokteran , Universitas Tadulako Fakultas Kedokteran , Universitas Tadulako Departemen Histologi , Fakultas Kedokteran , Universitas Tadulako. *Molucca Medica*. 2019;12(April):11-17.
 15. Chrisnawati G, Aldino T. Aplikasi Pengukuran Tingkat Kecemasan Berdasarkan Skala Hars Berbasis Android. *J Tek Komput*. 2019;V(2):277-282. doi:10.31294/jtk.v4i2

Faktor-Faktor Timbulnya Stenosis Pembuluh Darah Intrakranial yang dideteksi dengan *Transcranial Doppler* pada Pasien Stroke Iskemik Di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Rini Nindela¹, Achmad Junaidi¹, Irfannuddin²

¹Staf Bagian/Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr.Moh.Hoesin Palembang

²Staf Bagian/Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr.Moh.Hoesin Palembang

Received 21 Oktober 2020; accepted 11 Desember 2020

ABSTRAK

Studi yang ada saat ini mengenai faktor risiko stenosis intrakranial memberikan hasil yang berbeda-beda, tergantung dari ras dan lokasi geografis subjek yang diteliti serta metode diagnostik yang digunakan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara faktor risiko usia, jenis kelamin, hipertensi, diabetes melitus, *coronary artery disease*, dislipidemia, dan merokok dengan stenosis intrakranial pada penderita stroke iskemik di RSUP Dr. Moh. Hoesin/RSMH Palembang. Seluruh penderita stroke iskemik yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dicatat faktor risikonya menggunakan kuesioner, kemudian dilakukan pemeriksaan *transcranial doppler*/TCD dan dicatat *mean flow velocity*/MFV di pembuluh darah yang diteliti. *Cut-off point* untuk mendiagnosis stenosis intrakranial adalah ≥ 100 cm/s untuk *middle cerebral artery*/MCA, ≥ 90 cm/s untuk *internal carotid artery*/ICA, dan ≥ 80 cm/s untuk *anterior cerebral artery* ACA, *posterior cerebral artery*/PCA, *vertebral artery*/VA, dan *basilar artery*/BA. Pembuluh darah intrakranial yang paling banyak mengalami stenosis adalah *carotid syphon* (16%). Sebanyak 16 dari 28 subjek mengalami stenosis hanya pada satu pembuluh darah. Lokasi stenosis intrakranial lebih banyak yang tidak sesuai klinis (57%). Sebaran penderita stroke iskemik yang berusia >45 tahun sebanyak 28%, yang berjenis kelamin laki-laki sebanyak 28,6%, menderita hipertensi sebanyak 26,2%, menyandang DM sebanyak 38,5%, mengalami dislipidemia 28%, merokok 24,1%, dan menderita CAD 31,8%. Kombinasi faktor risiko DM, hipertensi, CAD, dislipidemia dan usia >45 tahun mempengaruhi stenosis intrakranial pada penderita stroke iskemik (OR 5; 95%CI 1,11-22,57; $p = 0,037$). Stenosis intrakranial dipengaruhi oleh kombinasi dari lima faktor risiko yaitu DM, hipertensi, CAD, dislipidemia dan usia >45 tahun.

Kata kunci: faktor risiko, stenosis intrakranial, TCD.

ABSTRACT

Existing studies of risk factors for intracranial stenosis give different results, depending on the race and geographical location of the subjects studied and the diagnostic methods used. This study aims to determine the relationship between risk factors (age, sex, hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease, dyslipidemia, and smoking) and intracranial stenosis in patients with ischemic stroke at RSUP Dr. Moh. Hoesin/RSMH Palembang. Risk factors of all ischemic stroke patients who met the inclusion and exclusion criteria were recorded using a questionnaire, then transcranial Doppler/TCD was done and mean flow velocity/MFV of selected blood vessels was recorded. The cut-off points for diagnosing intracranial stenosis are ≥ 100 cm/s for middle cerebral artery/MCA, ≥ 90 cm/s for internal carotid artery/ICA, and ≥ 80 cm/s for anterior cerebral artery/ACA, posterior cerebral artery/PCA, vertebral artery/VA, and basilar artery/BA. Intracranial stenosis was most commonly found in carotid syphon (16%). A total of 16 of 28 subjects had single stenosis. Most of the location of stenosis does not match the clinical symptoms (57%). The distribution of ischemic stroke patients aged > 45 years was 28%, male sex was 28.6%, had hypertension was 26.2%, had diabetes was 38.5%, had dyslipidemia 28%, smoked 24.1 %, and suffered from CAD 31.8%. The combination of risk factors of DM, hypertension, CAD, dyslipidemia and age > 45 years affects intracranial stenosis in ischemic stroke patients (OR 5; 95% CI 1.11-22.57; $p = 0.037$). Intracranial stenosis is affected by a combination of five risk factors namely DM, hypertension, CAD, dyslipidemia and age > 45 years.

Keywords: risk factors, intracranial stenosis, TCD.

1. Pendahuluan

Stroke merupakan salah satu beban kesehatan dunia yang utama dari kelompok penyakit noninfeksi, selain penyakit jantung koroner dan kanker.¹ Stroke menyebabkan 5,7 juta kematian pada tahun 2004, 87% di antaranya terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah.² Di Indonesia, stroke menempati urutan pertama dalam daftar 10 penyebab kematian utama (laporan WHO Country Health Profiles 2012),¹ sedangkan prevalensinya terus meningkat dari 8,7% pada tahun 2007 menjadi 12,1% pada tahun 2013 (data Riskeudas Kemenkes tahun 2013).³ Sekitar 87% dari seluruh stroke merupakan stroke iskemik.³ Pada sebanyak 45% hingga 62% penderita stroke iskemik, diidentifikasi adanya plak atau stenosis, dan menjadi penyebab dari $\approx 10\%$ -20% kasus. Stenosis atherosklerotik intrakranial diperkirakan terjadi pada 10-65% orang Asia, dan bertanggung jawab atas 30-50% dari keseluruhan stroke iskemik.^{4,5}

Marchand memperkenalkan istilah “*atherosclerosis*” untuk menggambarkan hubungan antara degenerasi lemak dan kekakuan pembuluh darah. Proses ini ditandai dengan adanya penebalan intramural yang tidak merata (*patchy*) pada lapisan subintima yang menonjol ke lumen arteri berukuran sedang dan besar sehingga mengurangi diameternya. Proses atherosklerosis dipicu oleh berbagai rangsangan/*insult* fisik maupun kimiawi pada lapisan endotelial arteri. Rangsangan tersebut di antaranya adalah stres fisik akibat hipertensi, *reactive oxygen species* (radikal bebas) dalam sirkulasi misalnya yang berasal dari rokok, dislipidemia (terutama konsentrasi LDL atau VLDL yang tinggi dalam darah), serta peningkatan kadar glukosa darah yang kronis.^{6,7} Di samping itu, faktor lainnya seperti usia juga berpengaruh pada proses atherosklerosis dimana pada

pembuluh darah yang menua terjadi perubahan komposisi matriks dan sel, peningkatan ekspresi sejumlah molekul proinflamasi serta peningkatan *uptake* lipoprotein plasma yang dapat meningkatkan atherosklerosis.⁸ Estrogen diduga memiliki efek hipokolesterolemik sehingga jenis kelamin turut menjadi faktor yang dapat meningkatkan atau justru menghambat terjadinya atherosklerosis.⁵ *Coronary artery disease/CAD* merupakan kondisi yang sering muncul berbarengan (*coexistent*) dengan stroke iskemik. Atherosklerotik merupakan salah satu penyebab utama dari kedua penyakit ini sehingga mereka juga berbagi faktor risiko yang sama.

Keterlibatan berbagai faktor tersebut dalam patogenesis atherosklerosis, selain dibuktikan melalui studi molekuler, juga tampak melalui berbagai studi observasional yang memanfaatkan berbagai metode diagnostik seperti *magnetic resonance angiography/MRA*, *computed tomographic angiography/CTA*, *transcranial doppler/TCD*, dan angiografi kateterisasi untuk mengidentifikasi adanya atherosklerosis pada pembuluh darah ekstrakranial dan intrakranial. *Transcranial doppler/TCD* merupakan sarana diagnostik yang tersedia secara luas, murah, dan bersifat noninvasif sehingga TCD dijadikan sebagai alat skrining stenosis intrakranial yang potensial. Alat ini menggunakan sinyal *ultrasound* dengan prinsip efek *doppler* untuk mengukur kecepatan aliran darah pada cabang-cabang pembuluh darah besar sirkulus Willis dalam kranium yang intak.⁹ Studi sebelumnya telah membuktikan bahwa TCD memiliki nilai prediksi negatif dan sensitivitas yang *comparable* bila dibandingkan dengan MRA.¹⁰

Stenosis atherosklerotik intrakranial merupakan kondisi yang dapat diprediksi dan dicegah. Pencegahan dan evaluasi stenosis intrakranial sangat penting bagi keberhasilan

pengecanaan dan tatalaksana stroke iskemik. Studi yang ada saat ini mengenai faktor risiko stenosis intrakranial memberikan hasil yang berbeda-beda. Mengingat tingginya prevalensi stenosis atherosklerotik intrakranial dan perannya dalam patogenesis stroke iskemik, identifikasi faktor risiko stenosis menjadi krusial agar dapat direncanakan tindakan pencegahan yang spesifik pada populasi target.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi timbulnya stenosis pembuluh darah intrakranial yang dideteksi dengan TCD pada penderita stroke iskemik di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

2. Metodologi

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* yang dilakukan di Instalasi *Brain and Heart Center* RSUP Dr. Moh. Hoesin (RSMH) Palembang sejak bulan Juli 2019 dan selesai pada bulan Oktober 2019. Penelitian ini menggunakan metode *consecutive sampling* dengan besar sampel minimal 81 orang. Pasien yang diikutkan dalam penelitian ini adalah mereka yang berusia ≥ 18 tahun dan didiagnosis menderita stroke iskemik berdasarkan klinis stroke yang dikonfirmasi melalui hasil CT scan kepala. Kriteria eksklusi sampel pada penelitian ini adalah pasien yang mengalami stroke kardioemboli atau pasien stroke iskemik tetapi karena sebab tertentu tidak menjalani pemeriksaan TCD, juga pasien stroke iskemik yang rekam medisnya tidak lengkap atau hasil TCD-nya tidak lengkap.

Pasien stroke iskemik dikategorikan menurut etiologinya menjadi *large artery atherosclerosis/LAA*, *small vessel disease/SVD*, *cardioembolism*, *stroke of other determined etiology* dan *stroke of undetermined etiology* berdasarkan

klasifikasi TOAST tahun 1993. Adanya stenosis intrakranial (pengurangan ukuran lumen arteri intrakranial) pada penelitian ini ditegaskan bila didapatkan peningkatan nilai *mean flow velocity/MFV* >100 cm/s untuk *middle cerebral artery/MCA*, MFV >90 cm/s untuk *internal carotid artery/ICA* intrakranial, MFV >80 cm/s untuk *anterior cerebral artery/ACA*, *posterior cerebral artery/PCA*, *vertebral artery/VA*, dan *basilar artery/BA* pada pemeriksaan TCD.¹¹ Penegakan diagnosis hipertensi, diabetes mellitus dan dislipidemia pada subjek dilakukan berdasarkan kriteria *Joint National Committee/JNC7*, *American Diabetes Association/ADA* tahun 2004 dan *American Family Physician/AFP* tahun 2011. Subjek penelitian dikategorikan sebagai *current smoker* bila telah merokok lebih dari 100 batang rokok seumur hidupnya dan masih merokok dalam 28 hari terakhir berdasarkan definisi USA Ministry of Health. Adanya *coronary artery disease/CAD* pada subjek diketahui melalui hasil konsultasi dengan spesialis kardiologi.

Penderita stroke yang datang ke Departemen Neurologi RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang menjalani pemeriksaan CT scan. Pasien yang didiagnosis menderita stroke iskemik secara klinis dan radiologis, serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, dijadikan sampel penelitian. Data pasien yang mencakup variabel penelitian dicatat. Selanjutnya, dilakukan pemeriksaan TCD (Atys Medical, Fujitsu) pada pasien-pasien tersebut di Instalasi *Brain and Heart Center* oleh spesialis neurologi yang memiliki kompetensi khusus untuk melakukan pemeriksaan tersebut. Hasil pemeriksaan TCD kemudian dicatat. Seluruh data dimasukkan ke dalam tabel *master* dan kemudian dianalisis dengan SPSS 22 for Windows. Analisis bivariat dengan uji *Chi square/Fisher exact test* (sesuai kriteria) digunakan untuk melihat hubungan antara masing-masing faktor risiko dengan kejadian

stenosis intrakranial dilanjutkan dengan uji regresi logistik untuk mengetahui faktor risiko apa yang paling mempengaruhi stenosis intrakranial. Penelitian ini telah dinyatakan layak etik oleh Unit Bioetik dan Humaniora Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dengan nomor surat 163/kepkrsmhfkunsri/2019.

3. Hasil

Dari 100 subjek penelitian yang termuda berusia 30 tahun dan yang paling tua berusia 79 tahun, dengan rerata usia $55,46 \pm 11,031$ tahun. Penderita stroke usia muda pada penelitian ini sebesar 18%. Sampel laki-laki sedikit lebih banyak dibandingkan perempuan, masing-masing 56% dan 44%. Sebanyak 84% subjek juga menderita hipertensi. Hanya 26% subjek yang juga menyandang diabetes. Sebagian besar (82%) subjek juga mengalami dislipidemia. Subjek yang memiliki faktor risiko merokok dan *coronary artery disease/CAD* masing-masing hanya sebanyak 29 dan 22%. Sebanyak 54% subjek mengalami *large-artery atherosclerosis* sedangkan 46% sisanya menderita *small vessel disease*.

Pembuluh darah yang paling banyak mengalami stenosis adalah *carotid syphon/CS*, baik kanan maupun kiri masing-masing 8%, diikuti oleh *anterior cerebral artery/ACA* (kanan 7%, kiri 6%), *vertebral artery/VA* (kanan 5%, kiri 2%), *basilar artery/BA* sebanyak 4%, *middle cerebral artery/MCA* cabang M1 (kiri 3%, kanan 1%), dan MCA cabang M2 kiri sebesar 1%. Pada penelitian ini tidak didapatkan stenosis pada *posterior cerebral artery/PCA* dan MCA cabang M2 kanan. Rerata MFV pada *carotid syphon* yang mengalami stenosis adalah >110 cm/s sedangkan rerata MFV pada MCA yang

stenosis berkisar antara 106-130 cm/s. Rerata MFV pada ACA dan VA yang mengalami stenosis tidak jauh berbeda yaitu 90-100 cm/s, sedangkan rerata MFV pada stenosis BA adalah 90 cm/s.

Distribusi faktor risiko subjek berdasarkan ada/tidaknya stenosis pada pembuluh darah intrakranial dapat dilihat pada tabel di bawah ini. Dari tabel ini diketahui bahwa faktor-faktor yang diteliti tidak berhubungan dengan jumlah stenosis yang dialami subjek penelitian.

Tabel 1. Sebaran Faktor Risiko berdasarkan Ada/Tidaknya Stenosis Intrakranial

Karakteristik	Stenosis N (%)	Tidak Stenosis N (%)	OR (95% CI)	P
Umur				
- >45 tahun	23 (28,0)	59 (72,0)	1,448	0,981 ^a
- ≤45 tahun	5 (27,8)	13 (72,2)	(0,477-4,395)	
Jenis Kelamin				
- Laki-laki	16 (28,6)	40 (71,4)	1,067	0,886 ^a
- Perempuan	12 (27,3)	31 (72,7)	(0,442-2,574)	
Hipertensi				
- Hipertensi	22 (26,2)	62 (73,8)	0,591	0,373 ^b
- Tidak Hipertensi	6 (37,5)	10 (62,5)	(0,192-1,818)	
Diabetes				
Melitus (DM)				
- DM	10 (38,5)	16 (61,5)	1,944	0,167 ^a
- Tidak DM	18 (24,3)	56 (75,7)	(0,751-5,038)	
Dislipidemia				
- Dislipidemia	23 (28,0)	59 (72,0)	1,014	0,981 ^a
- Tidak dislipidemia	5 (27,8)	13 (72,2)	(0,325-3,164)	
Merokok				
- Merokok	7 (24,1)	22 (75,9)	0,758	0,583 ^a
- Tidak merokok	21 (29,6)	50 (70,4)	(0,281-2,042)	
CAD				
- CAD	7 (31,8)	15 (68,2)	1,267	0,652 ^a
- Tidak CAD	21 (26,9)	57 (73,1)	(0,453-3,538)	
Total	28 (28,0)	72 (72,0)		

^aPearson Chi Square

^bFischer Exact Test

Setelah dilakukan analisis bivariat, tidak didapatkan satupun faktor risiko yang secara statistik bermakna mempengaruhi

kejadian stenosis intrakranial pada penderita stroke iskemik yang diteliti. Meskipun demikian, diabetes mellitus memiliki nilai P

terkecil ($p=0,167$) dengan OR sebesar 1,944 (95% confidence interval/CI 0,751-5,038).

Tabel di bawah ini menggambarkan sebaran faktor risiko berdasarkan jumlah stenosis.

Tabel 2. Sebaran Faktor Risiko berdasarkan Jumlah Stenosis

Karakteristik	Stenosis tunggal N (%)	Stenosis multipel N (%)	OR (95% CI)	P
Umur				
- >45 tahun	13 (81,3)	10 (83,3)	0,867	0,643 ^b
- <45 tahun	3 (18,7)	2 (16,7)	(0,121-6,215)	
Jenis Kelamin				
- Laki-laki	9 (56,3)	7 (58,3)	0,918	0,912 ^a
- Perempuan	7 (43,7)	5 (41,7)	(0,202-4,175)	
Hipertensi				
- Hipertensi	13 (81,3)	9 (75,0)	1,444	0,521 ^b
- Tidak Hipertensi	3 (18,7)	3 (25,0)	(0,236-8,844)	
Diabetes Melitus (DM)				
- DM	7 (43,7)	3 (25,0)	2,333	0,434 ^b
- Tidak DM	9 (56,3)	9 (75,0)	(0,454-12,004)	
Dislipidemia				
- Dislipidemia	14 (87,5)	9 (75,0)	2,333	0,624 ^b
- Tidak dislipidemia	2 (12,5)	3 (25,0)	(0,324-16,823)	
Merokok				
- Merokok	6 (37,5)	1 (8,3)	6,6	0,184 ^b
- Tidak merokok	10 (62,5)	11 (91,7)	(0,673-64,762)	
CAD				
- CAD	4 (25,0)	3 (25,0)	1,0	0,666 ^b
- Tidak CAD	12 (75,0)	9 (75,0)	(0,178-5,632)	
Total	16	12		

^aPearson Chi Square

^bFischer Exact Test

Dari sebanyak 28 sampel yang mengalami stenosis intrakranial, sebanyak 16 orang mengalami stenosis hanya pada satu pembuluh darah saja, sedangkan 12 orang

Selain itu dilakukan analisis lainnya untuk melihat apakah kombinasi faktor risiko tertentu berpengaruh pada kejadian stenosis. Dari berbagai kombinasi faktor risiko yang diteliti diketahui bahwa kombinasi 5 faktor risiko yaitu DM, hipertensi, CAD, dislipidemia, dan usia >45 tahun

lainnya mengalami stenosis pada lebih dari satu pembuluh darah. Dari 12 subjek yang memiliki stenosis multipel, yang paling banyak (10 orang) adalah subjek dengan stenosis pada dua pembuluh darah, satu orang lainnya memiliki stenosis pada tiga pembuluh darah, dan satu orang sisanya dengan stenosis terbanyak yaitu lima pembuluh darah.

Karena tidak ada satupun faktor risiko yang berhubungan dengan stenosis intrakranial pada analisis bivariat maka analisis multivariat tidak dilakukan. Akan tetapi dilakukan analisis lanjutan untuk melihat apakah akumulasi faktor risiko berhubungan dengan kejadian stenosis. Dari tabel berikut dapat dilihat bahwa lebih dari satu faktor risiko tetap tidak berhubungan dengan stenosis intrakranial.

Tabel 3. Analisis Faktor Risiko Stenosis berdasarkan Jumlah Faktor Risiko

Jumlah Faktor Risiko	Stenosis N (%)	Tidak Stenosis N (%)	OR (95% CI)	P
1	1 (50,0)	1 (50,0)	2,63	0,484 ^a
	27 (27,6)	71 (72,4)	(0,15-43,54)	
2	3 (21,4)	11 (78,6)	0,66	0,752 ^a
	25 (29,1)	61 (70,9)	(0,17-2,59)	
3	5 (26,3)	14 (73,7)	0,90	0,856 ^b
	23 (28,4)	58 (71,6)	(0,29-2,78)	
4	8 (25,8)	23 (74,2)	0,85	0,743 ^b
	20 (29,0)	49 (71,0)	(0,32-2,22)	
5	7 (36,8)	12 (63,2)	1,66	0,340 ^b
	21 (25,9)	60 (74,1)	(0,58-4,79)	
6	2 (20,0)	8 (80,0)	0,61	0,721 ^a
	26 (28,9)	64 (71,1)	(0,12-3,09)	
7	1 (50,0)	1 (50,0)	2,63	0,484 ^a
	27 (27,6)	71 (72,4)	(0,15-43,54)	

^aFischer exact test

^bPearson Chi Square

berhubungan dengan stenosis intrakranial (OR 5, 95%CI 1,11-22,57, p 0,037). Kombinasi lainnya mulai dari dua hingga enam faktor risiko tidak menunjukkan hubungan yang bermakna dengan stenosis intrakranial.

4. Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 28% pasien stroke iskemik mengalami stenosis intrakranial. Proporsi ini lebih rendah bila dibandingkan dengan hasil yang dilaporkan di Yogyakarta¹² dan di China¹³ serta lebih tinggi dari temuan di Yunani%.¹¹ Definisi operasional yang digunakan untuk menentukan adanya stenosis intrakranial melalui TCD pada studi tersebut berbeda-beda. Sebagai contoh, pada penelitian Pinzon dkk di Yogyakarta digunakan batasan *peak systolic velocity/PSV* >140 cm/s atau *mean systolic velocity/MSV* >80 cm/s untuk stenosis pada sirkulasi anterior dan *peak systolic velocity/PSV* >90 cm/s atau *mean systolic velocity/MSV* >60 cm/s untuk stenosis pada sirkulasi posterior.¹¹ Tsivgoulis menyatakan bahwa bila *cut off* MFV yang digunakan untuk mendeteksi stenosis intrakranial diturunkan, maka prevalensi stenosis akan meningkat.¹¹

Rerata usia subjek pada penelitian ini tidak jauh berbeda dari rerata usia pasien pada penelitian lainnya.^{11,12} Pasien yang mengalami stenosis intrakranial pada penelitian ini rata-rata berusia 53,46±10,51 tahun, lebih muda dari populasi dengan stenosis intrakranial asimtomatik pada penelitian Chen dkk yang rata-rata berusia 57,13±9,56 tahun.¹⁴ Jumlah penderita stroke yang mengalami stenosis intrakranial yang berjenis kelamin laki-laki (28,6%) lebih banyak daripada perempuan (27,3%). Dominasi laki-laki yang mengalami stenosis intrakranial juga dilaporkan pada studi-studi lainnya^{11-13,15}

Carotid syphon adalah pembuluh darah yang paling sering mengalami stenosis pada penelitian ini dan yang paling jarang adalah cabang M2 dari MCA. Hasil ini berkebalikan dengan penelitian Tsivgoulis¹¹, Qu¹³, dan Shariat¹⁶ dimana stenosis MCA

adalah yang paling sering terjadi. Perbedaan hasil yang nyata ini dapat disebabkan karena visualisasi MCA cabang M2 dan seterusnya yang lebih kecil yang memang terbatas seperti yang dipaparkan oleh Tsivgoulis dkk.¹¹ Pada penelitian ini, perbandingan antara pasien yang mengalami stenosis pada satu pembuluh darah saja (tunggal) dengan pasien yang memiliki stenosis multipel tidak jauh berbeda. Hasil serupa juga dilaporkan oleh Qu¹³ dan Shariat¹⁶. Stenosis pada sirkulasi anterior (karotis, MCA, dan ACA) pada penelitian ini lebih banyak dibandingkan dengan stenosis pada sirkulasi posterior (PCA, VA, dan BA). Dominasi stenosis pada sirkulasi anterior dibandingkan sirkulasi posterior juga dilaporkan oleh Pinzon¹¹ dan Shariat¹⁶. Berbagai studi di Amerika dan Eropa menunjukkan pola yang sama yaitu pembuluh darah yang terkena mulai dari yang tersering adalah ICA, MCA, BA, VA, PCA, dan ACA. Akan tetapi, studi di Asia umumnya menunjukkan bahwa MCA adalah pembuluh darah yang paling banyak terlibat, diikuti oleh ICA, BA, VA, PCA dan ACA.¹⁷

Baik analisis bivariat maupun multivariat pada penelitian ini tidak menemukan hubungan yang signifikan antara salah satu faktor risiko dengan stenosis intrakranial. Meskipun demikian, pada kelompok dengan stenosis intrakranial frekuensi pasien yang memiliki faktor risiko lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki faktor risiko yaitu sebagai berikut; usia (23 vs 5 orang), jenis kelamin (laki-laki:perempuan 16:12 orang), hipertensi (22 vs 6 orang), dislipidemia (23 vs 5 orang). Untuk DM, merokok, dan CAD frekuensi subjek dengan faktor risiko lebih sedikit dibandingkan yang tanpa faktor risiko tetapi di antara seluruh faktor risiko, DM-lah yang memiliki nilai p terkecil. Sebaran faktor risiko pada pasien stroke iskemik maupun populasi dengan stenosis intrakranial asimtomatik di seluruh dunia sangat

bervariasi, demikian pula dengan signifikansi dan tingkat risikonya. Penelitian Shariat juga menemukan bahwa merokok tidak memiliki pengaruh yang signifikan pada stenosis intrakranial, serupa dengan penelitian ini.¹⁶ Pinzon dkk juga melaporkan bahwa jenis kelamin laki-laki, merokok, dislipidemia, dan usia >60 tahun tidak menunjukkan signifikansi terhadap kejadian stenosis intrakranial.¹² Qu dkk juga menarik kesimpulan bahwa hiperlipidemia justru merupakan faktor protektif bagi terjadinya stenosis intrakranial, diduga karena adanya perbedaan karakteristik sampel dan konsumsi statin.¹³ Studi oleh Sada dkk juga menemukan bahwa DM tidak berpengaruh pada stenosis intrakranial sejak analisis bivariat.¹⁵

Analisis tambahan pada penelitian ini menunjukkan bahwa semakin banyak faktor risiko yang dimiliki subjek tidak semakin meningkatkan risikonya untuk mengalami stenosis intrakranial. Hasil ini berbeda dari penelitian Chen dkk di Jilin (Cina) yang menunjukkan bahwa *odd ratio* untuk terjadinya stenosis intrakranial meningkat seiring dengan peningkatan level risiko (*moderate* dan *high risk* versus *low risk* 1,603 dan 1,612, berturut-turut).¹⁸ Zhang dkk juga melaporkan hasil yang berlainan pada penelitiannya di Hebei (Cina) dimana prevalensi stenosis intrakranial meningkat seiring dengan jumlah faktor risiko yaitu 8,2% pada subjek yang memiliki satu faktor risiko menjadi 50% pada subjek yang memiliki lima faktor risiko.¹⁹ Meskipun demikian, dari penelitian ini diketahui bahwa kombinasi faktor risiko tertentu yaitu DM, hipertensi, CAD, dislipidemia dan usia (>45 tahun) berpengaruh terhadap stenosis intrakranial. Subjek yang memiliki kelima faktor tersebut berisiko lima kali lipat untuk mengalami stenosis intrakranial. Hipertensi dan DM telah terbukti meningkatkan risiko stenosis intrakranial, sedangkan dislipidemia diketahui lebih berpengaruh terhadap

stenosis ekstrakranial. Beberapa studi menunjukkan bahwa CAD berhubungan dengan stenosis intrakranial, sedangkan penelitian tentang hubungan usia dan jenis kelamin dengan stenosis intrakranial menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Bukti dari beberapa studi menunjukkan bahwa hubungan merokok dan stenosis intrakranial lebih signifikan pada usia muda.

Distribusi lesi atherosklerotik pada arteri servikosefalik bervariasi menurut etnisnya. Atherosklerosis intrakranial lebih banyak terjadi pada orang Asia, ras kulit hitam, dan Hispanik, sedangkan atherosklerosis ekstrakranial lebih sering ditemukan pada ras Kaukasia. Penyebab pasti dari perbedaan ini belum diketahui. Akan tetapi, prinsip mendasar dari perbedaan ini adalah perbedaan struktur anatomi antara arteri ekstra- dan intrakranial. Arteri ekstrakranial seperti aorta dan karotis lebih elastis karena kaya filamen elastin pada tunika medianya. Sebaliknya, arteri intrakranial merupakan *muscular artery* dengan serat elastin yang sedikit (lamina elastis interna yang lebih tebal tetapi tanpa lamina elastik eksternal), tunika media yang lebih tipis, dan tunika adventisia yang lebih sedikit. Lamina elastik eksterna masih ada hingga ICA segmen petrosa tetapi menghilang di segmen kavernosa yang sering menjadi lokasi stenosis. Transisi dari arteri yang elastis ke arteri muskular berada di bifurkasio karotis dan *embryological junction* antara segmen VA dan ICA, yang kemudian menjadi sumber sel primordial yang berbeda-beda.¹⁷

Perbedaan distribusi lesi atherosklerotik diiringi dengan perbedaan faktor risikonya. Baik studi di negara-negara timur maupun barat melaporkan bahwa hipertensi lebih berhubungan dengan stenosis intrakranial dibandingkan dengan ekstrakranial, dan temuan ini berhubungan dengan etnis. Keturunan Afrika dan Asia meretensi lebih banyak sodium dibandingkan

sehingga mengalami hipertensi yang *high-volume*, sedangkan Kaukasia lebih sering mengalami jenis hipertensi resisten. Pernyataan ini didukung studi yang menunjukkan bahwa *salt-sensitivity-associated-polymorphism* lebih sering ditemukan pada ras Asia. Arteri intrakranial lebih rentan terhadap stres hemodinamik yang ditimbulkan oleh hipertensi yang *high-volume* karena strukturnya yang lebih tipis dan kurang elastis. Berbagai studi baik di Eropa maupun Asia juga menunjukkan bahwa DM lebih berhubungan dengan stenosis intrakranial, padahal prevalensi DM di Asia justru lebih rendah. Arteri intrakranial mengandung kadar antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan dengan arteri ekstrakranial sehingga lebih rentan terhadap faktor-faktor yang menyebabkan depleksi antioksidan seperti DM dan sindrom metabolik. Hiperkolesterolemia lebih berhubungan dengan stenosis ekstrakranial. Studi pada hewan menunjukkan bahwa arteri intrakranial mungkin memiliki resistensi yang diwarisi terhadap efek toksik dari hiperkolesterolemia. Orang Asia cenderung memiliki level kolesterol serum yang lebih rendah dibandingkan orang Kaukasia dikarenakan perbedaan pola diet dan gaya hidup, sehingga insiden atherosklerosis ekstrakranial lebih tinggi pada negara-negara Barat. Aktivitas enzim antioksidan yang lebih besar pada arteri intrakranial berkontribusi dalam resistensinya terhadap atherogenesis. Antioksidan juga berperan dalam pengaruh usia terhadap atherosklerosis. Jumlah antioksidan akan semakin menurun seiring dengan penambahan usia sehingga beberapa studi menunjukkan bahwa stenosis intrakranial terbentuk pada usia yang lebih tua dibandingkan dengan stenosis ekstrakranial. Pengaruh jenis kelamin terhadap stenosis intrakranial masih belum jelas.^{20,21}

Stroke iskemik sendiri memiliki banyak penyebab—pada tahun 1993,

klasifikasi *The Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) diperkenalkan untuk mengklasifikasi stroke iskemik berdasarkan dugaan etiologinya. Klasifikasi TOAST tersebut adalah *large-artery atherosclerosis* (LAA), *small vessel disease* (SVD), *cardioembolism*, *other determined etiology*, dan *undetermined etiology*. Subtipe stroke ini juga tersebar menurut ras dan etnis, mungkin akibat perbedaan gaya hidup dan latar belakang genetiknya. Kardioemboli merupakan penyebab stroke yang utama di Eropa, sedangkan di Asia penyebab stroke terbanyak adalah atherosklerosis. Prevalensi SVD juga lebih tinggi di Asia dibandingkan dengan Kaukasia; jumlah subtipe ini bisa mencapai setengah dari total stroke iskemik di Asia tetapi hanya seperlima di Kaukasia.²² Di Indonesia sendiri, Harris dkk pada tahun 2018 melaporkan penelitian tentang insiden subtipe stroke berdasarkan kriteria TOAST beserta sebaran faktor risikonya. Pada studi Harris dkk ini didapatkan subtipe stroke terbanyak adalah LAA (59,6%), diikuti dengan SVD (26,7%), *undetermined etiology* (9,8%), kardioemboli (2,1%), dan *other determined etiology* (0,9%). Hasil ini sejalan dengan studi-studi lainnya.²³ Pada penelitian ini didapatkan jumlah subtipe LAA sebesar 54% dan SVD sebesar 46%. Persentase SVD yang cukup tinggi dapat menjadi penyebab sedikitnya stenosis intrakranial yang terdeteksi pada penelitian ini. Dari 28% subjek penelitian ini yang terdeteksi memiliki stenosis intrakranial, hanya 21 orang atau sekitar 75% yang merupakan penderita LAA, sedangkan 7 orang atau 25% sisanya mengalami SVD. Dengan demikian, kemampuan TCD dalam mendeteksi stenosis intrakranial pada pasien dengan LAA hanya sekitar 39%. Hasil ini jauh berbeda dengan sensitivitas dan spesifisitas TCD yang dilaporkan pada berbagai studi. Perbedaan ini dapat disebabkan oleh perbedaan karakteristik subjek yang diteliti serta kriteria

stenosis pada TCD yang digunakan dalam penelitian ini.

Pada penelitian ini hanya didapatkan 28% pasien yang mengalami stenosis intrakranial. TCD sebagai alat diagnostik yang digunakan pada penelitian ini hanya dapat mendeteksi stenosis pada pembuluh darah besar. Kekuatan diagnostiknya cukup baik, meskipun tidak setinggi pemeriksaan baku-emasnya. Faktor ini dapat menyebabkan stenosis intrakranial yang teridentifikasi pada penelitian ini dapat kurang atau justru lebih dari jumlah yang sebenarnya. Stroke iskemik tanpa stenosis pada penelitian ini mungkin disebabkan oleh etiologi lain misalnya SVD yang tidak dapat di-eksklusi hanya dengan pemeriksaan CT scan.

Menurut Tsivgoulis dkk terdapat beberapa keterbatasan dalam penelitian yang menggunakan TCD sebagai alat diagnostik, di antaranya ketergantungan akan operator, visualisasi pembuluh darah yang terbatas (hanya pada pembuluh darah besar/*large artery*), serta *temporal window* yang jelek pada sebagian pasien.¹³ Seyogyanya kondisi stenosis atau tidak stenosis yang didapatkan melalui TCD dikonfirmasi ulang dengan pemeriksaan lainnya seperti MR *angiography*, atau bila memungkinkan pemeriksaan *gold standard*-nya yaitu DSA, sehingga tidak terjadi *overdiagnose* atau *underdiagnose*. Selain itu, desain penelitian berupa *cross sectional* seperti pada penelitian ini dapat menimbulkan berbagai bias dalam pendataan faktor risiko misalnya bias *recall*.

5. Kesimpulan

Kombinasi faktor risiko DM, hipertensi, CAD, dislipidemia dan usia >45 tahun meningkatkan risiko terjadinya stenosis intrakranial pada penderita stroke iskemik sebesar lima kali lipat. Oleh karena itu, perlu dilakukan upaya pencegahan agar stenosis intrakranial tidak terbentuk atau tidak

bertambah berat melalui pengendalian faktor risiko. Selanjutnya dapat dilakukan penelitian yang dikhususkan pada penderita stroke iskemik dengan subtype *large-artery atherosclerosis* serta menggunakan desain *case control* atau *cohort* untuk meminimalkan berbagai bias penelitian, juga penelitian yang menggunakan alat diagnostik TCD yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan CTA atau MRA, bahkan dengan *digital subtraction angiography/DSA* sebagai *gold-standard*.

Daftar Pustaka

1. WHO. Global Burden of Stroke. 2016. Diunduh dari https://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf?ua=1
2. Mohr JP, et al (eds). 2011. Stroke Pathophysiology, Diagnosis, and Management 5th edition. Elsevier Saunders. Philadelphia, USA.
3. Aninditha T dan W Wiratman (ed). 2017. Buku Ajar Neurologi. Penerbitan Kedokteran Indonesia. Tangerang. Indonesia.
4. Kim JS, et al. Risk Factors and Stroke Mechanisms in Atherosclerotic Stroke Intracranial Compared With Extracranial and Anterior Compared With Posterior Circulation Disease. *Stroke*. 2012; 43: 3313-3318.
5. Holmstedt CA. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*. 2013; 12(11): 1106–1114. Doi:10.1016/S1474-4422(13)70195-9.
6. Rafieian-Kopaei M, et al. Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes. *Int J Prev Med*. 2014; 5(8): 927–946.
7. Seidman MA, Mitchell RN, Stone JR. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Cellular and Molecular Pathobiology of Cardiovascular Disease*. 2014(12): 221-

237. Diunduh dari <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405206-2.00012-0>
8. Wang JC, Bennett M. Aging and Atherosclerosis Mechanisms, Functional Consequences, and Potential Therapeutics for Cellular Senescence. *Circulation Research*. 2012. 111: 245–259. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.261388.
 9. Leng X, et al. Evaluating Intracranial Atherosclerosis rather than Intracranial Stenosis. *Stroke*. 2014; 45: 645-651.
 10. Zhao L, et al. Velocity Criteria for Intracranial Stenosis Revisited An International Multicenter Study of Transcranial Doppler and Digital Subtraction Angiography. *Stroke*. 2011; 42: 3429-3434.
 11. Tsvigoulis G, Vadikolias K, Heliopoulos I, et al. Prevalence of Symptomatic Intracranial Atherosclerosis in Caucasians: A Prospective, Multicenter, Transcranial Doppler Study. *J Neuroimaging*. 2014; 24(1): 11-17. doi:10.1111/j.1552-6569.2012.00707.x
 12. Pinzon R, Asanti L, Widyo K. Risk factors of intracranial stenosis among older adults with acute ischemic stroke. 2009; 28(1): 1-7.
 13. Qu C, Zhao Y, Sun Q, Du Y. Multiple Factor Analysis of Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis. *Transl Neurosci Clin*. 2017;3(2):84-89. doi:10.18679/cn11-6030_r.2017.011.
 14. Chen HX, Wang LJ, Yang Y, Yue FX, Chen LM, Xing YQ. The prevalence of intracranial stenosis in patients at low and moderate risk of stroke. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019; 12: 1-11. doi:10.1177/1756286419869532.
 15. Sada S, Reddy Y, Rao S, Alladi S, Kaul S. Prevalence of middle cerebral artery stenosis in asymptomatic subjects of more than 40 years age group: A transcranial doppler study. *Neurol India*. 2014; 62(5): 510-515.
 16. Shariat A, Niknam L, Izadi S, Salehi A. Prevalence of intracranial artery stenosis in Iranian patients with acute ischemic stroke using transcranial Doppler ultrasonography. *Iran J Neurol*. 2016; 15(3): 133-139.
 17. Ritz K, et al. Cause and Mechanisms of Intracranial Atherosclerosis. *Circulation*. 2014; 130: 1407-1414.
 18. Chen HX, Wang LJ, Yang Y, Yue FX, Chen LM, Xing YQ. The prevalence of intracranial stenosis in patients at low and moderate risk of stroke. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019; 12: 1-11. doi:10.1177/1756286419869532.
 19. Zhang S, Zhou Y, Zhang Y, et al. Prevalence and risk factors of asymptomatic intracranial arterial stenosis in a community-based population of Chinese adults. *European Journal of Neurology*. 2013: 1479-1485. doi:10.1111/ene.12210
 20. Kim JS, Kim YJ, Ahn SH, Kim BJ. Location of cerebral atherosclerosis: Why is there a difference between East and West? *Int J Stroke*. 2018; 13(1): 35-46. doi:10.1177/1747493016647736.
 21. Kim JS, Bonovich D. Research on Intracranial Atherosclerosis from the East and West: Why Are the Results Different? *J Stroke*. 2014; 16(3): 105. doi:10.5853/jos.2014.16.3.105.
 22. Kim B, Kim J. Classification/ Ischemic Stroke Subtype Classification: An Asian Viewpoint-small vessel disease. *J stroke*. 2014; 16(1): 8-17. <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.5853/jos.2014.16.1.8>.
 23. Harris S, Sungkar S, Rasyid A, Kurniawan M, Mesiano T, Hidayat R. TOAST Subtypes of Ischemic Stroke and Its Risk Factors: A Hospital-Based Study at Cipto Mangunkusumo Hospital, Indonesia. *Stroke Res Treat*. 2018; 2018. doi:10.1155/2018/9589831.

Hubungan antara Tingkat Keparahan *Obstructive Sleep Apnea* dan Fungsi Kognitif pada Pasien Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Mintohardjo

Eko Satrio Bahari¹, Nurfitri Bustamam², Maria Selvester Thadeus³

¹Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta

²Departemen Ilmu Faal, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta

³Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta

nurfitrifkupn@gmail.com

Received 18 Februari 2020; accepted 19 Desember 2020

Abstrak

Prevalensi *obstructive sleep apnea* (OSA) pada populasi dewasa diperkirakan berkisar antara 5-14%. Sebagian besar pasien OSA di Rumah Sakit Angkatan Laut (Rumkital) Dr. Mintohardjo, Jakarta diukur tingkat keparahannya menggunakan polisomnografi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara tingkat keparahan OSA dan fungsi kognitif. Penelitian menggunakan desain *cross sectional* dan teknik *consecutive sampling*. Data diambil dari 60 pasien OSA Rumkital Dr. Mintoharjo pada bulan April-Mei 2018. Data tingkat keparahan OSA diambil dari rekam medis, sedangkan data fungsi kognitif diukur menggunakan kuesioner *Montreal Cognitive Assessment Indonesia version* (MoCA-Ina). Subjek penelitian sebagian besar adalah pasien OSA laki-laki dengan usia rata-rata 43 tahun, berpendidikan tinggi, dan bekerja sebagai pegawai swasta. Berdasarkan data *apnea-hypopnea index* didapatkan 25 pasien OSA berat, 23 pasien OSA sedang, dan 12 pasien OSA ringan. Pada penelitian didapatkan pula sebanyak 45 pasien dengan fungsi kognitif terganggu dan 15 pasien dengan fungsi kognitif normal. Hasil uji *Chi-square* menunjukkan hubungan antara tingkat keparahan OSA dan fungsi kognitif ($p = 0,000$). Perlu diberikan edukasi kepada pasien OSA agar patuh mengikuti tatalaksana yang dianjurkan dokter, sehingga penurunan fungsi kognitif lebih lanjut dapat dicegah.

Kata kunci: Fungsi kognitif, Obstructive sleep apnea, Polisomnografi

Abstract

The Association between Severity Level of Obstructive Sleep Apnea and Cognitive Function in Patients of Dr. Mintohardjo Naval Hospital. The prevalence of obstructive sleep apnea (OSA) in the adult population is estimated between 5-14%. The severity level of most of the OSA patients at Dr. Mintohardjo Naval Hospital Jakarta was measured using polysomnography. This study aimed to determine the association between the severity level of OSA and cognitive function. The study used a cross-sectional design and a consecutive sampling technique. Data were taken from 60 OSA patients of Dr. Mintoharjo Naval Hospital in April-May 2018. The severity level of OSA was taken from the medical record, while cognitive function data were measured using the MoCA-Ina questionnaire. The research subjects were mostly male OSA patients with an average age of 43 years, highly educated, and working as private employees. Based on apnea-hypopnea index data, there were 25 patients with severe OSA, 23 patients with moderate OSA, and 12 patients with mild OSA. The study also found 45 OSA patients with impaired cognitive function and 15 OSA patients with normal cognitive function. Chi-square test showed an association between the severity level of OSA and cognitive function ($p = 0.000$). Education should be given to the OSA patients to adhere to the doctor's recommended management so that further cognitive decline can be prevented.

Keywords: *Cognitive function, Obstructive sleep apnea, Polysomnography*

1. Pendahuluan

Obstructive sleep apnea (OSA) adalah suatu kelainan dengan karakteristik berupa kolaps saluran napas atas baik sebagian maupun total secara berulang yang terjadi pada saat tidur. Hal itulah yang menyebabkan dengkur keras atau tersedak pada pasien OSA, sehingga pasien seringkali terbangun dari tidur dan mengalami kantuk berlebihan di siang hari. Pada saat obstruksi saluran napas terjadi, aliran udara inspirasi berkurang (*hypopnea*) atau terhenti (*apnea*).¹ Sebagian besar pasien OSA datang ke dokter dengan keluhan kantuk berlebihan pada siang hari, teman tidur yang terganggu dengan dengkur, atau sering terbangun sewaktu tidur. Rasa kantuk berlebihan pada siang hari merupakan manifestasi klinis OSA, tetapi seringkali tidak menjadi perhatian pasien. Pasien dapat pula tidak mengeluhkan rasa kantuk di siang hari, tetapi menggunakan istilah lelah dan tidak berenergi.²

Prevalensi OSA pada populasi dewasa diperkirakan berkisar antara 5-14%, tetapi kondisi ini seringkali tidak terdiagnosis karena kurangnya *awareness* dan terbatasnya akses ke *sleep center*.³ Di Indonesia belum ada data prevalensi OSA. Hasil penelitian pada populasi berusia lebih dari 35 tahun menggunakan kuesioner Stop-Bang di lima wilayah Jakarta menunjukkan 49,5% dari 202 subjek mempunyai risiko OSA tinggi.⁴ Penelitian serupa menggunakan kuesioner Berlin pada polisi lalu lintas di Jakarta Timur menunjukkan 17,2% dari 93 subjek mempunyai risiko OSA tinggi. Penelitian menggunakan hasil pemantauan dengan polisomnografi yang merupakan baku emas untuk diagnosis OSA menemukan sebanyak 52,5% pengemudi taksi terbukti OSA.⁵

Tingkat keparahan OSA dinilai dengan *apnoea-hypopnea index* (AHI), yaitu jumlah apnea/hipopnea yang terjadi setiap jam selama tidur. Apnea didefinisikan sebagai penghentian komplit saluran napas minimal 10 detik. Hipopnea didefinisikan sebagai pengurangan

30-50% aliran udara yang diikuti oleh episode terbangun dari tidur (*arousal*) atau penurunan 3-4% saturasi oksigen. Berdasarkan *American Academy of Sleep Medicine* (AASM), pasien didiagnosis OSA apabila mempunyai AHI > 5. Berdasarkan tingkat keparahannya, OSA diklasifikasikan menjadi OSA ringan apabila AHI = 5-15, OSA sedang apabila nilai AHI = 15-30, dan OSA berat apabila nilai AHI > 30.⁶

Sebagian orang menganggap OSA adalah hal biasa yang tidak menimbulkan masalah kesehatan. Namun, orang dengan OSA berisiko mengalami hipertensi, penyakit jantung koroner, gagal jantung kongestif, dan stroke. Sejumlah penelitian menemukan hubungan yang erat antara OSA dan penurunan fungsi kognitif.⁷ Mekanisme penurunan fungsi kognitif pada pasien OSA belum jelas, akan tetapi beberapa penelitian menunjukkan terdapat penurunan fungsi kognitif pada pasien OSA. Hubungan antara *sleep fragmentation* dan hipoksemia nokturnal merupakan faktor utama yang mempengaruhi fungsi kognitif pasien OSA.⁸

Fungsi kognitif adalah kemampuan mengenal atau mengetahui benda atau keadaan atau situasi yang dikaitkan dengan pengalaman pembelajaran dan kapasitas intelegensi seseorang. Fungsi kognitif meliputi memori, atensi, orientasi, kemampuan bahasa, berhitung, visuospasial, fungsi eksekutif, abstraksi, dan taraf intelegensi.⁹ Kuesioner *Montreal Cognitive Assessment Indonesian version* (MoCA-Ina) dapat digunakan untuk mengukur penurunan fungsi kognitif pada pasien OSA. Hanya dibutuhkan waktu sekitar 10 menit untuk melakukan tes fungsi kognitif dengan MoCA-Ina yang terdiri atas 30 butir pertanyaan. Sejumlah domain kognitif, yaitu fungsi eksekutif, visuospasial, kemampuan bahasa, memori, atensi, abstraksi, dan orientasi dapat dinilai menggunakan MoCA-Ina. Kuesioner MoCA-Ina sangat tinggi sensitivitas dan spesivitasnya untuk mengukur *mild cognitive impairment* dibandingkan dengan *Mini Mental State Examination* (MMSE).^{10,11}

Sebagian besar pasien OSA di Rumah Sakit Angkatan Laut (Rumkital) Dr. Mintohardjo, Jakarta diukur tingkat keparahannya menggunakan polisomnografi. Berdasarkan rasional tersebut dilakukan penelitian untuk mengetahui hubungan antara tingkat keparahan OSA dan fungsi kognitif yang

Penelitian ini menggunakan desain potong lintang. Populasi penelitian adalah semua pasien OSA dewasa yang berobat jalan dan telah dievaluasi menggunakan polisomnografi di Rumkital Dr. Mintohardjo, Jakarta. Kriteria inklusi subjek penelitian adalah pasien OSA berusia antara 30-60 tahun, mempunyai pendidikan minimal SMA, dapat berkomunikasi dua arah, dan bersedia menjadi subjek penelitian. Subjek dengan riwayat penyakit atau mempunyai kebiasaan yang mempengaruhi fungsi kognitif, yaitu: gagal jantung, trauma kapitis, stroke, demensia, diabetes melitus, hipertensi, merokok, dan minum alkohol dieksklusi dari penelitian.

Besar sampel ditentukan dengan rumus analitik kategorik tidak berpasangan dengan $\alpha = 5\%$, $\beta = 80\%$, $P_1 = 0,05$ dan $P_2 = 0,35$. Data P_1 dan P_2 diambil dari penelitian Setyaningrum.¹² Hasil perhitungan dengan rumus tersebut didapatkan 54 orang. Hasil tersebut ditambah dengan 10% untuk mengantisipasi terjadinya *drop out*, sehingga besar sampel penelitian menjadi 60 orang.

diukur dengan kuesioner MoCA-Ina pada pasien Rumkital Dr. Mintohardjo.

2. Metode

Sebelum mengambil data, peneliti telah mendapatkan surat lolos kaji etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta (Surat Nomor: B/1310/IV/2018/KEPK) dan ijin dari Kepala Rumkital Dr. Mintohardjo, Jakarta. Data fungsi kognitif didapatkan dari subjek penelitian secara langsung menggunakan kuesioner MoCA-Ina dengan panduan peneliti, sedangkan data tingkat keparahan OSA diambil dari rekam medis. Data diambil menggunakan teknik *consecutive sampling*.

Penelitian ini dilaksanakan di Rumkital Dr. Mintohardjo di Jl. Bendungan Hilir No. 17A, RT 4 RW 3, Bendungan Hilir, Tanah Abang, Kota Jakarta Pusat pada bulan April-Mei 2018. Analisis univariat dilakukan untuk mendeskripsikan karakteristik subjek penelitian. Hubungan antara tingkat keparahan OSA dan fungsi kognitif dianalisis menggunakan uji *Chi-square*. Variabel penelitian dikategorikan berdasarkan penelitian sebelumnya (Tabel 1).

Tabel 1. Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1.	Tingkat keparahan OSA	Tingkat keparahan OSA dinilai dengan <i>apnoea-hypopnea index</i> (AHI) yaitu frekuensi apnea/hipopnea yang terjadi setiap jam selama tidur. ⁶	Rekam medis	Hasil pemantauan dengan polisomnografi	1. Ringan (AHI = 5-15) 2. Sedang (AHI = 15-30) 3. Berat (AHI >30) ⁶	Ordinal
2.	Fungsi Kognitif	Kemampuan mengenal atau mengetahui benda atau keadaan atau situasi yang dikaitkan dengan pengalaman, pembelajaran, dan kapasitas inteligensi seseorang ⁹	Kuesioner MoCA-Ina	Pengisian kuesioner MoCA-Ina oleh subjek yang dipandu peneliti	1. Terganggu (skor < 26) 2. Normal (skor ≥ 26) ¹⁰	Nominal

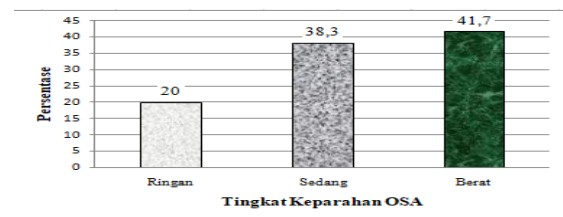
3. Hasil

Pada Tabel 2 dapat dilihat sebagian besar subjek berjenis kelamin laki-laki, rata-rata berusia 43 tahun dengan tingkat pendidikan SMA, dan bekerja sebagai pegawai swasta.

Tabel 2. Karakteristik Subjek Penelitian

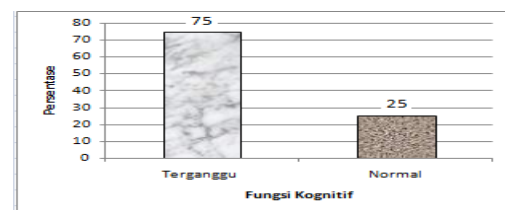
Variabel	Frekuensi	Persentase
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	40	66,7
Perempuan	20	33,3
Pendidikan		
SMA	39	65,0
Perguruan Tinggi	21	35,0
Pekerjaan		
Pegawai Negeri	14	23,3
Pegawai Swasta	24	40,0
Wiraswasta	11	18,3
Petani/Buruh	6	10,0
Lain-lain	5	8,3
Usia		
Rata-rata (SD)	43 (9) tahun	

Hasil penelitian ini menunjukkan sebagian besar (41,7%) subjek tergolong pasien OSA berat, diikuti OSA sedang dan OSA ringan (Gambar 1).



Gambar 1. Distribusi Tingkat Keparahan OSA

Hasil tes MoCA-Ina menunjukkan 45 dari 60 (75%) subjek mengalami fungsi kognitif terganggu (Gambar 2).



Gambar 2. Distribusi Fungsi Kognitif

Pada Tabel 3 dapat dilihat hasil uji *Chi-square* yang menunjukkan hubungan antara tingkat keparahan OSA dan fungsi kognitif ($p = 0,000$).

Tabel 3. Hubungan antara Tingkat Keparahan OSA dan Fungsi Kognitif

Tingkat Keparahan OSA	Fungsi Kognitif				Total		p
	Terganggu		Normal		N	%	
Berat	25	100	0	0	25	100	0,000
Sedang	20	87	3	13	23	100	
Ringan	0	0	12	100	12	100	

4. Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan sebagian besar subjek berjenis kelamin laki-laki. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang mendapatkan sebanyak 65% pasien OSA didominasi oleh laki-laki.¹² Hasil penelitian lainnya menunjukkan tingkat keparahan OSA pada laki-laki lebih tinggi daripada perempuan.¹³ Terdapat hipotesis yang menjelaskan adanya hubungan antara jenis kelamin dan OSA, yaitu efek hormonal yang

mempengaruhi muskulatur saluran napas atas, perbedaan distribusi jaringan adiposa, dan struktur faring.¹⁴ Distribusi jaringan adiposa antara laki-laki dan perempuan berbeda. Pada laki-laki, jaringan adiposa cenderung di badan dan tubuh bagian atas, termasuk lidah, *soft palate*, dan dinding lateral pharynx. Akumulasi adiposa di sekitar pharynx inilah yang meningkatkan tekanan ekstralumen sehingga pharynx cenderung kolaps. Sebaliknya pada perempuan, akumulasi

adiposa didapatkan di ekstremitas dan tubuh bagian bawah.¹⁵

Rata-rata usia subjek pada penelitian ini adalah 43 tahun. Hasil ini sejalan dengan hasil penelitian yang mendapatkan subjek dengan OSA berusia rata-rata lebih dari 40 tahun.¹² Penelitian lain menunjukkan pada umumnya pasien terdiagnosis OSA pertama kali berusia 50 tahun.¹⁶ Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa tingkat keparahan OSA baik pada laki-laki maupun perempuan bertambah sejalan dengan usia.¹³

Pada penelitian ini didapatkan hubungan antara tingkat keparahan OSA dan fungsi kognitif. Penelitian serupa di Malaysia menunjukkan ada perbedaan fungsi kognitif antara subjek dengan OSA berat dan subjek dengan OSA sedang. Pada penelitian tersebut digunakan *Mini Mental State Examination* yang mengukur lima ranah fungsi kognitif, yaitu orientasi, registrasi, atensi dan kalkulasi, mengingat kata dan kemampuan bahasa, serta visuospasial.¹⁷

Mekanisme terjadinya penurunan fungsi kognitif pada pasien OSA diawali dari hipoksia intermiten. Hipoksia intermiten meningkatkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat merusak sel otak secara langsung melalui modifikasi protein seluler, lipid, dan DNA.¹⁸ Selain itu, ROS secara tidak langsung mengganggu sinyal seluler dan pengaturan ekspresi gen. Asam lemak tidak jenuh paling rentan terhadap serangan radikal bebas. Tingginya kadar asam lemak tidak jenuh pada fosfolipid membran sel mengakibatkan membran sel menjadi sasaran utama radikal bebas. Akibatnya, terbentuk lipid peroksida dengan produk akhir pemecahannya berupa malondialdehid (MDA).¹⁹ Peningkatan stres oksidatif juga menyebabkan peningkatan molekul adhesi yang larut dan molekul oksigen reaktif lainnya yang menyebabkan kerusakan jaringan terutama jaringan otak.²⁰

Hipoksia intermiten dan meningkatnya ROS menyebabkan gangguan ekspresi mRNA endotelial *Nitric Oxide Synthase* (NOS) yang menyebabkan penurunan produksi nitrogen

oksida. Selain itu, hipoksia intermiten juga menyebabkan stres mitokondria yang menimbulkan agregasi leukosit serta aktivasi endotel, sehingga memicu vasokonstriksi yang juga berperan pada kerusakan endotel pembuluh darah serebral.²¹ Selanjutnya kerusakan mikrovaskuler serebral menyebabkan kerusakan sel otak sehingga terjadi penurunan fungsi kognitif.²²

Orang dengan OSA diketahui juga mengalami disfungsi endotel yang menyebabkan kerusakan *blood brain barrier* atau sawar otak. Selanjutnya, kerusakan sawar otak menyebabkan perubahan lingkungan mikro otak sehingga mempengaruhi plastisitas neuron dan neurogenesis, serta menimbulkan kerusakan neuron yang berakibat terjadinya gangguan fungsi kognitif.^{21, 23}

Selain itu, penurunan drastis oksigen di otak juga akan menyebabkan otak mengalami metabolisme anaerob sehingga ketersediaan ATP terbatas. Kondisi hipoksia tersebut menyebabkan kematian sejumlah neuron dalam hitungan menit karena otak sangat peka terhadap keadaan hipoksia.¹⁹

Sejumlah bagian otak pasien OSA mencakup korteks frontal dan parietal, lobus temporalis, anterior cingulate, hipokampus dan serebelum diketahui kehilangan *gray matter* berdasarkan pemeriksaan menggunakan *diffusion tensor imaging*.²⁴ Hasil penelitian tersebut didukung oleh penelitian lain yang menunjukkan bahwa sebelum diterapi diketahui ada penurunan volume *gray matter* di hipokampus kiri (*entorhinal cortex*), posterior kiri korteks parietal, dan superior kanan girus frontal pada pasien OSA. Setelah diterapi terjadi perbaikan memori, atensi, dan fungsi eksekutif yang sejalan dengan peningkatan volume *gray-matter* di hipokampus dan struktur frontal.²⁰

Pada penelitian ini didapatkan sebagian besar pasien menderita OSA berat. Hasil serupa didapatkan pasien OSA berat lebih banyak dibandingkan dengan OSA ringan maupun sedang.²⁵ Diduga hal tersebut disebabkan sebagian besar orang belum merasa terganggu dengan OSA sedang atau

OSA ringan, hingga tingkat keparahan OSA-nya menjadi berat barulah datang ke dokter.

Mengingat sebagian besar subjek penelitian ini bekerja, perlu diberikan edukasi agar subjek patuh mengikuti tatalaksana yang dianjurkan dokter. Hasil penelitian menunjukkan terapi menggunakan *continuous positive airway pressure* (CPAP) dapat memperbaiki disfungsi kognitif pada pasien OSA. Namun, tidak semua disfungsi kognitif pada pasien OSA bersifat *reversible* setelah terapi.⁷

Mendengkur merupakan gambaran klinis OSA dengan sensitivitas 80-90% dan spesifisitas kurang dari 50% untuk mendiagnosis OSA.² Oleh karenanya, tidak semua orang yang mendengkur menderita OSA. Hasil penelitian juga menunjukkan ada perbedaan hasil tes fungsi kognitif antara pasien OSA dan pasien yang hanya mendengkur (*simple snoring*) dalam ranah memori, atensi, *allertness*, dan *information processing*.²⁶ Berdasarkan hal tersebut diagnosis yang akurat dan tatalaksana yang tepat perlu dilakukan agar penurunan fungsi kognitif pada pasien dapat dicegah.

5. Kesimpulan

Hasil penelitian didapatkan 25 pasien OSA berat, 23 pasien OSA sedang, dan 12 pasien OSA ringan. Sebanyak 45 dari 60 pasien OSA diketahui mengalami fungsi kognitif terganggu. Tingkat keparahan OSA secara signifikan berhubungan dengan fungsi kognitif. Mengingat sebagian pasien tersebut bekerja, perlu diberikan edukasi agar pasien patuh melakukan tatalaksana yang dianjurkan oleh dokter, sehingga penurunan fungsi kognitif lebih lanjut dapat dicegah.

Daftar Pustaka

1. Mannarino MR, Di Filippo F, Pirro M. Obstructive sleep apnea syndrome. *Eur J Intern Med.* 2012;23:586-93.
2. Stansbury RC, Strollo PJ. Clinical manifestations of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7(9):E298-310.
3. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013;177:1006-14.
4. Gunawan PY, Haris S, Octaviana F. Prevalensi obstructive sleep apnea dengan kuesioner stop-bang dan risiko stroke pada populasi normal. *Neurona.* 2014;30(4):249-57.
5. Susanto AD, Yunus F, Antariksa B, Fitriani F, Luthfi A, Harlivasari AD. Prevalensi obstructive sleep apnea berdasarkan Kuesioner Berlin pada polisi lalu lintas di Jakarta Timur. *J Respir Indo.* 2016;36:67-72.
6. Thropy MJ, Broughton RJ, Cohn MA, Czeisler CA, Dement WC, Ferber R, et al. Obstructive sleep apnea syndrome. In: *International classification of sleep disorders*, editors. Diagnostic and coding manual. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2001, p.52-61.
7. Ferini-Strambi L., Baietto C, Di Gioia MR, Castaldi P, Castronovo C, Zucconi M, et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Research Bulletin* 2003;61:87-92.
8. Sforza E, Roche F. Sleep apnea syndrome and cognition. *Frontiers* 2012;3(87):1-7.
9. Wreksoatmodjo BR. Pengaruh aktivitas fisik terhadap fungsi kognitif lanjut usia di Jakarta. *CDK-236.* 2016;41(1):7-12.
10. Husein N, Lumempouw S, Ramli Y, Herqutanto. Uji Validitas dan realibilitas

- Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia (MoCA-Inda) untuk skirining gangguan fungsi kognitif. *Neurona* 2010;27(4):15-21.
11. Hollis AM, Duncanson H, Kapust LR, Xi PM, O'Connor MG. Validity of the Mini-Mental State Examination and the Montreal Cognitive Assessment in the prediction of driving test outcome. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:988-92.
 12. Setyaningrum SD. 2016. Hubungan Fungsi kognitif dengan riwayat obstructive sleep apnea syndrome pada pasien pasca stroke iskemik di RSUP Dr Kariadi. [Skripsi]. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
 13. Gabbay IE, Lavie P. Age- and gender-related characteristics of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2012;16:453-60.
 14. Lindberg E. Epidemiology of OSA. *Eur Respir Mon.* 2010;50:51-68.
 15. Wimms A, Woehrl H, Ketheeswaran S, Ramanan D, Armitstead J. Obstructive sleep apnea in women: specific issues and interventions. *BioMed Research International* 2016:1-9.
 16. Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J.* 2005;25:514-20.
 17. Yusop CYC, Mohamad I, Mohammad WMZW, Abdullah B. Cognitive function among obstructive sleep apnea patients in North East Malaysia. *J Natl Med Assoc.* 2017;109:215-20.
 18. Kim SJ, Lee JH, Lee DY, Jhoo JH, Woo JI. Neurocognitive dysfunction associated with sleep quality and sleep apnea in patients with mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19(4):374-81.
 19. Starkov AA, Chinopoulos C, Fiskum G. Mitochondrial calcium and oxidative stress as mediators of ischemic brain injury. *Cell Calcium* 2004;36:257-64.
 20. Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, Aloia MS, Marelli S, Falini A, et al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1419-26.
 21. Kerner NA, Roose SP. Obstructive sleep apnea is linked to depression and cognitive impairment: evidence and potential mechanisms. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016;24:496-508.
 22. Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *Journal Sleep Research* 2002;11(6):1-16.
 23. Lim DC, Pack AI. Obstructive sleep apnea and cognitive impairment: addressing the blood-brain barrier. *Sleep Medicine Reviews.* 2014;18(1):35-48.
 24. Macey PM. Is brain injury in obstructive sleep apnea reversible? *Sleep* 2012;35(1):9-10.
 25. Lee W, Swamy N, Kryger MH, Mokhlesi B. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population-based perspective. *Expert Rev Respir Med.* 2008;2(3):349-64.
 26. Arli B, Bilen S, Titiz AP, Ulusoy EK, Mungan S, Gurkas E, et al. 2015. Comparison of cognitive functions between obstructive sleep apnea syndrome and simple snoring patients: OSAS may be a modifiable risk factor for cognitive decline. *Applied Neuropsychology* 2015;22:282-6.

Pengetahuan dan Perilaku Kebersihan Wajah Terhadap Timbulnya Akne Vulgaris pada Pelajar SMP di Mempawah Hilir

Khairunnisa¹, Ambar Rialita², Mardhia³

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak

²Departemen Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak

³Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak

khairunysaaa@gmail.com

Received 6 Juli 2020; accepted 21 Desember 2020

Abstrak

Akne vulgaris adalah penyakit kulit obstruktif dan inflamatif kronik pada unit pilosebacea yang sering terjadi pada masa remaja. Faktor yang dapat mempengaruhi timbulnya akne vulgaris salah satu diantaranya, yaitu tingkat pengetahuan dan perilaku kebersihan wajah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan tingkat pengetahuan akne dan perilaku kebersihan wajah terhadap timbulnya akne vulgaris. Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional dengan pendekatan rancangan penelitian *cross-sectional*. Jumlah responden pada penelitian ini sebanyak 84 orang. Responden merupakan pelajar SMPN 2 Mempawah Hilir. Variabel pada penelitian ini adalah kondisi akne vulgaris, tingkat pengetahuan dan perilaku kebersihan wajah. Didapat dari hasil penelitian ini responden dengan akne vulgaris sebanyak 39,3%, responden dengan tingkat pengetahuan yang baik sebanyak 9,5%. Dan responden dengan perilaku kebersihan wajah yang baik sebanyak 4,8%. Hasil statistik antara timbulnya akne vulgaris dengan tingkat pengetahuan ($p=0,436$), dan perilaku kebersihan wajah ($p=0,000$). Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat hubungan antara perilaku kebersihan wajah terhadap timbulnya akne vulgaris pada pelajar SMPN 2 Mempawah Hilir

Kata Kunci: Akne vulgaris, tingkat pengetahuan, perilaku kebersihan wajah, pelajar

Abstract

Acne vulgaris is an obstructive skin disease and chronic inflammation in the pilosebaceous unit that often occurs in adolescence. Two of the factors that can affect acne vulgaris is the knowledge and behavior of facial hygiene. The aimed of this study was to know the relationship between knowledge and behaviour of facial hygiene with acne vulgaris. The method of this research used a observational analytical with approach design research cross-sectional. A total of 84 people were involved in this research. Respondents are student of SMPN 2 Mempawah Hilir. Variable on this research were acne vulgaris, knowledge and behaviour of facial hygiene. The result of this research are respondents who had acne vulgaris were 39,3%, respondents with good level of knowledge were 9,5% and respondents with proper behaviour on facial hygiene were 4,8%. The statistical test result between acne vulgaris with knowledge ($p=0,436$), dan behaviour of facial hygiene ($p=0,000$). This study concluded that there are relationship between behaviour of facial hygiene with acne vulgaris in students of SMP N 2 Mempawah Hilir

Keywords: *acne vulgaris, knowledge, facial hygiene, students*

1. Pendahuluan

Akne vulgaris atau jerawat adalah penyakit kulit obstruktif dan inflamatif kronik pada unit pilosebacea yang sering terjadi pada masa remaja.¹ Pada umumnya akne vulgaris dimulai pada usia 12-15 tahun dengan puncak tingkat keparahan pada 17-21 tahun.² Manifestasi klinis dapat berupa komedo, papul, pustul, nodul serta kista, dengan predileksi di wajah, leher, lengan atas, dada dan punggung.²

Global Burden of Disease memperkirakan prevalensi akne pada tahun 2016 sebesar 28,41% dari kasus penyakit kulit diseluruh dunia pada usia 10-24 tahun dari 39.319 kasus. Prevalensi akne vulgaris di kawasan Asia Tenggara sebesar 27,96%, sedangkan penderita akne vulgaris di Indonesia pada tahun 2010 sebesar 26,88%. Pada tahun 2016, kasus akne vulgaris di Indonesia mencapai 31,79% dari 43.322 kasus penyakit kulit di Indonesia. Hal ini menunjukkan ada kenaikan kasus akne vulgaris.³

Saat ini tingkat pengetahuan tentang akne vulgaris masih kurang dan sering keliru, serta masih banyak kesalahpahaman yang terjadi atas pengetahuan dan pengertiannya.⁴⁻⁵ Beberapa pengetahuan tentang akne adalah cara mencegah timbulnya akne, diet rendah lemak, menghindari faktor-faktor yang memicu timbulnya akne, dan cara mengatasi akne.⁶ Pada kegiatan sehari-hari, kulit wajah tidak terbebas dari minyak, kotoran atau debu, dan keringat yang menempel di wajah yang dapat menutup dan menyumbat pori, sehingga mempermudah terbentuknya akne, dan memperparah akne yang telah ada. Oleh karena itu menjaga kebersihan wajah menjadi salah satu jalan untuk membersihkan minyak, kotoran dan keringat yang menempel di wajah.⁷

Akne vulgaris sering muncul pada usia pubertas.⁸ Saat pubertas terdapat kenaikan dari hormon androgen yang dapat menyebabkan hiperplasia dan hipertrofi dari glandula sebacea, sehingga tidak heran jika angka kejadian jerawat paling tinggi pada usia remaja.⁹ Dari studi pendahuluan diketahui belum terdapat data mengenai tingkat pengetahuan mengenai

akne vulgaris di daerah Mempawah Hilir. Oleh karena itu penelitian ini dilakukan. Data hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi mengenai tingkat pengetahuan dan perilaku kebersihan wajah terhadap timbulnya akne vulgaris pada siswa SMP N 2 Mempawah Hilir, dan dapat menjadi masukan mengenai pentingnya kebersihan wajah agar dapat mengurangi kejadian akne vulgaris.

2. Metode

Desain penelitian merupakan analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian dilakukan di SMP N 2 Mempawah Hilir, Kalimantan Barat, pada Juli 2018 hingga Oktober 2019 dengan total responden sebanyak 84 orang yang diambil secara *proportional stratified random sampling*.

Kriteria inklusi subjek penelitian adalah siswa kelas VII-IX, dan usia 12-15 tahun. Kriteria eksklusi subjek penelitian adalah siswi yang mengalami iritasi akibat penggunaan kosmetik, siswa yang merokok siswa/siswi yang mengkonsumsi obat-obatan kortikosteroid jangka panjang dan sedang mengalami stress dengan skor DASS 42 >14. Seluruh responden telah menyetujui mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent* oleh orang tua

Instrumen dalam penelitian berupa data primer yaitu identitas responden, hasil pemeriksaan ada tidaknya akne vulgaris pada kulit wajah, hasil penilaian kuesioner pengetahuan responden tentang akne vulgaris, hasil penilaian kuesioner DASS 42, dan hasil penilaian kuesioner perilaku kebersihan wajah.

Penelitian telah lulus kaji etik oleh komite etik penelitian Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura (UNTAN) nomor 1441/UN 22.9/DL/2019.

3. Hasil

Jumlah responden penelitian sebanyak 84 siswa-siswi SMP N 2 Mempawah Hilir yang terbagi menjadi 26 siswa-siswi kelas VII, 28 siswa-siswi kelas VIII dan 30 siswa-siswi kelas IX. Responden dikelompokkan berdasarkan karakteristik usia, jenis kelamin, data mengenai kejadian akne, dan sumber informasi tentang akne yang didapat. Dari hasil penelitian, data usia responden mayoritas adalah usia 14 tahun sebanyak 27 orang (32,1%). Distribusi karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin adalah mayoritas laki-laki sebanyak 43 orang (51,2%), dan perempuan sebanyak 41 orang (48,8%). Distribusi berdasarkan sumber informasi mengenai akne vulgaris yang didapat adalah paling banyak berasal dari orang tua, saudara, teman dengan jumlah 48 orang (57,1%), dan paling sedikit dari sekolah, guru, buku sebanyak 8 orang (9,5%). Data secara lengkap karakteristik umum responden dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Umum Sampel Penelitian

Karakteristik	Jumlah (orang)	Persentase (%)
Usia (tahun)		
12	9	10,7
13	26	31,0
14	27	32,1
15	22	26,2
Total	84	100
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	43	51,2
Perempuan	41	48,8
Total	84	100
Sumber informasi		
Sekolah, guru, buku	8	9,5
Orang tua, saudara, teman	48	57,1
Majalah remaja, internet, TV	17	20,2
Tidak Tahu	11	13,1
Total	84	100,0

Data pada tabel 2 menjelaskan kelompok responden penelitian berdasarkan usia dan kejadian akne vulgaris terbesar adalah yang tidak menderita akne vulgaris sebanyak 19 orang (73,1%), sedangkan laki-laki diketahui paling banyak tidak menderita akne vulgaris yaitu 26 orang (60,5%).

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Siswa-siswi SMPN 2 Mempawah Hilir berdasarkan Usia dan Kejadian Akne

Karakteristik	Akne				Total	
	Ya		Tidak		n	%
	n	%	n	%		
Usia						
12	3	33,3	6	66,7	9	100
13	7	26,9	19	73,1	26	100
14	12	44,4	15	55,6	27	100
15	11	50,0	11	50,0	22	100
Total	33		51		84	
Jenis Kelamin						
Laki-Laki	17	39,5	26	60,5	43	100
Perempuan	16	39,0	25	61,0	41	100
Total	33		51		84	

Berdasarkan kejadian akne vulgaris didapatkan sebanyak 33 responden (39,3%) menderita akne vulgaris dan 51 responden (60,7%) tidak menderita akne vulgaris. Data distribusi kejadian akne vulgaris dapat dilihat pada tabel 3.

Dari total 33 responden yang menderita akne vulgaris didapatkan 10 responden (11,9%) menderita akne ringan, 16 responden (19,0%) menderita akne sedang, dan 7 responden (8,3%) menderita akne berat. Dari total 84 responden, 8 responden (9,5%) pengetahuan baik, 61 responden (72,6%) pengetahuan cukup, 15 responden (17,9%) pengetahuan kurang. Perilaku kebersihan pada responden paling banyak pada tingkat sedang yaitu 49 responden (58,3%). Data lengkap dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Distribusi Frekuensi Siswa-siswi SMPN 2 Mempawah Hilir berdasarkan Karakteristik Khusus Responden

Karakteristik	N	%
Kejadian Akne Vulgaris		
Ya	33	39,3
Tidak	51	60,7
Total	84	100
Derajat Keparahan		
Akne ringan	10	11,9
Akne sedang	16	19,0
Akne berat	7	8,3
Total	33	100
Tingkat Pengetahuan		
Baik	8	9,5
Cukup	61	72,6
Kurang	15	17,9
Total	84	100,0
Tingkat Perilaku Kebersihan Wajah		
Baik	4	4,8
Sedang	49	58,3
Kurang	31	36,9
Total	84	100,0

Analisis bivariat dilakukan untuk menilai hubungan antara tingkat pengetahuan tentang akne vulgaris dengan timbulnya akne vulgaris dan hubungan yang bermakna antara perilaku kebersihan wajah dengan timbulnya akne vulgaris. Berdasarkan Tabel 4, hasil uji *Chi square* tabel 2xK terdapat 2 sel (33,3%) yang mempunyai nilai *expected* kurang dari 5, maka dilakukan uji alternatif yaitu uji Kolmogorov-Smirnov. Hasil analisis data seperti terlihat pada Tabel 4 didapatkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara tingkat pengetahuan tentang akne vulgaris dengan timbulnya akne vulgaris (*p-value* 0,436) dan terdapat hubungan yang bermakna antara perilaku kebersihan wajah dengan timbulnya akne vulgaris (*p-value* 0,000).

Tabel 4. Hubungan antara Tingkat Pengetahuan dan Perilaku Kebersihan Wajah dengan Akne Vulgaris pada Siswa-siswi SMPN 2 Mempawah Hilir

Karakteristik	Akne		Total		<i>P-value</i>	
	Ya	Tidak	n	%		
	n	%	n	%		
Tingkat Pengetahuan						
Baik	5	62,5	3	37,5	8	100
Cukup	26	42,6	35	57,4	61	100
Kurang	2	13,3	13	86,7	15	100
Total	33	39,3	51	60,7	84	100
Tingkat Kebersihan Wajah						
Baik	1	25,0	3	75,0	4	100
Sedang	3	6,1	46	93,9	49	100
Kurang	29	93,5	2	6,4	31	100
Total	33		51		84	100

4. Pembahasan

Berdasarkan data penelitian (Tabel 1), responden paling banyak mendapatkan informasi tentang akne vulgaris dari orang tua, saudara ataupun teman yaitu, sebanyak 48 orang (57,1%) dan kedua paling banyak bersumber dari majalah remaja, internet, ataupun TV yaitu, 17 orang (20,2%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Pokharel pada siswa SMP di Nepal, dimana siswa paling banyak mendapatkan informasi tentang akne vulgaris berasal dari orang tua sebesar 63%, majalah dan televisi sebesar 20%, lain-lain sebesar 17%.¹⁰ Hal ini sesuai dengan pendapat Notoatmodjo bahwa terdapat faktor luar yang dapat mempengaruhi pengetahuan seseorang seperti lingkungan, sosial budaya, dan sumber informasi.¹¹

Pada Tabel 2 dapat dilihat usia mayoritas responden yang memiliki akne vulgaris adalah usia 14 tahun, yaitu 12 orang (44,4%). Hal ini bersesuaian dengan penelitian Meiching dimana sebagian besar responden berada pada usia 14 tahun.¹² Hasil ini juga bersesuaian dengan penelitian Adityan dimana prevalensi

puncak penderita akne vulgaris adalah sekitar usia 14 tahun.¹³ Pada kelompok usia inilah, individu menghasilkan dan melepaskan lebih banyak hormon androgen yang berpengaruh pada meningkatkan produksi sebum.¹

Berdasarkan karakteristik jenis kelamin responden yang menderita akne vulgaris adalah laki-laki sebanyak 17 orang. Hal ini bersesuaian dengan penelitian Uslu pada responden remaja di Ayudin, Turki, 63,6% dari 563 sampel menderita akne lebih banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan.¹⁴ Pada laki-laki gejala klinis akne vulgaris lebih berat, namun lebih cepat berkurang dibandingkan perempuan.¹⁵

Berdasarkan hasil yang didapatkan, kejadian akne vulgaris pada siswa-siswi SMPN 2 Mempawah Hilir tahun ajaran 2018-2019 yaitu sebesar 39,3 % dan yang tidak menderita akne vulgaris sebesar 60,7%. Pada penelitian ini responden yang menderita akne ringan sebesar 11,9%, akne sedang sebesar 19,0%, dan akne berat sebesar 8,3% seperti yang disebutkan pada Tabel 3. Hal ini bersesuaian dengan penelitian Dalgard yang menyatakan bahwa yang menderita akne vulgaris sebesar 13,5%, sedangkan yang tidak menderita akne vulgaris sebesar 86,5%.¹⁶ Hal ini dapat dikarenakan faktor-faktor seperti paparan polusi, *personal hygiene* dan hormon yang dapat menyebabkan rendahnya angka kejadian akne vulgaris.¹⁷

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tingkat pengetahuan yang paling banyak adalah responden dengan tingkat pengetahuan yang cukup sebesar 72,6%, diikuti dengan tingkat pengetahuan yang kurang sebesar 17,9%, dan tingkat pengetahuan yang baik sebesar 9,5%. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Gurrianisha, mengenai tingkat pengetahuan siswa SMAN 5 Medan tentang akne vulgaris dengan hasil sebanyak 86,7% responden dengan tingkat pengetahuan yang cukup, 11% responden dengan tingkat pengetahuan yang baik dan 2,2% lainnya memiliki tingkat pengetahuan yang buruk, seperti yang telah disebutkan pada tabel 3.¹⁸ Hal

ini dapat disebabkan faktor pengalaman dan sumber informasi yang didapat.¹⁹

Hasil yang didapatkan pada penelitian ini adalah paling banyak mahasiswi memiliki perilaku kebersihan wajah yang sedang yaitu sebanyak 58,3%, diikuti dengan perilaku kebersihan wajah yang kurang sebesar 36,9% dan perilaku kebersihan wajah yang baik sebesar 4,8% seperti yang telah disebutkan pada Tabel 3. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Hertanto yang menunjukkan bahwa frekuensi derajat kebersihan wajah terbanyak yaitu perilaku kebersihan wajah sedang, sebesar 70,97%, dimana didapatkan sampel paling banyak membersihkan wajah secara teratur dua kali sehari, dalam mencuci wajah menggunakan sabun sesuai dengan tipe akne vulgaris dan menggosok secara sirkuler, serta menggunakan pembersih wajah.¹⁹ Kebiasaan membersihkan wajah dapat dilakukan dengan cara mengusap wajah dengan kedua telapak tangan secara sirkuler selama 10 detik dan bilas dengan air hingga tertanggal semua kesan sabun pencuci wajah dengan demikian minyak yang berlebih akan berkurang dan sel kulit mati akan terangkat.²⁰

Berdasarkan hasil uji Kolmogorov-Smirnov menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara tingkat pengetahuan terhadap timbulnya akne vulgaris pada pelajar SMP N 2 Mempawah hilir dengan *p-value* sebesar 0,436, seperti yang telah disebutkan pada Tabel 4. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mentari pada siswa-siswi SMAN 1 Padang tahun ajaran 2015/2016 yaitu tidak terdapat hubungan bermakna antara tingkat pengetahuan dengan kejadian akne. Hasil penelitian yang tidak terdapat hubungan yang bermakna ini dapat dikarenakan faktor penyebab akne yang multifaktorial. Hal ini dapat dipengaruhi oleh sumber informasi yang didapat, pengalaman, dan lingkungan.²¹

Berdasarkan hasil uji Kolmogorov-Smirnov, terdapat hubungan antara perilaku kebersihan wajah terhadap timbulnya akne vulgaris dengan *p-value* sebesar 0,000 pada pelajar SMPN 2 Mempawah Hilir seperti yang telah disebutkan

pada Tabel 4. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Hertanto yang menunjukkan adanya hubungan antara kebersihan wajah dengan kejadian akne vulgaris dengan *p-value* sebesar 0,002 pada siswa SMA Negeri 3 Klaten. Hasil tersebut menunjukkan bahwa responden dengan perilaku kebersihan wajah yang sedang dan baik dapat mengurangi angka kejadian akne vulgaris.¹⁹ Membersihkan wajah adalah tindakan yang bertujuan untuk menghilangkan sel-sel kulit mati dan kelebihan minyak, keringat, kotoran dan sisa kosmetik yang ada di wajah. Oleh karena itu, kebersihan wajah menjadi salah satu cara untuk membersihkan minyak yang berlebih di wajah.⁶

5. Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara perilaku kebersihan wajah terhadap timbulnya akne vulgaris pada siswa-siswi SMPN 2 Mempawah Hilir. Hal ini menunjukkan bahwa kebersihan merupakan salah satu faktor penting pada kejadian akne vulgaris.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada SMP N 2 Mempawah Hilir serta staf FK UNTAN yang senantiasa mendukung penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM SJ. Acne vulgaris and acneiform eruption. In: Flitzpatrick TB, Eisen AZ, Wol K, Freedberg IM, Austen K, eds *Dermatology in general medicine*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
2. Adhi Djuanda dkk. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2011.
3. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Delavalle B, Margolis DJ, Marks R, Naldi L, Weinstock MA, Wulf SK, Michaud C, Murray CJL NM. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol*. 2013;
4. Darwish M, Al-Rubayya A. Knowledge, Beliefs, and Psychosocial Effect of Acne Vulgaris among Saudi Acne Patients. *J ISRN Dermatology*. 2013;
5. Kucharska A, Szmurło A, Beata S. Significance of diet in treated and untreated acne vulgaris. *Adv Dermatology Allergol Dermatologii i Alergol*. 2016;33(2):81.
6. Wasitaatmadja S. Acne: Clinical sign, classification and grading. In: Makalah National Symposium and workshop in cosmetic dermatology: Acne new concepts and challenges. Jakarta; 2010.
7. Sulastomo E. Kulit Cantik dan Sehat, Mengenal dan Merawat Kulit. Jakarta: PT. Kompas Media Nusantara; 2013. 3–62 p.
8. Knaggs HE, Wood EJ, Rizer RL et al. Acne and Its Therapy. 3rd ed. Webster GF, Rawlings A V, editors. New York: Informa Healthcare USA; 2007. 45 p.
9. Yuindartanto A. Akne Vulgaris. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2009.
10. Pokharel G, B H. Acne vulgaris : knowledge and attitude among Nepall school students. *Int J Nurs Res Pract*. 2014;1(1):2350–1324.
11. Notoatmodjo S. Promosi Kesehatan dan Ilmu Perilaku. Jakarta: Rineka Cipta; 2012.
12. Meiching. Hubungan Timbulnya Acne vulgaris Dengan Tingkat Kecemasan pada Remaja di SMP N 1 Likupang Timur. *e-Journal Keperawatan*. 2017;5(1).
13. Adityan B, Kumari R, Thappa D. Scoring System in Acne Vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;
14. Uslu G, Sendur N, Uslu M, Savk E, Karaman G, Eskin M. Acne: Prevalence, perceptions and effects on physiological health among adolescents in Aydin, Turkey. *JEADV*. 2008;22:462-469.
15. Klaus W, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D. Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
16. Florence D, Uwe G, Jan O, Espen B, Stuart

- H. Self-esteem and body satisfaction among late adolescents with acne: Results from a population survey. *J Am Acad Dermatology*. 2008;59(5):746–51.
17. Semedo D, Ladeiro F, Ruivo M, Al E. Adult acne: prevalence and portrayal in primary healthcare patients, in the greater Porto Area, Portugal. *Acta Med Port*. 2016;29(13):507.
 18. Gurrianisha R. Gambaran tingkat pengetahuan dan sikap siswa SMA Negeri 5 Medan terhadap jerawat tahun 2010. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara; 2010.
 19. Hertanto DCF. Hubungan antara kebersihan wajah dengan kejadian akne vulgaris pada siswa sma negeri 3 klaten. Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2014.
 20. Draelos ZD. The science behind skin care: Cleansers. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(1):8–14.
 21. Rusydi MD. Hubungan Tingkat Pengetahuan dan Sikap Dengan Kejadian Akne pada Siswa-Siswi SMAN 1 Padang. Universitas Andalas; 2016.

Aplikasi Topikal Ekstrak Daun Kesambi Meningkatkan Penyembuhan Luka Pada Mencit

Tias Pramesti Griana¹, Achmad Tri Sugiarto Kharisul Islam Fazri¹, Bambang Pardjianto¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana
Malik Ibrahim, Malang

Email : 1

Received 18 Juni 2020; accepted 23 Oktober 2020

Abstrak

Proses penyembuhan luka pada kulit akibat injuri terdiri dari 3 fase, fase inflamasi, fase proliferasi dan fase remodeling. *Schleichera oleosa* memiliki senyawa aktif yang mampu menghambat proses inflamasi. penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek aplikasi topikal ekstrak daun kesambi untuk penyembuhan luka pada mencit. 30 mencit jantan yang dieksisi kulit punggungnya, dibagi menjadi 5 kelompok, kontrol negatif (K-) yang tidak diberi apa-apa, kelompok perlakuan yang diberi salep ekstrak daun kesambi dengan konsentrasi 0% (P0), 5% (P1), 10% (P2) dan 15% (P3). Sebelum diaplikasikan, salep di evaluasi organoleptik, homogenitas, pH dan viskositasnya. Setelah diaplikasikan ke luka kulit pada mencit, diamati eritema yang terjadi di kulit yang sehat sekitar luka, adanya krusta dan granulasi pada hari ke-28. Pengukuran persentase konstiksi dan intensitas warna eritema dilakukan pada hari ke-1, ke-7, ke-14, ke-21 dan ke-28. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua sediaan salep memiliki bentuk fisik yang baik, pH sesuai untuk kulit, sedangkan berdasarkan SNI, hanya salep dengan ekstrak daun kesambi 15% yang memiliki viskositas baik. Aplikasi sediaan salep ekstrak daun kesambi tidak menimbulkan iritasi pada kulit mencit yang sehat, dan tidak ditemukan krusta atau granulasi pada luka. Persentase konstiksi luka yang tertinggi adalah pada kelompok P3, sedangkan instensitas warna eritema tidak memiliki perbedaan pada semua kelompok mencit.

Kata kunci: inflamasi, kesambi, penyembuhan luka, salep

Abstract

Topical Application of Kesambi Leaves Extracts Enhances Wound Healing in Mice. The wound healing process consists of 3 phases, inflammatory phase, proliferation phase and remodeling phase. *Schleichera oleosa* has active compounds that are able to inhibit the inflammatory process. The purpose of this research was to study the effects of topical application of the kesambi leaf extract for wound healing in mice. 30 male mice that were excised the skin of their back, divided into 5 groups, negative control (K-) groups were not given anything, treatment groups were given ointment which contains 0% (P0), 5% (P1), 10% (P2) and 15% (P3) concentration of the kesambi leaf extract. Before being applied, the ointment was evaluated organoleptically, homogeneity, acidity and viscosity. After being applied to the wound skin on mice, the healthy skin around the wound was observed for erythema, while the wound was observed for crusted and granulation on day 28th. The percentage of wound constriction and color intensity of erythema were performed on days 1st, 7th, 14th, 21st and 28th. The results showed that all ointments had good physical shape and suitable for the skin, but according to SNI, only the ointment which contains 15% concentration of kesambi leaf extract that had good viscosity. The application of ointments contains kesambi leaf extract were non-irritating to the healthy skin of mice. No crusted or granulation was found in the wound. The highest percentage of wound constriction was found in the P3 group, while there were not differences of the color intensity of erythema in all groups.

Keywords: *inflammation, kesambi, ointment, wound healing*

1. Pendahuluan

Kulit merupakan pelindung tubuh dari lingkungan eksternal, menghalangi invasi patogen, dan memelihara homeostasis tubuh¹. Pada luka kulit yang bersifat akut, setelah terjadi injuri, integritas kulit harus segera dipulihkan untuk mempertahankan fungsi fisiologisnya. Proses penyembuhan luka akibat injuri, melibatkan berbagai macam komponen, seperti sel mononuclear (MN) di sirkulasi perifer, sel kulit di area injuri, matriks ekstra seluler, sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan, dan molekul regulator lainnya. Proses penyembuhan luka pada kulit dibagi menjadi 3 tahapan, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi dan fase remodeling².

Fase inflamasi terjadi sejak detik pertama setelah injuri dan bertahan sampai 1 jam². Untuk mencegah banyaknya darah yang keluar, terjadi vasokonstriksi dan trombosit teraktivasi sehingga adhesi dan agregasi di lokasi injuri. Ketika agregasi trombosit berlangsung, faktor pembekuan dilepaskan, yang menghasilkan pengendapan bekuan fibrin di lokasi injuri. Gumpalan fibrin berfungsi sebagai matriks sementara, sehingga trombosit terperangkap dalam jaring fibrin. Selanjutnya enzim protease pembekuan darah menjadi aktif dan mempercepat kaskade pembekuan darah³.

Trombosit juga melepaskan faktor pertumbuhan, seperti PDGF, TGF- β , TGF- α , bFGF, IGF-1, dan VEGF. Neutrofil dan monosit direkrut oleh PDGF dan TGF- β dari pembuluh darah untuk memulai respons inflamasi³. Rekrutmen netrofil ke jaringan yang terluka terjadi pada 24 jam pertama dan menurun sampai minggu berikutnya. Infiltrasi progresif dari sel monosit-makrofag ke jaringan yang terluka dimulai pada hari kedua setelah injuri dan terus meningkat, mencapai maksimum pada fase proliferasi. Proses ini akan menurun pada dua minggu berikutnya. Sedangkan sel limfosit sirkulasi akan bermigrasi ke jaringan kulit di awal terjadinya injuri dan stabil pada hari ke empat bertahan 2 minggu sebelum menurun jumlahnya⁴.

Fase proliferasi ditandai dengan penggantian fibrin dengan matriks ekstraseluler jenis lain, yaitu serat kolagen, proteoglikan, dan fibronektin yang diproduksi oleh fibroblas. Fibroblast sendiri diaktifkan dan direkrut oleh PDGF^{3,4}. Sementara itu, sel endotel diaktifkan oleh VEGF, TGF- α dan bFGF untuk memulai angiogenesis³.

Fase remodeling di mulai pada minggu kedua setelah injuri dan berlangsung sampai 1 bulan⁴. Jaringan granulasi yang terbentuk mengalami pengurangan jumlah kapiler dan penurunan jumlah glikosaminoglikan dan air. Terjadi perubahan jenis, jumlah dan organisasi kolagen. Dimana awalnya, disintesis kolagen tipe III menjadi digantikan oleh kolagen tipe I. Perubahan ini akan menyebabkan penarikan permukaan luka sehingga menutup sempurna³. Jika proses penyembuhan luka pada kulit terganggu maka dapat menyebabkan luka kronis dan terbentuk jaringan parut.

Terlepas dari kemajuan produk perawatan luka, eksplorasi potensi tanaman obat untuk penyembuhan luka merupakan hal yang menjanjikan. *Schleichera oleosa* merupakan spesies tanaman obat, salah satu anggota famili dari Sapindaceae⁵. Tanaman ini ditemukan di daerah Asia Tenggara dan sepanjang selatan Himalaya di India. Tanaman ini sudah lama digunakan sebagai tanaman obat, di antaranya sebagai obat cacangan, jerawat, gatal, malaria, disentri, rematik, kerontokan rambut, ulkus, kanker, dan antibakteri⁶.

Schleichera oleosa telah diketahui mengandung senyawa fenolik yang terdiri dari *protocatechuic acid*, *p-hydroxy benzoic acid*, *vanillic acid*, *caffeic acid*, *syringic acid* and *p-coumaric acid*⁷ dan flavonoid yang merupakan salah satu senyawa golongan fenolik terbanyak⁸. Dari ekstrak kulit batang *Schleichera oleosa* telah berhasil di isolasi senyawa triterpenoids yang bernama *taraxerone* dan *tricadenic acid* A serta senyawa triterpenes seperti *lupeol*, *lupeol acetate*, *betulin* and *betulinic acid*⁹.

Senyawa fenolik mampu menghambat produksi mediator proinflamasi, menghasilkan

kapasitas antiinflamasi¹⁰. Flavonoid dapat menghambat faktor transkripsi yang penting untuk mengendalikan mediator yang terlibat dalam proses inflamasi¹¹. Senyawa triterpene mampu menghambat produksi TNF- α , produksi IL-6, ekspresi COX-2 dan menginduksi produksi IL-10 pada makrofag¹².

Pengobatan dalam bentuk topikal untuk luka pada kulit lebih disukai karena penggunaannya lebih mudah dan hasilnya lebih efektif. Senyawa aktif dengan konsentrasi yang kecil tetap efektif dihantarkan masuk ke jaringan kulit dalam bentuk topikal¹³. Pengembangan obat herbal dalam bentuk salep untuk penyembuhan luka kulit mulai banyak dilakukan. Sehingga, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek aplikasi topikal ekstrak daun kesambi untuk penyembuhan luka pada mencit.

2. Metode

2.1. Alat

Viskostester (VT-04E RION), *Rotary Evaporator*, *Freezedryer*, neraca analitik, kamera Nikon D3500 DSLR, PC dengan software Photoshop CC 2019, mortar dan pestle, *beaker glass*, spatula kaca, skalpel, pinset, kantung, botol minum dan tempat pakan mencit, *hotplate*, pH meter, *object glass*, penggaris.

2.2. Bahan

Simplisia daun kesambi didapat dari UPT Materia Medika kota Batu, etanol 95%, *lidocain*, *betadine* 10%, aquades, *vaseline album*, *adepts lanae*, *alpha tocopherol*, pakan BR-1, sekam.

2.3. Langkah kerja

2.3.1. Pembuatan ekstraksi

Ditimbang 1kg simplisia daun kesambi kemudian dimaserasi menggunakan pelarut etanol 95% sebanyak 3 liter. Proses maserasi dilakukan hingga maserat tidak berwarna (bening) yaitu dengan melakukan perendaman ulang (remaserasi) dan sesekali dilakukan homogenisasi dengan pengadukan. Filtrat yang

diperoleh dari proses remaserasi kemudian dipisahkan menggunakan Rotary Evaporator sampai diperoleh ekstrak pasta daun kesambi. Ekstrak kemudian dimasukkan kedalam Freezedryer selama 4 hari.

2.3.2. Pembuatan salep

Perbandingan yang digunakan untuk basis salep adalah *vaseline album* : *adepts lanae* : *alpha tocopherol* = 8 : 1 : 1. *Adepts lanae*

		Kelompok			
		P0	P1	P2	P3
Persentase ekstrak daun kesambi		0%	5%	10%	15%
Formulasi	Basis	50g	47,5g	40g	42,5g
	Ekstrak	0g	2,5g	5g	7,5g

dilebur menggunakan mortar dan pestle yang telah dipanaskan kemudian mencampurkan *vaseline album* dan *alpha tocopherol*. Diaduk ketiga bahan hingga homogen. Ditambahkan ekstrak etanol daun kesambi dan diaduk kembali hingga homogen. Pengelompokan sediaan salep berdasarkan persentase kandungan ekstrak daun kesambi dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Formulasi salep ekstrak daun kesambi

2.3.3. Evaluasi sediaan salep

Uji organoleptik dilakukan dengan melihat tampilan fisik sediaan dengan cara melakukan pengamatan terhadap bentuk, warna dan bau. Tampilan fisik salep yang baik harus memenuhi bentuk setengah padat, warna harus sesuai dengan spesifikasi pada saat pembuatan awal salep dan baunya tidak tengik.

Uji homogenitas dengan cara salep dioleskan pada *object glass*, dimana sediaan diambil 3 bagian yaitu atas, tengah dan bawah. Homogenitas ditunjukkan dengan tidak adanya butiran kasar pada sediaan salep.

Uji pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan pH meter yang dicelupkan ke dalam 0,5g salep yang telah diencerkan dengan 5ml aquadest. Nilai pH salep yang baik adalah 4,5-6,5 atau sesuai dengan nilai pH kulit manusia.

Uji viskositas dilakukan dengan menggunakan viskostester. Dimasukkan salep

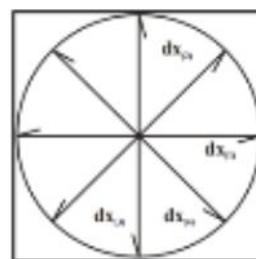
kedalam beaker glass, dimasukkan rotor viskostester didalam beaker glass, rotor diputar. Kemudian dibaca skala viskositas pada viskotester.

2.3.4. Perlakuan hewan coba

Penelitian ini sudah mendapatkan layak etik dengan Nomor : 013/KEPK-SM/X/2019. Digunakan 30 mencit jantan berusia 2-3 bulan, berat antara 21-25g. Sebelum perlakuan mencit diaklimatisasi dilaboratorium selama 1 minggu, diberi makan dan minum *ad libitum*. Berat badan mencit ditimbang setiap hari. Perlakuan diseksi kulit pada mencit dengan cara mencit di cukur di daerah punggung, diinjeksi lidokain dengan dosis 0.1cc/100gBB secara subkutan, dieksisi kulit punggung seluas $\pm 2\text{cm}^2$ menggunakan scapel, kemudian dilakukan disinfeksi luka menggunakan betadine 10%. Mencit dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (K-) yang tidak diberi apa-apa, kelompok P0 yang diberi salep ekstrak kesambi 0%, P1 yang diberi salep ekstrak kesambi 5%, P2 yang diberi salep ekstrak kesambi 10% dan P3 yang diberi salep ekstrak kesambi 15%. Salep kesambi di aplikasikan ke luka pada kulit 2x sehari setiap hari. Pengamatan makros dilakukan untuk melihat eritema dikulit yang sehat akibat penggunaan salep ekstrak daun kesambi, pembentukan krusta dan granulasi. Laju kecepatan penyembuhan luka di ukur dengan persentase kontraksi luka dan intensitas warna merah yang menunjukkan adanya eritema.

2.3.5. Pengukuran persentase kontraksi luka

Diameter luka diukur setiap dari sejak ke-1 hingga hari ke-28. Pengukuran diameter (D) dilakukan dari 4 arah titik yang berbeda dengan metode Morton¹⁴ (arah pengukuran dapat dilihat pada **Gambar 1**).



Gambar 1. Pengukuran diameter luka¹⁴

Hasil pengukuran 4 arah diameter dirata-rata. Hasil rata-rata diameter digunakan untuk menghitung luas luka dengan rumus :

$$\text{Luas luka (L)} = \frac{D^2 \times 3,14}{4}$$

Persentase penutupan luka dihitung dengan rumus :

$$\%wh = \frac{L1 - Ln}{L1} \times 100\%$$

Keterangan:

%wh = Persentase penutupan luka (*wound healing*)

L1 = Luas luka eksisi hari pertama

Ln = Luas luka eksisi hari ke-n

2.3.6. Pengukuran intensitas warna merah (eritema) pada permukaan luka

Eritema diukur dengan mengukur intensitas warna luka eksisi dari foto luka pada mencit yang diambil dengan kamera Nikon D3500 DSLR. Hasil foto kemudian diukur intensitas warna merahnya dengan software Photoshop CC 2019. Setelah software dibuka, klik *open* pada menu bar, lalu pilih foto yang akan diolah. Klik menu *Elips Mask Tool*, lalu blok area yang akan dilihat intensitas warnanya, klik *Image* pada menu bar dan pilih *Convert to* kemudian klik *RGB color (8-bit)*. Klik menu *Windows* dan pilih menu *Histogram*. Data *Histogram* akan keluar dan didapatkan data berupa *Mean* dari intensitas warna pada foto.

2.3.7. Analisa data

Hasil data pengukuran persentase kontraksi luka dan intensitas warna merah (eritema) luka pada hari ke-1, ke-7, ke-14, ke-21 dan ke-28 di analisa dengan SPSS 25. Dilakukan uji normalitas dan homogenitas. Dilanjutkan dengan uji beda, dimana uji ANOVA (*Analysis of variences*) digunakan untuk data bersifat parametris yang dilanjutkan uji Post Hoc dengan Tukey. Sedangkan data yang bersifat nonparametris diuji dengan Kruskal Wallis dan dilanjutkan uji Post Hoc dengan Mann Withney U.

3. Hasil

3.1. Evaluasi sediaan salep

Hasil uji organoleptik (dapat dilihat pada **Tabel 2**), menunjukkan warna salep seperti warna spesifik basis dan ekstrak yang belum dicampur dan yang bernau khas adalah salep yang mengandung ekstrak. Bentuk semua sediaan salep berupa semisolid dan homogen dengan pH antaran 5,2 sampai 6,28. Viskositas sediaan salep tampak paling besar pada salep P2, sedangkan viskositas yang paling kecil pada salep P3 .

Tabel 2. Hasil evaluasi sediaan salep

Jenis Uji	Kelompok Salep					
	P0	P1	P2	P3		
Organoleptik	Warna	Putih Keku ningan	Hijau Tua	Hijau Tua	Hijau Tua	
	Bentuk	Semi solid	Semi solid	Semi solid	Semi solid	
	Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	
Homogenitas	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen		
Gambaran makros	Hari ke 28					
		K-	P0	P1	P2	P3
	Eritema di kulit sehat sekitar luka	-	-	-	-	-
	Krusta	+	-	-	-	-
	Granulasi	tde	+	+	+	+
	pH	6,09	5,83	5,2	6,28	
Viskositas	49.800 cPa's	50.700 cPa's	54.800 cPa's	32.700 cPa's		

3.2. Gambaran makros luka mencit dan intensitas warna merah (eritema) pada luka

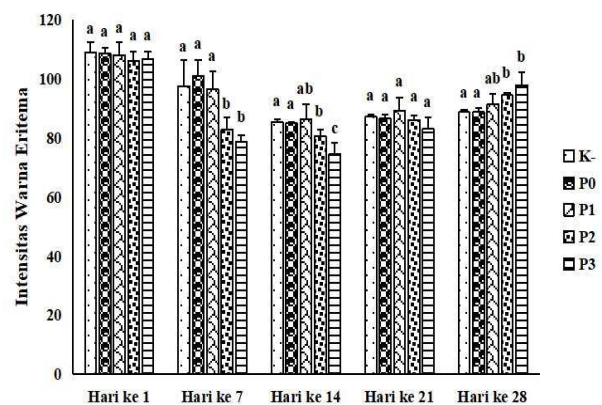
Hasil dari pengamatan makros luka eksisi pada mencit di hari ke-28 (dapat dilihat pada **Tabel 3**) menunjukkan tidak terjadi eritema pada kulit sehat disekitar luka. Granulasi didapatkan pada semua kelompok perlakuan.

Tabel 3. Gambaran makros luka mencit hari ke-28

Keterangan : - (tidak ditemukan), + (ditemukan), tde (tidak dapat dievaluasi)

Hanya kelompok K- yang timbul krusta, sedangkan jaringan granulasi tidak dapat dievaluasi.

Hasil analisa data rata-rata intensitas warna eritema (pada **Gambar 2**) hari ke-1 tidak ada perbedaan signifikan diantara semua kelompok. Sedangkan pada hari ke-7 nilai rata-rata intensitas warna eritema menurun dibandingkan pada hari ke-1, tetapi penurunan warna yang signifikan hanya pada kelompok P2 dan P3. Pada hari ke-14, rata-rata intensitas warna eritema menurun kembali dengan penurunan signifikan pada kelompok P2 dan P3 dibandingkan dengan kelompok K- dan P0. Tetapi pada hari ke-21 tidak didapatkan penurunan intensitas warna eritema dibandingkan dengan hari ke-14 dan seluruh kelompok tidak ada perbedaan signifikan. Pada hari ke-28, terjadi peningkatan rata-rata intensitas warna dimana kelompok P2 dan P3 signifikan berbeda dibandingkan dengan kelompok K- dan P0.

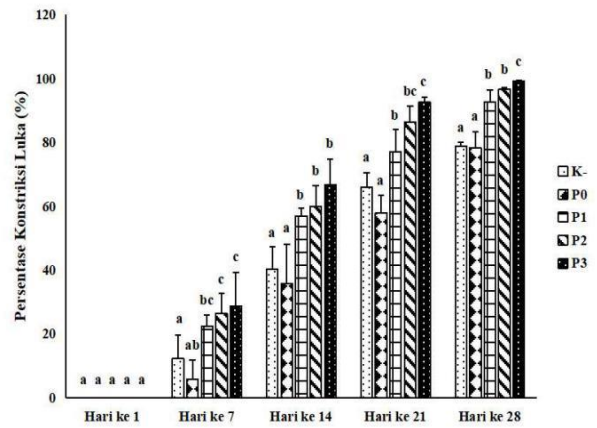


Gambar 2. Intensitas warna eritema

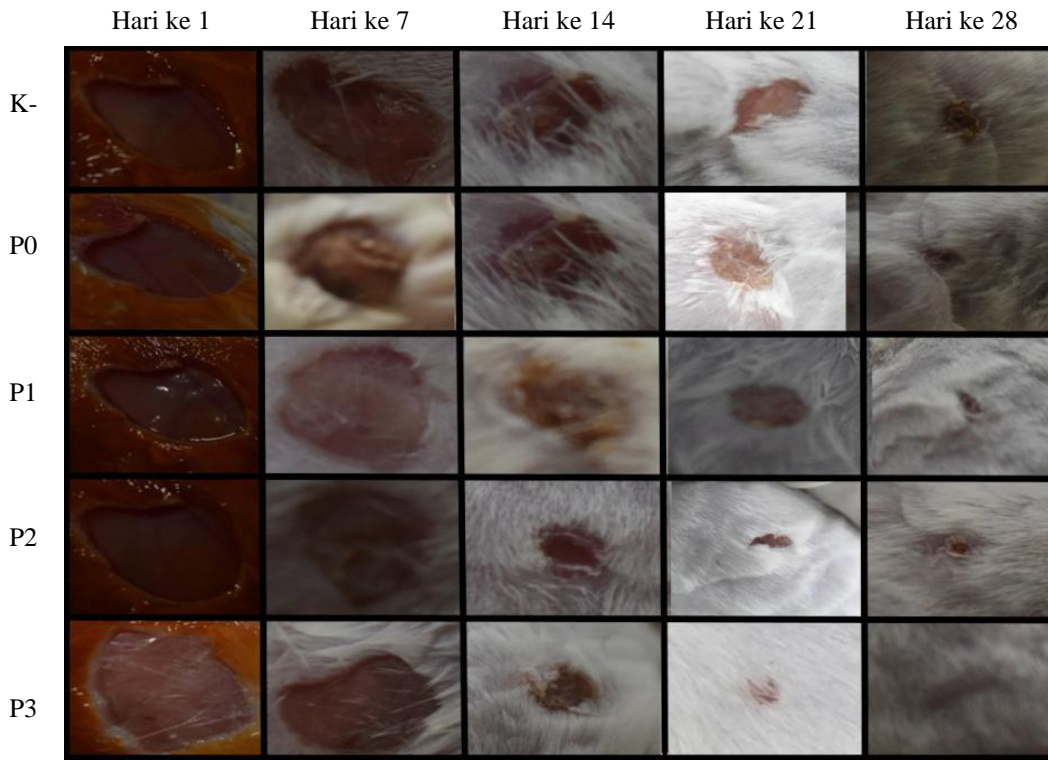
3.3. Persentase konstiksi luka

Pada hari ke-1 belum ada konstiksi dari luka di semua kelompok. Sedangkan pada hari ke-7 sudah terjadi konstiksi luka dimana kelompok yang diberi salep dengan konsentrasi ekstrak daun kesambi 10% (P2) dan 15% (P3) menunjukkan adanya peningkatan konstiksi luka yang signifikan berbeda dibandingkan dengan kelompok lainnya (**Gambar 3**).

Pada hari ke-14, ketiga konsentrasi ekstrak daun kesambi menunjukkan peningkatan konstiksi luka yang jauh berbeda dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (K-) dan salep dengan konsentrasi ekstrak daun kesambi



Gambar 3. Persentase konstiksi luka (%)



Gambar 4. Foto luka eksisi pada kulit mencit

0% (P0). Sedangkan pada hari ke-21 dan hari ke-28 tampak peningkatan konstiksi luka yang signifikan terjadi pada kelompok P1, P2 dan P3 dibandingkan dengan kelompok K- dan P0.

4. Pembahasan

4.1. Evaluasi sediaan salep

Warna hijau tua salep pada kelompok yang mengandung ekstrak disebabkan oleh kandungan ekstrak daun kesambi yang memang awalnya berwarna hijau tua. Sedangkan bau khas yang muncul berasal dari bau ekstrak. Salep yang baik tidak berbau tengik dan harus bersifat semisolid agar memiliki kemampuan perlekatan yang lebih lama. Tekstur salep harus homogen sehingga setiap partikel ekstrak larut dan terdispersi sama pada basis salep¹⁵.

Berdasarkan SNI sediaan salep harus memenuhi kriteria homogen, pH 4,5-8, dan viskositas 2000-50.000¹⁶. Seluruh salep yang digunakan dalam penelitian ini bersifat homogen dan memiliki pH antara 5,2 sampai 6,28, sehingga sesuai SNI dan dapat di aplikasikan pada kulit. Hasil pengukuran viskositas salep ekstrak daun kesambi yang sesuai SNI hanya pada sediaan salep P3, dimana konsentrasi ekstrak daun kesambi sebanyak 15%.

Dari hasil evaluasi sediaan salep ekstrak daun kesambi yang memenuhi kriteria SNI dan aman diaplikasikan pada kulit adalah sediaan salep ekstrak daun kesambi 15%. Namun evaluasi sediaan salep dengan hasil yang baik belum dapat menentukan hasil efektivitas kerja salep dalam penyembuhan luka. Sehingga evaluasi sediaan salep dilanjutkan dengan uji efektivitas salep ekstrak kesambi untuk penyembuhan luka.

4.2. Gambaran makros luka kulit mencit dan intensitas warna merah (eritema) pada luka

Iritasi kulit yang berbentuk ruam merupakan perubahan warna kulit menjadi kemerahan dan sering disertai reaksi radang. Iritasi lokal pada area kulit yang sehat dapat disebabkan karena adanya suatu zat yang menempel pada kulit, misalkan sabun, zat kimia ataupun obat topikal yang dioleskan pada kulit. Respon iritasi pada kulit terhadap terapi obat topikal sangat umum dijumpai. Semua obat dapat menyebabkan respon iritasi pada

kulit, meskipun biasanya ringan, namun, beberapa reaksi kulit dapat menimbulkan efek samping yang berat. Respon iritasi pada kulit tergantung dosis dan iritasi pada umumnya segera mereda setelah obat yang menyebabkan reaksi dihentikan¹⁷. Hasil pengamatan secara makros, tidak ditemukan adanya eritema pada kulit normal disekitar luka pada semua kelompok mencit. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan salep ekstrak daun kesambi dengan konsentrasi yang berbeda tidak menimbulkan iritasi pada kulit normal dan aman digunakan dalam bentuk topikal.

Jaringan granulasi adalah jaringan ikat kemerahan yang terbentuk pada permukaan luka dalam proses penyembuhan. Jaringan granulasi yang terbentuk di atas luka menunjukkan bahwa tubuh sehat dan bekerja untuk membentuk lapisan baru kulit di atas bagian yang robek selama cedera¹⁸. Struktur jaringan granulasi terdiri dari matriks ekstraseluler yang dihasilkan oleh sel fibroblast. Matriks ekstraseluler kolagen tipe III yang awalnya dibentuk, digantikan oleh kolagen tipe I kolagen. Sel leukosit juga ditemukan dalam jaringan granulasi, yang bekerja untuk menyingkirkan debris dan melindungi tubuh dari patogen¹⁹. Jaringan granulasi mendapat warna merah dari pembuluh darah yang baru dibentuk untuk memberikan nutrisi ke jaringan¹⁸. Namun jika jaringan granulasi tumbuh berlebihan di atas luka, akan menghambat proses penyembuhan atau jika luka membaik akan terbentuk keloid (jaringan skar)¹⁹.

Pada hari ke 28 pengamatan, kelompok mencit yang diberi salep menunjukkan adanya pertumbuhan jaringan granulasi dan luka menyembuh. Sedangkan pada kelompok kontrol negatif yang tidak diterapi apa-apa, ditemukan adanya krusta sehingga jaringan granulasi yang tumbuh tidak dapat di evaluasi.

Pembentukan krusta merupakan bagian dari proses penyembuhan luka normal. Ketika injuri terjadi, tahap pertama penyembuhan luka ditujukan untuk mencegah hilangnya darah melalui pembentukan gumpalan darah. Ketika kulit kembali tumbuh di atas luka, gumpalan

darah di tempat cedera berubah menjadi keras dan akhirnya akan terdorong keluar. Saat jaringan baru tumbuh sempurna, krusta akan terlepas dengan sendirinya²⁰. Tetapi krusta dapat terinfeksi jika mikroba patogen masuk ke luka yang berada dibawah lapisan krusta. Hal ini terjadi karena kondisi luka pada kulit tidak steril sehingga bakteri (*Staphylococcus* sp. dan *Streptococcus* sp.) yang berada di kulit dapat menginfeksi luka²¹.

Pembuatan salep ekstrak daun kesambi menggunakan basis yang terdiri dari *vaseline album* : *adepts lanae* : *alpha tocopherol*. Basis salep yang digunakan memiliki efek yang mendukung pada penyembuhan luka.

Adepts lanae yang dikenal juga sebagai *anhydrous lanolin*, merupakan emolien yang membantu menghidrasi kulit kering. *Adepts lanae* dapat mengurangi kehilangan air melalui kulit 20-30% sehingga kulit menjadi lembab²². Laserasi, lecet dan luka bakar sembuh lebih cepat dan dengan lebih sedikit jaringan parut ketika kelembaban kulit dipertahankan. Gangguan pada integritas kulit akan mengakibatkan gangguan keseimbangan air pada jaringan kulit. Pemeliharaan kelembaban pada jaringan yang luka akan mempercepat angiogenesis dan pertumbuhan sel. Lingkungan yang lembab merangsang aktivitas sel untuk memperbaiki jaringan yang terluka dan menghilangkan debris. Pertumbuhan kulit baru lebih cepat dan lebih efisien dalam lingkungan yang lembab bila dibandingkan kering dan membentuk krusta. Pertumbuhan sel akan lebih lambat saat terbentuk krusta yang kering. Jika krusta terbuka, akan menyebabkan trauma dan tempat bakteri berkembangbiak²³.

Telah diketahui bahwa *alpha tocopherol* berperan dalam melindungi kerusakan yang disebabkan efek radiasi pada pasien *squamous cell carcinoma* melalui peningkatan enzim antioksidan dan penurunan enzim pro-oksidan²⁴. Pemberian *alpha tocopherol* pada tikus yang di induksi siklofosamid, menunjukkan peningkatan enzim *glutathione peroksidase* (GSH-PX)²⁵. *Alpha tocopherol* mampu menghambat pembentukan radikal bebas dan

proliferasi sel melalui jalur *Protein kinase C* (PKC)²⁶.

Pembentukan jaringan granulasi memberikan warna merah pada permukaan luka karena adanya proses pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis). Sehingga warna merah (eritema) pada permukaan luka dapat di ukur intensitasnya. Pada hari pertama tampak merata intensitas warna merah pada semua kelompok perlakuan tidak ada perbedaan dengan nilai rerata intensitas warna yang tinggi. Hal ini dimungkinkan karena terjadinya perdarahan akibat eksisi dan terjadinya respon inflamasi pada jaringan luka²⁷.

Nilai rerata intensitas warna merah pada semua kelompok menurun secara bertahap pada hari ke-7 dan ke-14, dengan nilai terendah adalah kelompok yang diberi salep ekstrak daun kesambi 10% dan 15%. Pada hari ke-21 tidak terjadi penurunan nilai rerata intensitas warna merah di permukaan luka, sehingga tidak ada perbedaan signifikan pada semua kelompok perlakuan. Sesuai tahapan penyembuhan jaringan luka, antara hari ke-4 sampai ke-21 merupakan fase proliferasi dimana terbentuk jaringan granulasi dan konstiksi pada permukaan luka²⁷. Pada fase proliferasi, selain angiogenesis, terjadi deposisi kolagen sehingga mengurangi nilai rerata intensitas warna merah pada permukaan luka¹⁹. Disamping itu, proses penutupan luka menyebabkan luas area eritema menurun sehingga menurunkan rerata intensitas warna merah. Pemberian salep ekstrak daun kesambi 10% dan 15% tampaknya membantu mempercepat proses penyembuhan luka, sedangkan kemampuan penyembuhan luka pada kelompok yang diberi salep ekstrak daun kesambi 5% tidak berbeda signifikan dibandingkan dengan kelompok yang diberikan salep ekstrak daun kesambi 0% dan kelompok yang tidak diberikan apa-apa. Sampai hari ke-28 terjadi sedikit peningkatan rerata intensitas warna merah pada permukaan luka dibandingkan hari ke-21.

4.3. Persentase konstiksi luka

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian salep ekstrak daun kesambi baik

5%, 10% maupun 15% secara signifikan membantu mempercepat konstiksi luka dibandingkan dengan kelompok yang diberikan salep ekstrak daun kesambi 0% dan kelompok yang tidak diberikan apa-apa. Semakin tinggi konsentrasi ekstrak yang diberikan, semakin besar persentase konstiksi luka. Sampai hari ke-28, pemberian salep ekstrak daun kesambi 15% membantu penutupan luka hampir 100%.

Soundararajan & Sivakkumar (2017) melaporkan bahwa ekstrak daun kesambi mengandung senyawa golongan fenol dan flavonoid, dimana quersetin merupakan senyawa golongan flavonoid yang ditemukan dalam jumlah besar²⁸. Baik senyawa golongan fenol maupun flavonoid memiliki potensi untuk membantu penyembuhan luka pada kulit.

Penelitian yang telah dilakukan oleh Agar, *et. al.* (2015) menunjukkan senyawa fenol, yang banyak terkandung didalam tanaman *Achillea L.*, mampu menstimuli proliferasi, migrasi dan sintesis kolagen dari sel fibroblast NIH-3T3 yang akan membantu proses penyembuhan luka²⁹. Pemberian quersetin, yang merupakan salah satu senyawa golongan flavonoid, pada tikus model tukak lambung dan model luka pada kulit, dapat mempercepat penutupan luka, mengurangi infiltrasi sel imun dan produksi sitokin proinflamasi^{30,31}. Pemberian quersetin menghambat pensinyalan jalur MAPK tetapi tidak mengaktifkan jalur NFκB³¹.

5. Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua sediaan salep memiliki bentuk fisik yang baik, pH sesuai untuk kulit, sedangkan berdasarkan SNI, hanya salep dengan ekstrak daun kesambi 15% yang memiliki viskositas baik. Aplikasi sediaan salep ekstrak daun kesambi tidak menimbulkan iritasi pada kulit mencit yang sehat, dan tidak ditemukan krusta atau granulasi pada luka. Persentase konstiksi luka yang tertinggi adalah pada kelompok P3, sedangkan instensitas warna eritema tidak memiliki perbedaan pada semua kelompok mencit.

Daftar Pustaka

1. Nejati, R., Kovacic, D., & Slominski, A. Neuro-immune-endocrine functions of the skin: an overview. *Expert Rev Dermatol.*; 2013 [cited 2020 June 7];8(6):581–583. Available from : <https://www.doi.org/10.1586/17469872.2013.856690>
2. Cañedo-Dorantes , L., & Cañedo-Ayala, M. Skin Acute Wound Healing: A Comprehensive Review. *International Journal of Inflammation*; 2019 [cited 2020 June 7]:1-15. Available from : <https://www.doi.org/10.1155/2019/3706315>
3. Schultz, G., Chin, G., & Moldawer, L. Wound Repair in the Context of Extracellular Matrix. In R. Fitridge , & M. Thompson (Eds.), *Mechanism of Vascular Diseases*. Adelaide: Barr Smith Press. 2011 [cited 2020 June 7]:423-445. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534261/>
4. Pasparakis , M., Haase , I., & Nestle, F. Mechanisms Regulating Skin Immunity and Inflammation. *Nat Rev Immuno*; 2014 [cited 2020 june 7];14(5):289-301. Available from : <https://www.doi.org/10.1038/nri3646>
5. Suita, E. Kesambi (*Schleichera oleosa* MERR). Bogor, Jawa Barat, Indonesia: Balai Penelitian Teknologi Perbenihan Tanaman Hutan. 2012 [cited 2020 June 7]. Available from : https://www.fordamof.org/files/Kesambi_-_Seri_Teknologi_Perbenihan_Tanaman_Hutan.pdf
6. Goswami, S., Singh, R. P., & Gilhotra, R. The effect of isolated quercetin of the leaf extract of *Schleichera oleosa* (lour) oken on *Ascaridia galli*. *International Journal of Pharmaceutical Research*; 2020 [cited 2020 June 7];12(2):544-554.11p. Available from : <https://www.doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.02.0071>

7. Kubola , J., Siriamornpun , S., & Meeso , N. Phytochemicals, vitamin C and sugar content of Thai wild fruits. *Food Chem*; 2011 [cited 2020 June 7]; 126(3):972–81. Available from : <https://www.doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.11.104>
8. Pettit, G., Numata , A., Cragg , G., Herald , D., & Takada , T. Isolation and structures of schleicheraastatins 1-7 and schleicheols 1 and 2 from the teak forest medicinal tree *Schleichera oleosa*. *J Nat Prod*; 2000 [cited 2020 June 7];63(1):72–8. Available from : <https://www.doi.org/10.1021/np990346r>
9. Ghosh , P., Chakraborty , P., Mandal, A., Rasul , M., Chakraborty, Madhumita, & Saha , A. Triterpenoids from *Schleichera oleosa* of Darjeeling Foothills and Their Antimicrobial Activity. *Indian J Pharm Sci*; 2011 [cited 2020 June 7];73(2):231–3. Available from : [HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3267311/"](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3267311/)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3267311/>
10. Ambriz-Pérez, D., Leyva-López, N., Gutierrez-Grijalva , E., & Heredia, B. Phenolic compounds: Natural alternative in inflammation treatment. A Review. *Cogent Food & Agriculture*; 2016 [cited 2020 June 7];2(1131412):1-14. Available from : [HYPERLINK "https://doi.org/10.1080/23311932.2015.1131412"](https://doi.org/10.1080/23311932.2015.1131412) \t ["https://www.cogentoa.com/article/10.1080/1131412"](https://www.cogentoa.com/article/10.1080/1131412)
<https://www.doi.org/10.1080/23311932.2015.1131412>
11. Malekia, S., Crespob, J., & Cabanillas, B. Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chemistry*; 2019 [cited 2020 June 7];299:125124. Available from : [HYPERLINK "https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125124"](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125124) \o "Persistent link using digital object identifier" \t ["https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924646019300000"](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924646019300000)
12. Almeida, P., Boleti, A., Rüdiger, A., Lourenço, G., Junior, V., & Lima, E. Anti-Inflammatory Activity of Triterpenes Isolated from *Protium paniculatum* Oil-Resins. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*; 2015 [cited 2020 June 7]:1-10. Available from : [HYPERLINK "https://www.doi.org/10.1155/2015/293768"](https://www.doi.org/10.1155/2015/293768) \t ["https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4806667/_blank"](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4806667/_blank)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4806667/_blank
[10.1155/2015/293768](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4806667/_blank)
13. Sharadha, M., Gowda, D., Vishal, G., & Akhila, A. An over view on topical drug delivery system–Updated review. *Int.J.Res.Pharm.Sci.*; 2020 [cited 2020 June 7];11(1):368-385. Available from : <https://www.doi.org/10.26452/ijrps.v11i1.1831>
14. Morton , J., & Malone , M. Evaluation of vulneray activity by an open wound procedure in rats. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*; 1972 [cited 2020 June 7];196(1):117-126. Available from : [HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5059357/"](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5059357/)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5059357/>
15. Murtini, G. *Farmasetika Dasar*. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI. 2016 [cited 2020 June 7]:76-93. Available from : [HYPERLINK "http://bppsdmk.kemkes.go.id/pusdiksdmk/wp-content/uploads/2017/08/Farmestika-Komprehensif.pdf"](http://bppsdmk.kemkes.go.id/pusdiksdmk/wp-content/uploads/2017/08/Farmestika-Komprehensif.pdf)
<http://bppsdmk.kemkes.go.id/pusdiksdmk/wp-content/uploads/2017/08/Farmestika-Komprehensif.pdf>
16. Dewan Standardisasi Nasional. SNI 16-4399-1996 Sediaan tabir surya. 1996 [cited 2020 June 7] Available from : https://kupdf.net/queue/sni-2016-4399-1996-tabir-surya_5af65742e2b6f52b79ea82cc_pdf?queue_id=-

- 1&x=1591161105&z=MTU4LjE0MC4xNjMuMzc=
17. Ely, J., & Stone, M. The Generalized Rash: Part I. Differential Diagnosis. *American Family Physician*; 2010 [cited 2020 June 16];81(6):726-734. Available from : [HYPERLINK "https://www.aafp.org/afp/2010/0315/p726.html"](https://www.aafp.org/afp/2010/0315/p726.html)
<https://www.aafp.org/afp/2010/0315/p726.html>
 18. Brown, A. An overview of managing hypergranulation in wounds. *JNC*; 2019 [cited 2020 June 17];33(3):42-44. Available from : <https://www.jcn.co.uk/files/downloads/articles/9-hypergranulation.pdf>
 19. Gonzalez, A., Andrade, Z., Costa, T., & Medrado, A. Wound healing - A literature review. *An Bras Dermatol.*; 2016 [cited 2020 June 17];91(5):614-20. Available from : <https://www.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164741>
 20. Bianchi, J. Protecting The Integrity of The Periwound Skin. *Wounds Essentials*; 2012 [cited 2020 June 17];1:58-64. Available from : https://www.woundsinternational.com/uploads/resources/content_10452.pdf
 21. Healy, B., & Freedman, A. ABC of wound healing Infections. *BMJ*; 2006 [cited 2020 June 17];332:838-841. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1432149/pdf/bmj33200838.pdf>
 22. Purnamawati, S., Indrastuti, N., Danarti, R., & Saefudin, T. The Role of Moisturizers in Addressing Various Kinds of Dermatitis: A Review. *Clinical Medicine & Research*; 2017 [cited 2020 June 17];15(3-4):75-87. Available from : <https://www.doi.org/10.3121/cmr.2017.1363>
 23. Field, C., & Kerstein, M. Overview of wound healing in a moist environment. *The American Journal of Surgery*; 1994 [cited 2020 June 18];167(1):S2-S6. Available from :
 24. Chitra, S., & Devi, C. Effect of Alpha-tocopherol on pro-oxidant and antioxidant enzyme status in radiation-treated oral squamous cell carcinoma. *Indian J Med Sci*; 2008 [cited 2020 June 18];62(4):141-148. Available from : <http://www.bioline.org.br/pdf?ms08026>
[https://www.doi.org/10.1016/0002-9610\(94\)90002-7](https://www.doi.org/10.1016/0002-9610(94)90002-7)
 25. Gürgen, S., Erdoğan, D., Elmas, Ç., Kaplanoğlu, G., & Özer, Ç. Chemoprotective effect of ascorbic acid, α -tocopherol, and selenium on cyclophosphamide-induced toxicity in the rat ovarium. *Nutrition*; 2013 [cited 2020 June 18];29(5):777-784. Available from : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900712004248#>
 26. Engin, K. Alpha-tocopherol: looking beyond an antioxidant. *Mol Vis*; 2009 [cited 2020 June 18];15:855-60. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2672149/pdf/mv-v15-855.pdf>
 27. Orsted, H., Keast, D., Forest-Lalande, L., & Mégie, M. Basic Principles of Wound Healing. *Wound Care Canada*; 2011 [cited 2020 June 18];9(2):4-12. Available from : https://professionals.wrha.mb.ca/old/professionals/woundcare/documents/PrinciplesWoundHealing_WCCSpring2011.pdf
 28. Soundararajan, M., & Sivakkumar, T. Pharmacognostical investigation, phytochemical studies of *Schleichera oleosa* (lour) oken leaves. *Int. J. Res. Pharm. Sci.*; 2017 [cited 2020 June 18];8(2):109-119. Available from : [HYPERLINK "https://www.researchgate.net/publication/318772086_Pharmacognostical_investigation_phytochemical_studies_of_Schleichera_oleosa_lour_oken_leaves"](https://www.researchgate.net/publication/318772086_Pharmacognostical_investigation_phytochemical_studies_of_Schleichera_oleosa_lour_oken_leaves)
https://www.researchgate.net/publication/318772086_Pharmacognostical_investigation_phytochemical_studies_of_Schleichera_oleosa_lour_oken_leaves
 29. Agar , O., Dikmen , M., Ozturk, N., Yilmaz , M., Temel , H., & Turkmenoglu ,

- F. Comparative Studies on Phenolic Composition, Antioxidant, Wound Healing and Cytotoxic Activities of Selected *Achillea L.* Species Growing in Turkey. *Molecules*; 2015 [cited 2020 June 18];20:17976-18000. Available from : <https://www.doi.org/10.3390/molecules201017976>
30. Gomathi, K., Gopinath, D., Ahmed, M., & Jayakumar, R. Quercetin incorporated collagen matrices for dermal wound healing processes in rat. *Biomaterials*; 2003 [cited 2020 June 18];24(16):2767-2772. Available from : [https://www.doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00059-0](https://www.doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00059-0)
31. Yin , G., Wang , Z., Wang , Z., & Wang , X. Topical Application of Quercetin Improves Wound Healing in Pressure Ulcer Lesions. *Exp Dermatol*; 2018 [cited 2020 June 18];27(7):779-786. Available from : <https://www.doi.org/10.1111/exd.13679>

**Komorbiditas Non Fisik Autism Spectrum Disorder (ASD)
di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang**
Muhammad Adib Dwitamma Putra¹, Ziske Maritska², Bintang Arroyantri Prananjaya³

1. Program Studi Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang
 2. Bagian Biologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang
 3. Bagian Psikiatri, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang
- Jl. Dr. Mohammad Ali Komplek RSMH Palembang KM 3.5, Palembang, 30126, Indonesia

Email : adibdwitamma@yahoo.com

Received 6 Januari 2020; accepted 22 Desember 2020

ABSTRAK

Autism Spectrum Disorder (ASD) adalah gangguan perkembangan dengan ciri khas defisit yang menetap pada komunikasi dan interaksi sosial, keterbatasan dan pengulangan pola perilaku, minat, aktivitas, yang muncul pada tahap perkembangan awal dan menyebabkan gangguan fungsi sosial, pekerjaan, serta fungsi penting lainnya. Angka kejadian ASD meningkat tiap tahun. Meningkatnya angka kejadian ASD ini juga meningkatkan angka kejadian atau prevalensi dari komorbiditas pada ASD, komorbiditas yang paling sering adalah komorbiditas non fisik. Jenis penelitian yang akan digunakan adalah penelitian deskriptif observasional dengan desain penelitian potong lintang. Terdapat 313 pasien ASD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang memenuhi kriteria inklusi, laki-laki sebesar 82,4%, perempuan 17,6% dan usia balita merupakan kategori usia paling umum bagi pasien ASD dengan prevalensi 80,8%. Komorbiditas non fisik ASD yang paling sering terjadi adalah Retardasi Mental 19,5%, ADHD 15%, Gangguan Affek/*Mood* 0,6%, Ansietas 1,3%, sedangkan 63,6% merupakan ASD tanpa komorbiditas non fisik. Obat yang digunakan juga umumnya Risperidone, Vit B complex dan tambahan Sosial integrasi untuk ADHD & SLB untuk Retardasi Mental. Sebagian besar penderita ASD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tidak memiliki komorbiditas non fisik, tapi sisanya memiliki komorbiditas non fisik, dimana komorbiditas non fisik yang paling sering adalah Retardasi Mental.

Kata Kunci : ASD, RM, Komorbiditas Non Fisik

ABSTRACT

Non Physical Comorbidity of Autism Spectrum Disorder (ASD) in RS Dr. Mohammad Hoesin Palembang Period 2014-2018. Autism Spectrum Disorder (ASD) is a developmental disorder characterized by permanent deficits in communication and social interaction, limitations and repetition of patterns of behavior, interests, activities, which appear at an early stage of development and cause disruption of social functions, work, and other important functions. ASD incidence rates also increase each year. The increase in ASD also increases the incidence or prevalence of comorbidities in ASD, where the most common comorbidities are non-physical comorbidities. Type of research will be used is an observational descriptive study with cross-sectional research design. There were 313 ASD patients in Dr Mohammad Hoesin Palembang Hospital who met the inclusion criteria, with men at 82.4%, women 17.6% and under-five children being the most common age category for ASD patients with a prevalence of 80.8%. The most common non-ASD comorbidities were Mental Retardation 19.5%, ADHD 15%, Affect / Mood Disorders 0.6%, Anxiety 1.3%, while 63.6% were ASDs without non-physical comorbidities. The drugs that used generally are Risperidone, Vit B complex and additional social integration for ADHD & SLB for Mental Retardation. Most ASD sufferers at Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang do not have non-physical comorbidities, but the rest have non-physical comorbidities, where the most frequent non-physical comorbidities are Mental Retardation.

Keywords : ASD, RM, Non-Physical Comorbidities

1. Pendahuluan

Anak merupakan harapan bagi keluarga dan bangsa, dengan begitu anak diharapkan dapat tumbuh dan berkembang dengan baik. *Autism Spectrum Disorder* (ASD) didefinisikan sebagai gangguan perkembangan dengan ciri khas defisit yang menetap pada komunikasi dan interaksi sosial, keterbatasan dan pengulangan pola perilaku, minat, aktivitas, yang muncul pada tahap perkembangan awal dan menyebabkan gangguan fungsi sosial, pekerjaan, serta fungsi penting lainnya¹.

ASD memiliki angka kejadian yang terus meningkat dalam dekade terakhir ini. Prevelansi rata-rata peningkatan angka kejadian ASD didunia diketahui sebesar 1%². Meningkatnya angka kejadian tiap tahun dapat meningkatkan angka komorbiditas pada pasien ASD. Komorbiditas dapat memperburuk kualitas hidup pasien ASD untuk melakukan aktivitas sehari-hari. Komorbiditas paling umum adalah komorbiditas psikiatri atau nonfisik yaitu retardasi mental (dapat mencapai 80%), gangguan cemas (5-10%), gangguan obsesif-kompulsif (30-50%), dan gangguan pemusatan perhatian/hiperaktivitas (30-80%)².

ASD memang tidak dapat disembuhkan tapi komorbiditas ASD dapat ditatalaksana dengan baik sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup dari pasien ASD. Misalnya, IQ yang lebih tinggi dan kemampuan bahasa yang lebih baik. Kemampuan komunikasi yang baik diprediksi mampu beradaptasi dalam situasi sosial yang kurang terstruktur atau bahkan dapat hidup mandiri².

Sebagai tenaga medis sangat penting untuk mewaspadai akan adanya

komorbiditas ASD serta mengetahui bagaimana tatalaksana pada pasien ASD sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien ASD. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi secara spesifik apa saja jenis komorbiditas non fisik pada pasien ASD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada periode 2014-2018.

2. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian yang menggunakan metode deskriptif observasional dengan desain potong lintang yang dilakukan pada bulan Juni – November 2019. Sampel penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis kerja ASD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2014-2018 yang memenuhi kriteria inklusi. Cara pengambilan sampel menggunakan teknik *total sampling*.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah seluruh pasien dengan diagnosis kerja ASD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dan data rekam medis pasien lengkap serta dapat diakses. Tidak terdapat kriteria eksklusi dalam penelitian ini.

Data penelitian penelitian ini menggunakan data sekunder yang didapat dari data rekam medis pasien dengan diagnosis kerja ASD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2014 – 2018 dengan identitas lengkap pasien dan hasil pemeriksaannya.

Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui distribusi frekuensi variabel-variabel yang diteliti. Data yang diperoleh disajikan dalam bentuk tabel serta diagram

dan dijelaskan secara narasi dan diinterpretasikan.

3. Hasil

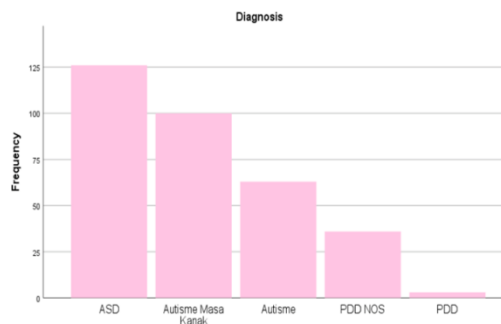
Dari rekam medis kejadian *Autism Spectrum Disorder* (ASD) di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada periode 1 Januari 2014 – 31 Desember 2018, terdapat 313 pasien yang didiagnosa menderita ASD yang memenuhi kriteria inklusi dan diagnosis ASD

Tabel 1. Angka Kejadian ASD Periode 2014-2018

Diagnosis ASD	N	Persen(%)
DSM V		
ASD	121	38,6%
ICD 10/PPDGJ III		
Autisme Masa Kanak	100	32%
DSM IV		
Autisme	53	17%
PDD NOS	36	11,5%
PDD	3	0,9%
Total	313	100%

Tabel 1 menunjukkan bahwa terdapat 313 pasien ASD di RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang yang mengalami ASD. Berdasarkan kriteria diagnosis DSM V sebesar 38,6 %, autisme masa kanak menurut kriteria diagnosis ICD 10 sebesar 32%, autisme berdasarkan kriteria diagnosis DSM IV 17%, *Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified* (PDD NOS) berdasarkan kriteria diagnosis DSM IV sebesar 11,5%, dan *Pervasive Developmental Disorder* (PDD) berdasarkan kriteria diagnosis DSM IV sebesar 0,9%. Adanya penggunaan kriteria diagnosis ini terjadi karena adanya transisi tahun penggunaan kriteria diagnosis tahun

2015-2016 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.



Gambar 1. Jumlah Pasien ASD

Pada Gambar 1, diagram tersebut menunjukkan pasien dengan diagnosis *Autism Spectrum Disorder* (ASD) sebanyak 126 pasien, autisme masa kanak 100 pasien, autisme 53 pasien, *Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified* (PDD NOS) 36 pasien, dan *Pervasive Developmental Disorder* (PDD) sebanyak 3 orang pasien.

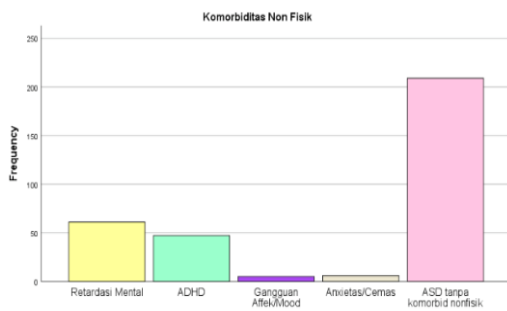
Dari total 313 pasien ASD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang 258 pasien (82,4%) berjenis kelamin laki-laki dan 55 pasien (17,6%) berjenis kelamin perempuan. Sedangkan untuk kategori usia pada pasien ASD disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2 Kategori Usia Pasien ASD

Kategori Usia	N	Persen (%)
Balita (1-5 tahun)	253	80,8%
Kanak-kanak (5-11 tahun)	57	18,2%
Remaja awal (12-16 tahun)	3	0,0096%
Remaja akhir (17-25 tahun)	0	0%
Total	313	100%

Tabel 3. Hasil Komorbiditas Non Fisik ASD

Komorbiditas Non Fisik ASD	N	Persen (%)
Retardasi Mental	61	19,5%
ADHD	47	15%
Gangguan Affek/ <i>Mood</i>	2	0,6%
Anxietas	4	1,3%
ASD tanpa komorbid non fisik	199	63,6%
Total	313	100%

**Gambar 2. Hasil Komorbiditas Non Fisik ASD**

Tabel 3 dan Gambar 2 menunjukkan data hasil komorbiditas non fisik ASD, dari total 313 pasien *Autism Spectrum Disorder* (ASD) di RSUP Dr. Mohammad Hoesin didapatkan 36,4% atau sebanyak 114 pasien ASD dengan komorbiditas non fisik. Dengan rincian spesifik sebanyak 19,5% atau 61 pasien ASD dengan komorbiditas non fisik berupa Retardasi Mental, 15% atau 47 pasien ASD dengan komorbiditas non fisik berupa *Attention - Deficit/Hyperactivity Disorder* (ADHD), 0,6% atau 2 pasien ASD dengan komorbiditas non fisik berupa Gangguan Affek/ *Mood*, 1,3% atau 4 pasien ASD dengan komorbiditas non fisik berupa Anxietas. Sedangkan

sisanya sebanyak 63,6% atau 199 pasien ASD tanpa diikuti komorbiditas non fisik.

Pada Tabel 4 memuat tentang tatalaksana jenis terapi yang diberikan pada komorbiditas non fisik ASD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Tabel 4. Tatalaksana Komorbiditas Non Fisik ASD

Komorbiditas Non Fisik ASD	Terapi yang diberikan
Retardasi Mental	Risperidon, Vit B Complex, SLB
ADHD	Risperidon, Vit B Complex, Terapi Sosial (Sosial Integrasi)
Gangguan Affek/ <i>Mood</i>	Risperidon, Vit B Complex
Anxietas	Risperidon, Vit B Complex

Berdasarkan Tabel 5, dari keempat komorbiditas non fisik (Retardasi Mental, ADHD, Gangguan Affek, dan Anxietas) pada pasien *Autism Spectrum Disorder* (ASD) yang ada di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang semua pasien mendapatkan terapi yang sama yaitu Risperidon dan Vit B Complex, tapi khusus untuk Retardasi Mental (RM) terapi ditambah dengan menganjurkan anak tersebut ke Sekolah Luar Biasa (SLB) dan khusus untuk *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder* (ADHD) ditambah dengan terapi sosial.

4. Pembahasan

Prevalensi gangguan perkembangan bervariasi 12,8% -16%³. Autis merupakan gangguan perkembangan yang paling sering dijumpai di klinik anak ataupun di klinik psikiatri⁴. Penelitian mengenai prevalensi

autisme di Indonesia baru tercatat di divisi Neurologi RSCM terdapat 281 kasus dari tahun 2001 sampai 2007, dan penelitian yang dilakukan yuniar di Surabaya pada tahun 1998 terdapat 87 kasus, pada tahun 1999 terdapat 88 kasus, dan tahun 2000 terdapat 144 kasus.

RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang tahun 2014-2018 sendiri tercatat ada 313 pasien ASD, yang di dapatkan dari rekam medik pusat maupun polianak. Sedangkan untuk jumlah total pasien anak-remaja pada tahun 2014-2018 yang datang ke poli anak/ rawat jalan anak terdapat sebanyak 69.003 pasien. Data ini menunjukkan angka kejadian ASD di RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang periode tahun 2014-2018 secara *hospital based* adalah 1:221 pasien. Hal tersebut termasuk sedikit mengingat perkembangan dalam hal jumlah dari ASD dan RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang merupakan rumah sakit rujukan untuk provinsi Sumatera Selatan. Dengan demikian hal ini mungkin dapat disebabkan oleh *barrier* sebagaimana yang telah dijelaskan dalam salah satu *Family Assesment Tools* yaitu SCREEM (*Social, Culture, Religion, Economic, Education, Medical*).

Prevalensi ASD diperkirakan cenderung lebih banyak pada anak laki-laki, tetapi pada anak perempuan yang mengalami ASD, gejala yang ditimbulkan cenderung lebih parah. Laki-laki empat kali lebih mungkin terkena ASD dibandingkan dengan perempuan². Penelitian ini membuktikan adanya keselarasan antara perbandingan jenis kelamin pada pasien ASD di RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang dengan teori yang ada, dengan persentase perbandingan laki-laki dan perempuan sebanyak 82,4% dan 17,6%.

Hal ini diduga disebabkan adanya perbedaan hormonal laki-laki dan perempuan dimana laki laki memiliki hormon testostosterone lebih tinggi yang dapat mempengaruhi gen microglia serta pembentukan neurotransmitter. Dalam Survei Nasional Kesehatan Anak di Amerika Serikat, 738 (69,1%) anak autis didiagnosis pada usia <5 tahun, dan 383 (30,9%) pada usia > 5 tahun⁵. Data tersebut sesuai dengan penelitian ini dengan angka kejadian ASD terbanyak ada pada usia <5 tahun atau pada masa balita, hal ini juga disebabkan karena skrining yang dilakukan untuk ASD di mulai dari usia 18 bulan.

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan komorbiditas non fisik pada ASD yang paling sering adalah Retardasi Mental (RM). Hal ini sesuai dengan penelitian (Marino, 2018) bahwa komorbiditas psikiatri atau non fisik pada pasien ASD yang paling sering adalah Retardasi Mental (dapat mencapai 80%)². RM menjadi komorbiditas tersering disebabkan oleh gen yang bermutasi dan mengekspresikan ASD hampir sama dengan gen yang bermutasi dan mengekspresikan Retardasi Mental, sehingga terjadi gangguan *neural connectivity* pada lobus-lobus di otak dan di interpretasikan menjadi ASD dan Retardasi Mental.

ADHD merupakan komorbiditas terbanyak kedua, hal ini sejalan dengan komorbiditas psikiatri atau nonfisik kedua setelah RM adalah gangguan pemusatan perhatian/ hiperaktivitas atau ADHD (30-80%)². Serta menurut Van Steensel (2013), menjelaskan bahwa terdapat tiga dari sepuluh komorbiditas non fisik yang paling sering terjadi yaitu ADHD, SPH, dan OCD. Dalam penelitian tersebut tidak menyantumkan RM sebagai komorbiditas

non fisik pada ASD yang berarti ADHD juga menempati komorbiditas non fisik tersering pada ASD⁶. Adanya gangguan *neural connectivity* yang terjadi pada ASD terjadi juga pada ADHD yang spesifiknya karena adanya gangguan *Neurotransmitter* dan *receptor* pada lobus frontal, temporal, limbic, dan cerebellum. Namun, prevalensi pada penelitian terdahulu Simonoff (2008) tidak sebanding yaitu 15% : 28.2%, hal ini dapat disebabkan oleh pendataan yang kurang lengkap pada rekam medik⁷.

Pada penelitian ini juga didapatkan Anxietas dan Gangguan Affek/*Mood* sebesar 1,3% dan 0,6%. Van Steensel (2013) meninjau dari berbagai penelitian yang ada tentang komorbiditas non fisik ASD menjelaskan bahwa memang gangguan Anxietas dan Affek/*Mood* tidak tergolong pada komorbiditas non fisik ASD yang sering terjadi tapi tetap dapat ditemukan pada pasien ASD. Hal ini disebabkan oleh adanya gangguan *neural connectivity* pada lobus tertentu juga dapat terjadi, misalnya pada Amygdala yang bermanifestasi pada Anxietas dan Prefrontal *Cortex* yang dapat bermanifestasi sebagai Gangguan Affek/*Mood*⁶.

Perbandingan prevalensi Anxietas pada penelitian ini dengan Anxietas pada penelitian Matilla (2010) termasuk selaras dengan perbandingan 1,3% : 2%⁸. Sedangkan untuk prevalensi Gangguan Affek/*Mood* pada penelitian ini selaras dengan Gangguan Affek/*Mood* pada penelitian (Gievik, 2011) dengan perbandingan 0,6%:1,4%⁹.

Komorbiditas non fisik yang sering terjadi menurut para ahli dan penelitian - penelitian sebelumnya selaras dengan komorbiditas non fisik ASD yang ada di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

adalah Retardasi Mental (RM) dan juga *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder* (ADHD), sedangkan komorbiditas yang dapat ditemukan sebagai komorbiditas non fisik ASD tapi frekuensinya tidak sering adalah Gangguan Affek/*Mood* dan Anxietas.

Dari semua komorbiditas non fisik yang terdapat pada pasien ASD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang (Retardasi Mental, ADHD, Gangguan Affek/*Mood*, dan Anxietas) pasien – pasien tersebut selalu diberi Risperidon. Risperidon merupakan obat antipsikosis generasi kedua yang digunakan dalam penatalaksanaan skizofrenia, gangguan bipolar mania, iritabilitas yang berhubungan dengan gangguan autisme, gangguan tingkah laku, serta demensia pada penyakit alzheimer. Indikasi penggunaan dari Risperidon pun diatur oleh *Food Drug Administration* (FDA). Penggunaan berdasarkan indikasi dibagi menjadi *FDA-Approved Indication* dan *Off labels uses*.

Penggunaan Risperidon pada ADHD dan Retardasi Mental (RM) ditemukan sangat sedikit bukti yang menyebutkan bahwa terapi ini efisien sehingga penggunaan obat ini kurang tepat. Penggunaan Risperidon untuk komorbiditas Anxietas diketahui cukup efisien dan risperidon terhadap Gangguan Affek/*Mood* ditemukan bahwa banyak bukti yang menyebutkan terapi ini sangat efisien sebagai terapi tambahan bagi depresi.

Untuk pengobatan ADHD dan Retardasi Mental, ketidaktepatan ini mungkin dikarenakan sebagian dari sampel merupakan *suspect* dari ADHD dan Retardasi Mental, sehingga bukan merupakan diagnosis pasti yang mengakibatkan terapi berfokus pada

diagnosis pastinya yaitu ASD. Walaupun Retardasi Mental dan ADHD merupakan diagnosis pasti, obat yang diberikan dan tercantum pada rekam medik tetap sama, hal ini karena fokus pada pengobatan terletak pada *main illness* yaitu ASD, yang dimana risperidon merupakan obat pilihan utama.

Vitamin B Kompleks berfungsi sebagai koenzim dalam banyak jalur metabolik yang berhubungan satu sama lain. Vitamin B1 (tiamin) berperan dalam proses dekarboksilasi piruvat dan alfa-ketoglutarat sehingga penting dalam pelepasan energi dari karbohidrat¹⁰. Vitamin B2 (riboflavin) membentuk dinukleotida flavin adenin dan berpartisipasi dalam jalur metabolisme esensial, termasuk reaksi rantai pernapasan¹¹. Vitamin B5 diperlukan agar kelenjar adrenal bekerja dengan baik untuk memproduksi beberapa hormon dan zat pengatur saraf¹⁰.

Vitamin B1, vitamin B6 dan vitamin B12 sangat penting untuk mengatur seluruh saraf agar bekerja dengan benar. Termasuk fungsi saraf pada sistem otak kita. Vitamin B6, yang juga dikenal dengan *pyroxidine*, yang membantu tubuh dalam membuat hormon-hormon tertentu, serta neurotransmitter¹⁰. Sehingga pemberian B Kompleks sudah tepat dimana dapat membantu pertumbuhan syaraf bagi anak-anak.

Salah satu terapi untuk Retardasi Mental (RM) adalah Pendidikan. Pendidikan disini bukan hanya asal sekolah, namun bagaimana mendapatkan pendidikan yang cocok bagi anak dengan keterbelakangan ini. Terdapat empat macam tipe pendidikan yaitu: Kelas khusus sebagai tambahan dari sekolah biasa, Sekolah luar biasa C, Panti khusus, dan

Pusat latihan kerja (*sheltered workshop*)¹¹. penerapan terapi ini pada pasien ASD dengan Retardasi Mental di RSUP DR Mohammad Hoesin Palembang sudah tepat.

Pelatihan keterampilan sosial adalah intervensi terapeutik yang diteliti dengan baik dan juga terbukti efektif. Biasanya diajarkan dalam kelompok kecil oleh dokter yang berspesialisasi dalam pelatihan keterampilan sosial. Kelompok ini memberikan suasana sosial yang alami sehingga pasien dapat mengeksplorasi dan latihan dengan baik. Dari pernyataan ini berarti pemberian sosial terapi pada anak ASD dengan ADHD sudah sesuai.

5. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian mengenai komorbiditas non fisik ASD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2014-2018, dapat disimpulkan bahwa:

1. Ditemukan 313 pasien ASD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2014-2018, dengan angka kejadian berdasarkan *hospital based* sebanyak 1:221 pasien rawat jalan anak RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2014-2018.
2. ASD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2014-2018 paling banyak terjadi pada laki laki dan pada usia <5 tahun atau masa balita.
3. Terdapat 114 dari 313 pasien atau sebesar 36,4% pasien ASD dengan komorbiditas non fisik di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2014-2018.
4. Komorbiditas non fisik yang ditemukan pada pasien ASD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2014-2018 yaitu Retardasi Mental 61

pasien (19,5%), ADHD 47 pasien (15%), Anxietas 4 pasien (1,3%), dan Gangguan Affek/*Mood* 2 pasien (0,6%).

5. Terapi yang diberikan sudah baik Risperidon untuk Anxietas dan Gangguan Affek/*Mood* serta obat untuk ASD itu sendiri, merujuk anak Retardasi Mental ke SLB, Terapi sosial untuk ADHD, dan Vit B Kompleks untuk perkembangan syaraf.

Daftar Pustaka

1. American Psychiatric Association (2013) 'DSM V', *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. doi: 10.1097/DBP.0b013e3182978a90.
2. Marino, R. V (2018) 'Nelson Essentials of Pediatrics', *The Journal of the American Osteopathic Association*. doi: 10.7556/jaoa.1999.99.1.23a.
3. Redfield, R. R. *et al.* (2018) 'Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014 Surveillance Summaries Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staf', *MMWR Surveill Summ.*, 67(6), p. 2.
4. Levy, S.E (2009) 'Autism' *Lancet* 374: 1627-1638.
5. NSHC (2016)
6. Steensel (2013) 'Psychiatric Comorbidity in Children with Autism Spectrum Disorders: A Comparison with Children with ADHD.', *Journal of child and family studies*, 22(3), pp. 368–376. doi: 10.1007/s10826-012-9587-z.
7. Simonoff, E (2008) 'Psychiatric Disorders in Children with Autism Spectrum Disorders: Prevalence, Comorbidity, and Associated Factors in a Population-Derived Sample' *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47, 921–929.
8. Mattila, ML (2010) 'Comorbid Psychiatric Disorders Associated with Asperger Syndrome/High-Functioning Autism: A Community- and Clinic-Based Study' *Journal of Autism and Developmental Disorders*. doi: 10.1007/s10803-010-0958-2.
9. Gievik, E (2011) 'Response to Atomoxetine in Boys with High-Functioning Autism Spectrum Disorders and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder' *Acta Paediatrica*, 100(9), 1258-61. 21
10. Friel, JK (2001) 'Thiamine, Riboflavin, Pyridoxine, and Vitamin C Status in Premature Infants Receiving Parenteral and Enteral Nutrition, *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 33:64-69
11. Sularyo, TS (2000) 'Retardasi Mental' *Sari Pediatri*, 2(3), 170-177.

Uji Aktivitas Penghambatan Enzim α -glucosidase Ekstrak Air dan Ekstrak Etanol Kayu Kuning (*Arcangelisia flava*)

Fatmawati^{1*}, Susilawati², Liniyanti D Oswari¹, Fadiya³, Nadya³

¹Bagian Biokimia dan Kimia Medik, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang

²Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

³Mahasiswa S1 Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang

karim.fatmawati@yahoo.co.id

Received 1 Desember 2020; Accepted 30 Desember 2020

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan aktifitas penghambatan kerja enzim α -glucosidase oleh ekstrak air dan ekstrak etanol dari daun, batang dan akar dari kayu kuning (*Arcangelisia flava*) secara in vitro. Aktifitas enzim α -glukosidase diukur pada panjang gelombang 400 nm berdasarkan jumlah p-nitrofenol yang dihasilkan. Daya hambat kerja enzim α -glukosidase ini dilihat dari nilai IC₅₀. Dari nilai IC₅₀ untuk ekstrak air daun, batang dan akar sebesar 195,161; 138,9881 dan 48,68632 μ g/mL dan ekstrak etanol daun, batang dan akar sebesar 365,8793; 123,0814 dan 66,9616 μ g/mL, bagian akar mempunyai potensi yang lebih baik untuk menghambat aktifitas enzim α -glukosidase daripada bagian daun dan batang kayu kuning, dimana ekstrak air akar kayu kuning mempunyai potensi paling baik untuk menghambat kerja enzim α -glukosidase daripada ekstrak lainnya walaupun potensinya lebih rendah dari acarbose. Dari uji fitokimia didapatkan pada ekstrak air dan ekstrak etanol daun mengandung alkaloid, flavonoid, triterpenoid, saponin dan tanin, dan pada ekstrak air maupun ekstrak etanol batang kayu kuning mengandung alkaloid, flavonoid, triterpenoid, dan saponin, sedangkan pada ekstrak air akar terdapat alkaloid, flavonoid, triterpenoid dan tanin, dan pada ekstrak etanol akar mengandung alkaloid, flavonoid, triterpenoid, saponin dan tanin. Ekstrak air dan ekstrak etanol dari akar kayu kuning (*Arcangelisia flava*) berpotensi menghambat kerja enzim α -glucosidase.

Kata kunci: Kayu kuning (*Arcangelisia flava*), α -glukosidase, daya hambat enzim, fitokimia

α -glucosidase inhibitory activities from aqueous extract and ethanol extract of yellow wood (*Arcangelisia flava*).

This study aims to determine the α -glucosidase inhibition activities of aqueous extract and ethanol extract from leaves, stems and roots of yellow wood (*Arcangelisia flava*). The activity of α -glucosidase inhibitor is measured at a wavelength of 400 nm based on the amount of p-nitrophenol produced. For α -glucosidase inhibition activity, aqueous extract of leaves, stems and roots of yellow wood has IC₅₀ value of 195,161; 138,9881 and 48,68632 μ g/mL and ethanol extract of leaves, stems and roots of yellow wood has IC₅₀ value of to 365,8793; 123,0814 and 66.9616 μ g/mL, the roots has the better potential to inhibit α -glucosidase rather than the leaves and stems of yellow wood, where the roots aqueous extract has the best potential to inhibit α -glucosidase than other extracts, but its ability still lower than acarbose. Based on phytochemical tests shows alkaloids, flavonoids, triterpenoids, saponins and tannins in aqueous and ethanol extracts of leaves, and in aqueous and ethanol extracts of stems contains alkaloids, flavonoids, triterpenoids, and saponins. In aqueous extract of root contains alkaloids, flavonoids, triterpenoids and tannins, while the roots ethanol extract contains alkaloids, flavonoids, triterpenoids, saponins and tannins. Aqueous and ethanol extracts of roots yellow wood (*Arcangelisia flava*) shown potent to inhibit the α -glucosidase.

Keywords: Yellow wood (*Arcangelisia flava*), α -glucosidase, inhibitory activities, Phytochemical

1. Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan penyakit yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah yang diakibatkan karena kekurangan insulin baik bersifat absolut ataupun relatif. Saat ini, penyakit diabetes melitus menjadi ancaman yang serius bagi manusia dan menjadi penyebab kematian urutan ke-7 di dunia dan Indonesia menduduki peringkat ke-4 setelah Amerika Serikat, India, dan Cina untuk jumlah penyandang diabetes melitus terbanyak di dunia.¹ Kejadian DM dari tahun ke tahun akan semakin meningkat. Prevalensi diabetes mellitus di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 6,9%, sedangkan pada tahun 2018 menjadi sebesar 8,5%.²

Terdapat salah satu pendekatan terapeutik yang dapat digunakan untuk mengobati diabetes mellitus yaitu dengan cara penghambatan enzim yang berhubungan dengan penyerapan glukosa di tubuh, seperti enzim α -glukosidase. Enzim α -glukosidase berfungsi untuk mempercepat penyerapan glukosa oleh usus halus dengan mengkatalisis pembelahan hidrolitik oligosakarida menjadi monosakarida, yang menyebabkan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah di dalam tubuh setelah makan. Untuk memperlambat atau menunda absorpsi glukosa dalam usus yang dapat mencegah kenaikan level glukosa darah post-prandial, diperlu inhibitor enzim α -glukosidase.³

Kayu kuning (*Arcangelisia flava*) sering digunakan untuk pengobatan hepatitis, krumut (cacar) dan sebagai hepatoprotektor⁴ dan untuk menyembuhkan penyakit malaria, disentri, demam, abortif, ekspektoran, *emmenagogue* dan digunakan sebagai tonik⁵ Kayu kuning (*Arcangelisa flava*) diketahui memiliki berbagai aktivitas farmakologi seperti antikanker.⁶ Tumbuhan Kayu Kuning yang termasuk famili *Menispermaceous* dapat dijadikan sebagai antiplasmodial, antioksidan, antidiabetik, antikolesterolemia, antihipertensi, dan antisitotoksik.⁷

Penelitian lain didapatkan bahwa fraksi etil asetat daun kayu kuning mempunyai aktifitas

antioksidan dan antidiabetes lebih baik dari pada fraksi heksana dan metanol secara *in vitro*.⁸ Skrining fitokimia dalam *Arcangelisia flava* (L.) Merr menunjukkan adanya alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan quinine, di mana dalam akar kayu kuning terdapat alkaloid, flavonoid, terpenoid dan saponin, dan terdapat fenol dan flavonoid di bagian daun serta alkaloid di bagian batang.^{9,10}

Berkaitan dengan banyaknya masyarakat yang menggunakan kayu kuning ini dengan cara merebus daun, batang maupun akarnya, dan telah terbukti dari penelitian-penelitian terdahulu bahwa tanaman kayu kuning ini baik daun, batang maupun akarnya, dapat menghambat kerja enzim α -glukosidase maka peneliti tertarik untuk melakukan perbandingan bagian tanaman kayu kuning baik yang diekstraksi dengan pelarut etanol maupun dengan aquadest dalam menghambat kerja enzim α -glukosidase. Tujuan penelitian ialah untuk mengetahui dan membandingkan aktivitas ekstrak air dan etanol bagian tanaman kayu kuning yang berupa daun, batang dan akarnya dalam menghambat enzim α -glukosidase secara *in vitro*.

2. Metode

Bahan penelitian ini ialah daun, batang dan akar kayu kuning (*Arcangelisia flava*) yang didapatkan di kabupaten Musi Rawas Provinsi Sumatera Selatan, yang telah dideterminasi di laboratorium Biosistemika Jurusan Biologi FMIPA Unsri, aquades, etanol 96%, enzim alpha glukosidase yang berasal dari *Saccharomyces cerevisiae* Type I (Sigma Aldrich G5003-100UN-PW)), substrat para nitrofenil α D-glukopyranoside (Sigma Aldrich N1377), bovine serum albumin (Sigma Aldrich), dan acarbose (PT. Dexa Medica) sebagai pembanding inhibitor α -glukosidase.

Pembuatan simplisia dilakukan dengan cara daun, batang dan akar dipisahkan menurut bagian masing-masing, kemudian dibersihkan dengan air mengalir, ditiriskan dan diiris tipis-tipis. Kemudian dikeringkan di dalam oven dengan suhu 40°C selama 2x24 jam untuk daun

dan 3 x 24 jam untuk batang dan akarnya. Selanjutnya, bagian kayu kuning tersebut dihaluskan masing-masing menggunakan mesin penggiling simplisia dan disimpan di dalam wadah tertutup.

Ekstraksi dilakukan dengan cara simplisia serbuk kayu kuning sebanyak 250 g diekstraksi secara maserasi dengan menggunakan pelarut etanol selama 3 hari pada temperatur kamar terlindung dari cahaya sambil berulang-ulang diaduk (setiap 6 jam sekali). Kemudian disaring sehingga didapatkan ekstrak etanol. Filtrat diuapkan pelarutnya dengan *rotary evaporator* dengan suhu 40°C sehingga didapatkanlah ekstrak pekat etanol. Sedangkan untuk ekstraksi secara infusa dilakukan dengan cara 250 g simplisia serbuk dimasukkan ke dalam beker gelas 2 liter dan ditambahkan air sebanyak 1 L serta dididihkan sampai suhu 90°C selama 15 menit. Setelah dingin, disaring dengan kertas saring. Filtratnya diuapkan pelarutnya dengan *rotary evaporator* dengan suhu 40°C sehingga didapatkanlah ekstrak pekat air.

Uji Antidiabetes secara *in vitro* dilakukan dengan cara ekstrak yang didapat (3 mg) dilarutkan dalam DMSO dan dibuat larutan baku dengan variasi konsentrasi 25; 12,5; dan 6,25 ppm. Sampel sebanyak 5 μ L dimasukkan ke dalam tabung dan ditambahkan 495 μ L buffer fosfat pH 6 dan 250 μ L PNP- α -D-glukopiranosida 20 mM. Setelah homogen, larutan dipreinkubasi selama 5 menit pada suhu 37°C, kemudian ditambahkan 250 μ L enzim α -glukopiranosidase dan inkubasi dilanjutkan selama 15 menit. Reaksi dihentikan dengan penambahan 1 mL Na₂CO₃ 0,2 M. Jumlah p-nitrofenol yang dihasilkan diukur pada panjang gelombang 400 nm. Selanjutnya dibuat preparasi sampel tanpa enzim α -glukopiranosidase dan larutan pembanding acarbose dengan dengan cara yang sama. Setiap konsentrasi dibuat tiga kali pengulangan. Aktivitas penghambatan enzim α -glucosidase ditunjukkan dengan persen (%) inhibisi dengan menggunakan rumus = $[(A_n - A_s)/A_n] \times 100\%$. Dimana A_n adalah selisih absorbansi kontrol

negatif dengan blanko, sedangkan A_s adalah selisih absorbansi sampel dengan blanko. Nilai IC₅₀ didapat dari persamaan garis dari konsentrasi dan persen inhibisinya.¹¹

Analisis data untuk mengetahui pengaruh pelarut polar dalam melarutkan senyawa aktif dari bagian tanaman kayu kuning terhadap dalam menghambat kerja enzim α -glucosidase dilakukan dengan program excel. Untuk uji daya hambat terbaik ekstrak terhadap enzim α -glucosidase dilihat dari nilai IC₅₀.

3. Hasil

Aktivitas penghambatan uji enzim α -glucosidase dinyatakan dengan nilai IC₅₀ yang didapatkan dari hasil regresi linier antara persen inhibisi dan konsentrasinya. Data persen inhibisi dan nilai IC₅₀ dari ekstrak air dan etanol tanaman kayu kuning ini dapat dilihat pada tabel 1. Dari hasil IC₅₀ ini menunjukkan bahwa ekstrak air dan etanol dari daun, batang dan akar kayu kuning (*Arcangelisia flava*) menunjukkan aktivitas sebagai penghambat enzim α -glucosidase.

Tabel 1. Perhitungan persen inhibisi dan IC₅₀

Ekstrak	Konsentrasi	%inhibisi	Regresi linear	IC ₅₀					
Air	Daun	6,25 ppm	8,46225	Y = -0,02021X + 10,558	195,161				
		12,5 ppm	9,28218						
		25 ppm	5,08973						
	Batang	6,25 ppm	1,701733			Y = 0,3603X - 0,0774	138,9881		
		12,5 ppm	5,136139						
		25 ppm	8,694307						
	Akar	6,25 ppm	1,840965					Y = 0,3121X + 0,41	48,68632
		12,5 ppm	5,089728						
		25 ppm	7,951733						
Etanol	Daun	6,25 ppm	5,940594	Y = 0,1193X + 6,3506	365,8793				
		12,5 ppm	9,576114						
		25 ppm	8,756188						
	Batang	6,25 ppm	10,89109			Y = 0,3635X + 25995,	123,0814		
		12,5 ppm	4,764851						
		25 ppm	16,02723						
	Akar	6,25 ppm	12,74752					Y = 0,5651X + 12,16	66,9616
		12,5 ppm	23,63861						
		25 ppm	24,81436						
Acarbose	6,25 ppm	47,52475	Y = 1,447X + 37,438	8,68141					
	12,5 ppm	53,9604							
	25 ppm	74,13366							

Ekstrak air dan etanol dari tanaman kayu kuning ini diperiksa kandungan metabolit sekunder dengan uji fitokimia pada masing-masing sampel. Di dalam ekstrak air daun terdapat alkaloid, flavonoid, saponin, triterpenoid dan tanin, dan didalam ekstrak air

batang terdapat alkaloid, flavonoid, triterpenoid, saponin dan tanin, sedangkan di dalam ekstrak air akar terdapat alkaloid, flavonoid, triterpenoid dan tanin. Di dalam ekstrak etanol daun terdapat alkaloid, flavonoid, triterpenoid, saponin dan tanin, dan di dalam ekstrak etanol batang terdapat alkaloid, flavonoid, sedangkan di dalam ekstrak etanol akar terdapat alkaloid, flavonoid, triterpenoid, saponin dan tanin. Hasil uji fitokimia dapat dilihat pada tabel 2 di bawah ini.

Tabel 2. Hasil uji fitokimia

Uji Fitokimia	Ekstrak				
	Air daun	Air batang	Air akar	Etanol daun	Etanol batang
Alkaloid	+	+	+	+	+
Flavonoid	+	+	+	+	+
Triterpenoid	+	+	+	+	+
Steroid	-	-	-	-	-
Saponin	+	+	-	+	+
Tanin	+	-	+	+	-

Keterangan : (+) : terdapat senyawa metabolit sekunder

(-) : tidak terdapat senyawa metabolit sekunder

4. Pembahasan

Dari nilai IC_{50} pada tabel 1 di atas dapat dilihat bahwa ekstrak air dari daun, batang dan akar kayu kuning memiliki 195,161; 138,9881 dan 48,68632 $\mu\text{g/mL}$, sedangkan ekstrak etanol dari daun, batang dan akar kayu kuning sebesar 365,8793; 123,0814 dan 66,9616 $\mu\text{g/mL}$. Ekstrak air dan etanol dari daun, batang dan akar kayu kuning (*Arcangelisia flava*) termasuk dalam kategori aktif sebagai antidiabetes, dimana ekstrak daun mempunyai persen inhibisi tertinggi, diikuti dengan ekstrak akar dan ekstrak batang. Sedangkan acarbose sebagai pembanding memiliki nilai $IC_{50} = 8,68141 \mu\text{g/mL}$.

Akar mempunyai daya hambat enzim lebih tinggi daripada daun dan batang, hal ini dapat disebabkan oleh adanya kandungan metabolit sekunder. Hal ini selaras dengan kehadiran metabolit sekunder di dalam tanaman, seperti daun dan akar sebagai bentuk pelindung diri terhadap lingkungan sekitarnya. Metabolit sekunder tidak hanya menumpuk di tempatnya bersintesis dan akan didistribusikan ke tempat

penyimpanannya melalui jaringan phloem atau xylem.¹²

Untuk jenis ekstraksi yang digunakan pada simplisia akar, ekstrak yang didapat dari penggunaan ekstraksi cara dingin dengan metode maserasi memakai pelarut etanol menunjukkan memberikan nilai IC_{50} (66,9616 $\mu\text{g/mL}$) yang lebih besar daripada ekstrak akar yang didapat dari ekstraksi cara panas dengan metoda infusa menggunakan air (IC_{50} 48,68632 $\mu\text{g/mL}$). Hal ini sesuai dengan teori bahwa ekstraksi dingin seperti maserasi sangat memungkinkan banyak senyawa yang terekstraksi, walaupun ada beberapa senyawa yang memiliki kelarutan yang terbatas pada suhu kamar, sedangkan ekstraksi cara panas seperti infusa dapat menghasilkan jumlah ekstrak yang lebih banyak dibandingkan metode ekstraksi cara dingin, dengan pemakaian pelarut lebih sedikit (efisiensi bahan), dan waktu yang digunakan lebih cepat.¹³

Dari hasil fitokimia terbukti bahwa dalam ekstrak air dan etanol akar kayu kuning terdapat metabolit sekunder berupa alkaloid, flavonoid, tanin dan triterpenoid. Adanya triterpenoid di dalam akar inilah yang mungkin mempengaruhi pada daya inhibisi enzim alpha glukosidasenya, sehingga akar kayu kuning mempunyai aktifitas menghambat enzim α -glukosidase lebih baik daripada daun dan batangnya. Disebutkan bahwa golongan triterpenoid yang berkhasiat sebagai antidiabetes dan larut dalam etanol, yaitu: acycloartane, pentacycle triterpene, bacosine, glucosolTM, transdehydrocrotonin, asam scoparic, desmethoxysenegin II, danshenol, centellasapogenol.¹⁴

Akar kayu kuning mengandung senyawa metabolit sekunder berupa flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin.¹⁵ Kadar flavonoid pada akar kayu kuning adalah sebesar $0,31031 \pm 0,0136\%$.¹⁶ Diduga kandungan senyawa metabolit sekunder berupa tanin, flavonoid, saponin, alkaloid dan terpenoid dapat menurunkan kadar glukosa darah.¹⁷ Skrining fitokimia dalam *Arcangelisia flava* (L.) Merr, yang menunjukkan adanya alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan quinine.⁹ Penelitian lainnya

mengatakan bahwa kandungan metabolit sekunder di dalam tanaman kayu kuning, seperti alkaloid, flavonoid, terpenoid dan saponin yang berada di bagian akar, fenol dan flavonoid di bagian daun, dan alkaloid di bagian batang.¹⁰

Cara kerja flavonoid sebagai anti diabetes dapat melalui cara mengurangi aldose reductase dan meregenerasi sel-sel pankreas, serta meningkatkan pelepasan insulin dan penyerapan ion kalsium.¹⁸ Flavonoid menurunkan kadar glukosa darah melalui dua mekanisme adalah mekanisme ekstra pankreas dengan cara menghambat aktivitas enzim α -glucosidase yang mengakibatkan terjadinya pengurangan absorpsi glukosa dan mekanisme intra pankreas melalui aktivitas antioksidan yang mencegah kerusakan sel beta pankreas. Flavonoid dapat juga meningkatkan lapisan mukosa usus, sehingga asupan glukosa ke dalam usus akan terhambat.¹⁶

Mekanisme ekstra pankreas melalui ikatan hidrosilasi dan substitusi pada cincin β . Gugus hidroksi pada cincin A dan B dapat meningkatkan efek inhibisi enzim α -glucosidase, sehingga gugus C3' dan C4' dihidroksi pada cincin B dapat berinteraksi dengan sisi aktif dari enzim α -glucosidase melalui ikatan hidrogen. Sedangkan, dengan adanya gugus hidroksil pada C3' berfungsi untuk mempertahankan pengikatan yang tepat pada molekul flavonoid. Oksigen yang terdapat pada gugus hidroksil di C3' dan C4' pada cincin B dan C3 pada cincin C berperan dalam berikatan dengan hidrogen dari sisi aktif enzim α -glucosidase.¹⁹

Mekanisme intra pancreas dimana flavonoid bertindak sebagai antioksidan, dengan cara mendonasikan atom hidrogennya atau melalui kemampuannya mengkelat logam, berada dalam bentuk glukosida (mengandung rantai samping glukosa) atau dalam bentuk bebas yang sering disebut aglikon, yang dapat melindungi kerusakan sel-sel pankreas dari radikal bebas. Flavonoid dapat menghambat peroksidasi lipid, menekan kerusakan jaringan oleh radikal bebas dan menghambat beberapa enzim.¹⁹ Flavonoid juga dapat bersifat protektif

terhadap kerusakan sel β sebagai penghasil insulin serta dapat mengembalikan sensitivitas reseptor insulin pada sel dan bahkan meningkatkan sensitivitas insulin.²⁰ Senyawa flavonoid dan polifenol memiliki struktur kimia yang mirip dengan substrat glukosidase alami, sehingga diduga mekanisme penghambatannya adalah berupa penghambatan kompetitif, dimana senyawa inhibitor akan bersaing dengan substrat alami dalam menempati sisi aktif dari enzim.²¹

Alkaloid dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menghambat absorpsi glukosa di usus, meningkatkan transportasi glukosa di dalam darah, merangsang sintesis glikogen dan menghambat sintesis glukosa dengan menghambat enzim glukosa 6-fosfatase, fruktosa 1,6 bifosfatase serta meningkatkan oksidasi glukosa melalui glukosa 6-fosfat dehidrogenase. Glukosa 6-fosfatase dan fruktosa 1,6-biosfatase adalah enzim yang berperan dalam glukoneogenesis. Penghambatan pada enzim glukosa 6-fosfatase dan fruktosa 1,6-bifosfatase dapat menurunkan pembentukan glukosa dari substrat lain selain karbohidrat.²² Peningkatan sekresi insulin dapat diakibatkan oleh adanya efek perangsangan saraf simpatis (simptomimetik) dari alkaloid yang berefek pada peningkatan sekresi insulin. (22,23)

Saponin merupakan salah satu senyawa metabolit sekunder dalam tumbuhan yang dapat ditandai dengan adanya busa stabil ketika dilarutkan dan digojog dalam air. Pelarut yang paling tepat digunakan dalam ekstraksi untuk melarutkan saponin adalah metanol dan etanol dengan konsentrasi 70% sampai dengan 95%.²⁴ Senyawa ini merupakan jenis glikosida yang mengandung molekul gula dengan 2 (dua) jenis aglikon yaitu steroid (C-27) dan triterpenoid (C-30). Jika saponin steroid dan triterpenoid dihidrolisis masing-masing akan menghasilkan saraponin dan sapogenin. Peranan saponin steroid secara farmakologi adalah dapat mengobati penyakit reumatik, anemia, diabetes, syphilis, impotensi, dan antifungi sedangkan saponin triterpen berperan sebagai antibakteri, antijamur, antiinflamasi dan ekspektoran.²⁵

Saponin dapat menghambat peningkatan kadar glukosa darah dengan cara menghambat penyerapan glukosa di usus halus dan menghambat pengosongan lambung yang mengakibatkan absorpsi makanan akan semakin lama dan kadar glukosa darah akan mengalami perbaikan.²⁶ Saponin juga menurunkan absorpsi glukosa di usus, menghambat transporter glukosa GLUT-1, meningkatkan pemanfaatan glukosa di jaringan perifer, dan penyimpanan glikogen serta peningkatan sensitifitas reseptor insulin di jaringan. Pengaruh saponin terhadap susunan membran sel dapat menghambat absorpsi molekul zat gizi yang lebih kecil yang seharusnya cepat diserap, misalnya glukosa.²² Ekstrak kayu kuning dengan menggunakan pereaksi Liebermann-Burchard yang merupakan suatu reaksi warna untuk mengidentifikasi jenis saponin dalam suatu simplisia, terbukti mengandung jenis saponin-triterpeneoid yang ditandai dengan cincin berwarna coklat.²⁷

Tanin merupakan pemangsa radikal bebas dan meningkatkan *uptake* glukosa dalam darah melalui aktifitas mediator insulin sehingga menurunkan kadar glukosa dalam darah.²⁸ Mekanisme kerja tanin terhadap penurunan kadar glukosa darah melalui mekanisme yaitu tanin menurunkan absorpsi nutrisi dengan menghambat penyerapan glukosa di intestinal, selain itu menginduksi regenerasi sel β pankreas yang berefek pada sel adipose sehingga menguatkan aktifitas insulin. Mekanisme proanthocyanidins dalam menurunkan kadar glukosa darah yaitu menekan stress oksidatif yang terkait dengan proses inflamasi karena induksi diabetogenik. Penekanan stress oksidatif tersebut melalui penghambatan peroksidasi lipid, dan generasi ROS (*Reaktiv Oksigen Spesies*).²⁹

Dengan demikian aktifitas menghambat inhibitor enzim α -glucosidase yang dimiliki oleh ekstrak air dan ekstrak etanol tanaman kayu kuning (*Arcangelisia flava*) ini tidak terlepas dari kandungan senyawa metabolit sekunder yang terkandung di dalamnya.

5. Kesimpulan

Ekstrak air dari akar kayu kuning memiliki nilai IC_{50} 48,68632 $\mu\text{g/mL}$ yang mempunyai aktifitas menghambat enzim α -glucosidase lebih baik daripada ekstrak air daun dan batang kayu kuning dengan nilai IC_{50} 195,161 dan 138,9881 $\mu\text{g/mL}$. Ekstrak etanol dari akar kayu kuning memiliki nilai IC_{50} 66,9616 $\mu\text{g/mL}$ yang mempunyai aktifitas menghambat enzim α -glucosidase lebih baik daripada ekstrak etanol daun dan batang kayu kuning dengan nilai IC_{50} 365,8793 dan 123,0814 $\mu\text{g/mL}$. Bagian akar dari kayu kuning mempunyai aktifitas menghambat kerja enzim α -glucosidase lebih tinggi daripada daun dan batang kayu kuning.

Daftar Pustaka

1. Kartini KS, Swantara IMD, Suartha IN. Isolasi dan Identifikasi Senyawa Aktif Ekstrak Etanol Buah Pare (*Momordica charantia*) yang dapat Menurunkan Kadar Glukosa Darah. *Cakra Kim.* 2015;3(12):32–8.
2. Kesehatan K. HASIL UTAMA RISKESDAS (Riset Kesehatan Dasar) 2018 [Internet]. 2018. Available from: www.depkes.go.id/2018/HasilRiskesdas2018.pdf.
3. Yuda IP, Aryenti, Juniarti. Aktivitas Inhibitor α -Glucosidase Ekstrak Daun *Toona sureni* (Bl .) Merr . sebagai Antihiperqlikemik. *Majalah Kesehatan PharmaMedika.* 2018;10(2):63–70.
4. Hidayat S, Napitupulu RM. *Kitab Tumbuhan Obat.* Penerbit Agriflo; 2015. 27 p.
5. Wulansari D, Jamal Y, Praptiwi, Augusta A. Pachybasin , a Major Metabolite from Culture Broth of Endophytic Coelomyceteous AFKR-18 Fungus isolated from a Yellow Moonseed Plant , *Arcangelisia flava* (L .) Merr . *HAYATI J Biosci.* 2014;21(2):95–100.
6. Pratama MRF. Akar Kuning (*Arcangelisia flava*) Sebagai Inhibitor

- EGFR : Kajian In Silico. Farmagazine. 2016;3(1):6–16.
7. Sulistiarini R, Soemardji AA, Elfahmi, Iwo MI. Journal of Pharmacy and Chemistry. J Trop Pharm Chem. 2020;8(2):7.
 8. Wahyudi LD, Ratnadewi AAI, Siswoyo TA. Potential Antioxidant and Antidiabetic Activities of Kayu Kuning (Arcangelisia Flava). Agric Agric Sci Procedia. 2016;9:396–402.
 9. Setyani W, Setyowati H, Palupi DHS, Rahayunnissa H, Hariono M. Antihyperlipidemia and Antihyperglycemic Studies of Arcangelisiaflava(L.)Merr. Phenolic Compound: Incorporation of In Vivo and In Silico Study at Molecular Level. Indones J Pharm Sci Technol. 2019;6(2):84.
 10. Verpoorte R, Siwon J, VanEssen GFA, Tiekem M, Svensen AB. Studies on Indonesian Medicinal Plants. VII. Alkaloids of Arcangelisia flava. J Nat Prod. 1981;45(5):582–4.
 11. Lee SY, Mediana A, Ashikin NAH, Azliana ABS, Abas F. Antioxidant and α -glucosidase inhibitory activities of the leaf and stem of selected traditional medicinal plants. Int Food Res J. 2014;21(1):165–72.
 12. Hartmann T. Diversity and variability of plant secondary metabolism: a mechanistic view. Entomol Exp Appl. 1996;80(1):177–88.
 13. Heinrich M, Barnes J, Garcia JMP, Gibbons S. fundamentals of Pharmacognocsy and phytotherapy. 3rd ed. Elsevier; 2018. 345 p.
 14. Singh R, Arif T, Khan I, Sharma P. Phytochemicals in antidiabetic drug discovery Therapeutic Sciences Phytochemicals in antidiabetic drug discovery. J Biomed Ther Sci. 2014;1(1):1–33.
 15. Marpaung MP, Mardiansah Y, Wulandari W. Aktivitas Diuretik Dan Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Akar Kuning (Fibraurea chloroleuca Miers) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. In Prosiding Seminar Nasional POKJANAS TOI Ke 52; 2017. p. 277–285.
 16. Marpaung MP, Handayani DW. The effect of solvent concentration on antioxidant activity of akar kuning (Fibraurea chloroleuca Miers) extract. In: The 3rd International Seminar on Chemistry. AIP Conference Proceedings 2049; 2018. p. 1–5.
 17. Nagmoti DM, Khatri DK, Juvekar PR, Juvekar AR. Antioxidant activity and free radical-scavenging potential of Pithecellobium dulce Benth seed extracts. Free Radicals Antioxidants. 2012;2(2):37–43.
 18. Chen M, Yan X, Chen Y, Zhao C. Phytochemicals for Non-insulin Diabetes Mellitus: A Minireview on Plant-Derived Compounds Hypoglycemic Activity. J Food Nutr Sci. 2017;5(2):23–7.
 19. Darmawi AR, Saleh C, Kartika R. Aktivitas Antihiperqlikemik dari Ekstrak Etanol dan n-Heksana Daun Kembang Bulan [Tithonia diversifolia A.Gray] Pada Tikus Putih Jantan. J Kim Mulawarman. 2015;12(2):10–4.
 20. Sasmita FW, Susetyarini E, Husamah, Pantiwati Y. Efek Ekstrak Daun Kembang Bulan (Tithonia diversifolia) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar (Rattus norvegicus) yang Diinduksi Alloxan. Biosfera. 2017;34(1):22–31.
 21. Riyanti S, Ratnawati J, Aprilianti S. Potensi buah okra (Abelmoschus esculentus (L .) Moench) sebagai inhibitor alfa-glukosidase. J Ilm Farm. 2018;6(1):6–10.
 22. Arjadi F, Mustofa. Ekstrak Daging Buah Mahkota Dewa Meregenerasi Sel Pulau Langerhans Pada Tikus Putih Diabetes. Biog J Ilmiah Biol. 2017;5(1):27–33.
 23. Hati K, Setiawan M, Yuliarta D. Pengaruh Rebusan Daun Sirih Merah (

- Piper Crocatum) Terhadap Penuruna Kadar Gula Darah Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* Yang Diinduksi Alloxan. 2013;9(1):59–64.
24. Harbone JB. Metode Fitokimia: Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan. Bandung: ITB; 1996.
 25. Evans WC. Trease and Evans Pharmacognosy. 16th ed. Saunders Elsevier; 2009.
 26. Minarno EB. Analisis Kandungan Saponin pada Daun dan Tangkai Daun *Carica pubescens* Lenne & K. Koch. El-Hayah. 2016;5(4):143–52.
 27. Darma W, Marpaung MP. Analisis Jenis dan Kadar Saponin Ekstrak Akar Kuning (*Fibraurea chloroleuca* Miers) Secara Gravimetri. J Pendidik Kim dan Ilmu Kim. 2020;3(1):51–9.
 28. Kumari M, Jain S. Tannin : An Antinutrient with Positive Effect to Manage Diabetes. Res J Recent Sci. 2015;1(12):1–4.
 29. Yokozawa T, Cho EJ, Park CH, Kim JH. Protective Effect of Proanthocyanidin against Diabetic Oxidative Stress : Review Article. Evidence-Based Complement Altern. 2012;2012.

In vitro study of antifungal effect of Carica papaya peel var. california extract against Candida albicans

Trisnawaty K¹, Rauna, A.E², Dewi, S.R.P.³, Handayani, P.^{3*}

¹Biomedical Department, Dentistry, Medical Faculty of Universitas Sriwijaya, Palembang-Indonesia

²Dentistry Academic Program, Dentistry, Medical Faculty of Universitas Sriwijaya, Palembang-Indonesia

³Oral Medicine Department, Dentistry, Medical Faculty of Universitas Sriwijaya, Palembang-Indonesia

*Corresponding author's email Pudji Handayani: pudji.handayani@fk.unsri.ac.id

Received 12 Nopember 2020; accepted 11 Desember 2020

ABSTRACT

Candida albicans is mostly found in oral cavity as an opportunistic microbiota in some oral mucous diseases. The papaya peel extract is a rich source of antifungal compounds. The aimed of this study was to determine antifungal effect of carica papaya peel extract againts *Candida albicans*. This study was experimental laboratory with post-test only control group design. The macerated ethanol extract of papaya peel were divided into six groups based on its concentrations. It consisted of 2.5%, 5%, 10%, 20% concentration of papaya peel extract, nystatin as positive control, and distilled water as negative control. All concentration of papaya peel extracts were effective against the growth of *C. albicans*. The minimum inhibitory concentration was 2.5%. Conclusion of this research shows that the extract of papaya peel var California has antifungal effect against *C. albicans*.

Keywords: antifungal, *Candida albicans*, *Carica papaya*.

Abstrak

Candida albicans merupakan suatu microbiota oportunistik yang paling banyak ditemukan pada beberapa penyakit mukosa mulut. Ekstrak kulit pepaya kaya akan komponen antijamur. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek antijamur ekstrak kulit pepaya terhadap *Candida albicans*. Penelitian ini merupakan suatu penelitian laboratorium dengan desain *post-test only control group*. Ekstrak kulit pepaya didapatkan dengan metode maserasi menggunakan etanol yang kemudian dibagi menjadi 6 kelompok dengan berbagai konsentrasi. Konsentrasi ekstrak yang digunakan adalah 2,5%, 5%, 10%, 20%, dengan nystatin sebagai kontrol positif dan akuades sebagai kontrol negatif. Hasil Penelitian menunjukkan bahwa semua konsentrasi ekstrak kulit pepaya efektif dalam menghambat pertumbuhan *Candida albicans*. Daya hambat minimum yaitu pada konsentrasi 2,5%. Kesimpulan penelitian ini adalah ekstrak kulit pepaya var. California memiliki efek antifungal terhadap *Candida albicans*.

Kata Kunci: antijamur, *Candida albicans*, *Carica papaya*.

1. Introduction

Candida albicans (*C. albicans*) is a normal microflora in the oral cavity and can turn into opportunistic pathogens that causes oral infections if there are underlying predisposing conditions. These predisposing conditions included decreased body defense, metabolic diseases, immunosuppressive therapy, and Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS/HIV).^{1,2} As many as 50% of Oral Candidiasis cases is caused by *C. albicans*.^{2,3} Some clinical findings related to the infection included Pseudomembranous Candidiasis, Erythematous Candidiasis, Leukoplakia Candidiasis, Denture Stomatitis, Angular Cheilitis, Median Rhomboid Glossitis, and HIV-related Oral Candidiasis.^{4,5} Moreover, *C. albicans* also contributes to the formation of microbial acids which causes glucose and maltose fermentation and produces acids and gases.⁶ The presence of the fungus *C. albicans* can increase with the attachment of *Streptococcus mutans* to biofilms and dental caries substances. *C. albicans* have significant contribution to the pathogenesis of active caries in children.^{6,7}

Treatment of infections caused by *C. albicans* is antifungals. Along with the increasing cases of Candidiasis, treatment with synthetic materials has been widely developed. However, there are side effects of synthetic antifungal drugs such as nystatin, amphotericin B, ketoconazole, and fluconazole. Furthermore, there are side effects of synthetic antifungal drugs, in which continuous use can cause drug resistance. Therefore, other treatment modalities are needed to reduce these side effects by using herbal medicines as an alternative treatment.⁸

Papaya (*Carica papaya*) is known to be one of the plants that has

benefits in curing diseases. The parts of papaya plants that can be used as herbal medicines include the fruit, leaves, and flowers. Yogiraj et al. (2014) mentioned that parts of papaya plants including leaves, seeds, latex, and fruit have medical value.⁹ The peel of raw papaya fruit is known to contain flavonoids, phenols, tannins, saponins, and antioxidant properties as antibacterial and antifungal.¹⁰⁻¹³ Based on the research of Egbuonu et al. (2017), 10% ethanol extract of raw papaya peel of Agric variety can inhibited the growth of *C. albicans* 20 mm. This can be due to high active compound in papaya peel of Agric variety.¹⁴

In Indonesia, there were various types of papaya, but the most frequent and the most common type of papaya was the Californian variety. Based on this explanation, further study needs to be conducted to understand the potential antifungal effect of raw papaya peel extract (*Carica papaya*) of California variety in Indonesia. This in vitro study was aimed to determine the antifungal effect and determine the minimum inhibitory concentration (MIC) of papaya peel extract of Californian variety against *C. albicans*.

2. Methods

Preparations of Papaya Peel Extract

Raw papaya of Californian variety was bought from farmers and washed with tap water. The papaya skin was peeled with peeler then air dried for 3 hours and dried in the oven for 3 days at 40°C. The dried papaya peel then mashed up using blender to form powder. The obtained powder was then extracted using maceration method, immersed in 96% ethanol solution at room temperature and stored in a place free of sunlight. The solution was immersed for 3 days while stirred occasionally, then

filtered with Whatman paper. After filtering, ethanol filtrate was then evaporated with a rotary evaporator at 40°C with rotational speed of 77 rpm, to eliminate excess solvents to obtain thick extract of papaya peel. The extract *Carica papaya* var. California peel was made into 4 concentration; 2.5%, 5%, 10%, and 20% that were used in this study.

Phytochemical Test of Californian Papaya Peel Extract

The evaluation of bioactive compound of *Carica papaya* var. California peel was done by phytochemical Screening. The result of phytochemical screening of *Carica papaya* var. California peel were positive for alkaloids, steroid, and tannin.

Preparations of *C. albicans* Media

Six grams of Saboraud Dextrose Agar (SDA) were put into Erlenmeyer flask and 180 ml of sterile distilled water was added. The media was heated to dissolve the whole agar. The media was autoclaved at 121°C for 15 minutes. Afterwards, the media was poured into petri dishes and allowed to stand until the media solidified.

Preparations of *C. albicans* Suspension

Some fungal colonies were taken from *C. albicans* culture on SDA media using a transfer loop. The transfer loop was dipped into a test tube containing 0.9% NaCl until homogeneous. The test tube was covered with cotton and incubated for 24 hours at 37°C. The solution was then compared to Mac Farland 0.5 standard. If the turbidity is still lacking, *C. albicans* can be added, otherwise then the solution can be diluted again. The obtained *C. albicans* suspension

turbidity was in accordance to Mac Farland 0.5 standards or proportional to the number of fungal 1.5×10^8 CFU/ml. *C. albicans* suspension was then taken by dipping a cotton swab into the solution and then scraping it into 5 petri dishes containing SDA media evenly.

Antifungal Effect Test (Disc Diffusion)

This study was aimed to determine the antifungal effect of papaya peel extract of California variety against clinical isolates of *C. albicans* using agar discs diffusion test method (Kirby-Bauer) with 6 mm diameter disc paper. Five petri dishes containing *C. albicans* in the media was prepared. Paper disc was soaked for 15 minutes in each treatment extract concentrations of 2.5%, 5%, 10%, 20%, positive control, and negative control. Then the disc paper was taken using nippers and placed above the agar that has been smeared with *C. albicans*. Five petri dishes containing *C. albicans* were placed with 4 variations of the extract concentration (2.5%, 5%, 10%, and 20%), positive control, and negative control. Then the petri dishes were incubated for 24 hours at 37°C. The formation of clear zone was observed in the petri dishes and were measured using calipers. Clear zone area that formed showed the amount of inhibition of papaya peel extract against *C. albicans*. The primary data results obtained were analyzed and described descriptively.

3. Results

Phytochemical test results of the ethanol extract of Californian papaya peel in showed that the ethanol extract of papaya peel contains alkaloids, tannins, and steroids. These results was in line with the previous study of Lydia et al. (2016) and Shiddique et al. (2017).^{12,15}

However, it was different from studies conducted by Dada et al. (2016) and Chukwuka et al. (2013), which stated that papaya peel extracts contained phytochemical compounds such as saponins and flavonoids, while this study did not indicate the presence of these compounds.^{10,11} Based on the study by Chukwuka et al. (2013), raw papaya peel extract has high saponin content,¹⁰ which according to Alfiah et al. (2015), saponin is a compound that works by disrupting the stability of the fungal cell membrane which lead to cell membrane damage and causes various important components from the fungal cell to be released, such as protein, nucleic acids and nucleotides.¹⁶ According to Alves et al. (2016), flavonoids work by inhibiting the synthesis of fungal cell walls because it has trimethoxyflavone (TMF) which inhibits fungal growth. Flavonoid activity also prevents ergosterol from binding to the fungal cell membrane. Ergosterol is an important sterol in fungal filaments and yeast for fungal nutrition.^{17,18}

The difference in the phytochemical results of the papaya peel extract might be caused by the different of papaya varieties. According to Abdullah et al. (2010), the various types of papaya caused the active compounds contained also vary, the difference in the amount and type of content of the active compound also depends on the age of the plant.¹⁹ The statement was supported by Chukwuka et al. (2013), in terms of differences in age (maturity stage) of the papaya. Raw papaya peel has a higher active compound content compared to mature or very mature stage of papaya.¹⁰

Inhibition Test of *C. albicans* Using Discs Diffusion Method

This study consisted of six treatment groups, i.e. papaya peel extract with concentrations of 2.5%, 5%, 10%, 20%, positive control, and negative control with 5 replications. The results of the inhibition zone measurements of all treatments are written in millimeters (mm) that can be seen in Table 1.

Table 1. Mean and Standard Deviation of Inhibited Zones of Raw Papaya Peel Extract against *C. albicans*

Group	Total	Mean (mm)	SD	Min*	Max**
2,5%	5	1.56	2.96	0	6.8
5%	5	0.88	0.52	0	1.4
10%	5	1.2	1.64	0	4
20%	5	0.8	0.83	0	2
Control (+)	5	5.67	3.14	3	10.7
Control (-)	5	0	0	0	0

*Minimum

**Maximum

Based on Table 1, it can be seen that the highest inhibitory zone of papaya peel extract is found at 2.5% concentration with mean of 1.56 mm (SD \pm 2.96). However, the inhibition zone decreased when the extract concentration was increased to 5%, 10%, and 20%, the inhibition zone decreased to 0.8 mm (SD \pm 0.83). The positive controls had an average inhibition zone greater than all extract concentrations while the negative controls did not show any inhibitory zone. The inhibition zone diameter of California papaya peel extract against the growth of clinical *C. albicans* isolates can be seen in Figure 2.

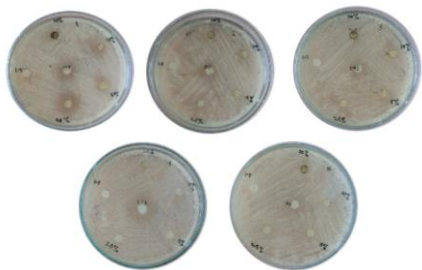


Figure 2. Inhibition Zones of Raw Papaya Peel Extract against *C. albicans*

Inhibition zones are formed due to the presence of active substances contained in papaya peel such as tannins, alkaloids, and steroids. Tannin is a polyphenol group compound that works with the target of fungal cell wall polypeptide which causes damage to the fungal cell wall and causes increase to fungal cell permeability, thus fungal growth is inhibited.²⁰ Alkaloids also have antimicrobial activity due to pH > 7 with alkaline properties that can inhibit the RNA and DNA polymerization and fungal cell protein synthesis. Therefore, the growth of *C. albicans* can be suppressed.^{15,17} Steroids can inhibit fungal growth, through the cytoplasm of the fungal cell or interfere with the growth and development of fungal spores. Steroids have lipophilic properties that can inhibit spore germination.¹⁶

4. Discussion

Based on the results of the inhibition zone, it can be seen that increasing the concentration of papaya peel extract does not always increasing the diameter of the inhibition zone. The results of this study are similar to study conducted by Fitriani et al. (2012), that the increased concentration of the Salam leaf extract (*Syzygium polyanthum (wight) walp.*) was not always able to increase the inhibitory zone against *C. albicans*. This is because the higher the concentration of the extract the greater the molecules that were formed. Therefore, there is no direct contact between the active compound and the fungi due to the difficult diffusion process.²¹ According to Setiorini et al. (2014), determination of Minimum Inhibitory Concentration (MIC) is based on the lowest concentration of extract that produced inhibition zone. Based on the results, the MIC of ethanol extract of papaya peel against *C. albicans* is 2.5%.²²

According to the theory suggested by Davis and Stout (1971), the diameter of the inhibitory zone formed in the in vitro test of 0 to 4 mm was categorized as weak.²³ Thus, the antifungal effect from this study was relatively weak. The weak antifungal effect in this study was different from the study conducted by Egbuonu et al. (2017), which showed that the 10% ethanol extract of raw papaya peel of Agric variety can inhibit the growth of *C. albicans* by 20 mm.¹⁴ The large inhibitory zone suggested that the ethanol extract of raw papaya peel of Agric variety have a relatively strong antifungal effect.²³ Hilzon CF (2016) stated that papaya peel extract with 30% concentration inhibited *C. albicans* zone by 13 mm.²⁴ The antifungal effect was categorized as strong, while this study

showed that 20% papaya peel extract had weak antifungal effect. Californian papaya peel has a small antifungal effect compared to other parts of papaya such as leaves and seeds.^{25,26}

The weak inhibition of papaya peel extract indicated the lack of concentration of the compounds contained in the extract, thus the effect antifungal was not optimal. The active compound which is absorbed in the disc paper is suspected to be not optimal due to an imperfect dilution process. The extract that was used was too thick and sticky thus cannot dissolve completely in distilled water, causing granules within the extract. The differences in the inhibition zone in this study and previous studies might be caused by various factors, one of these can be caused by differences of types and amounts of active compounds present in this study, that can influence the result of antifungal effect. The different types and amounts of active compounds are influenced by the variety, stage, and environment in which papaya grows, such as ambient temperature, humidity, adequate sunlight, and water availability. The quality of an extract depends by the type and the number of chemical compounds it contains, the way it was extracted, and the selection of the solvent.²⁴

The difference in antifungal effects in this study compared to previous studies might have been caused of *C. albicans* isolates that are different from *C. albicans* isolates used by previous studies. The inhibitory zone of positive controls observed from this study, was not in accordance with inhibitory zone in general positive controls. It might be assumed that the *C. albicans* isolate in this study was not a standard isolate but a clinical isolate and might have started resistance caused by drug storage factors.

5. Conclusion

Based on these results, the ethanol extract of raw papaya peel (*Carica Papaya*) of Californian variety has a weak antifungal effect with MIC value of 2.5% against *Candida albicans* in vitro.

Other dilution agents should be used to dissolve the thick and sticky extract so that the extract can be dissolved homogeneously and phytochemical quantitative tests are required to determine the number of compounds contained in Californian papaya peel extracts

Acknowledgement

This research was funded by “Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat” (LPPM) Universitas Sriwijaya, contract number: 0146.98/UN9/SB3.LP2M.PT/2019.

References

1. Nejad BS, Rafiei A, Moosanejad F. Prevalence of candida species in the oral cavity of patients with periodontitis. *African J Biotechnol.* 2011;10(15):2987–90.
2. Patil S, Rao R, Majumdar B, Anil S. Clinical appearance of oral candida infection and therapeutic strategies. *Front Microbiol.* 2015;6(1391):1–10.
3. Getas I, Wiadnya I, Waguriani L. Pengaruh penambahan glukosa dan waktu inkubasi pada media sda (sabaroud dextrose agar) terhadap pertumbuhan jamur candida albicans. *Media Bina Ilm.* 2014;8(1):51–7.
4. Glick M. *Burket's oral medicine.* 12th ed. USA: People's Medical Publishing House; 2015. 93–96 p.
5. Kalista K, Chen L, Wahyuningsih R, Rumende C. Karakteristik klinis dan prevalensi pasien kandidiasis invasif di rumah sakit cipto mangunkusumo. *J Penyakit Dalam Indones.* 2017;4(2):56–61.

6. Klinke T, Kneist S, Soet J, Kuhlisch E, Mauersberger S, Forster A, et al. Acid production by oral strains of candida albicans and lactobacilli. *Caries Res.* 2009;43:83–91.
7. Barbieri D de, Vicente VA, Fraiz FC, Lavoranti OJ, Svidzinski T, Pinheiro RL. Analysis of the in vitro adherence of streptococcus mutans and candida albicans. *Brazilian Journal of Microbiology.* Brazilian J Microbiol. 2007;38:624–31.
8. Garcia-cuesta C, Sarrion-Pérez M-G, Bagán J V. Current treatment of oral candidiasis: a literature review. *J Clin Exp Dent.* 2014;6(5):576–82.
9. Yogiraj V, Goyal PK, Chauhan CS, Goyal A, Vyas B. Carica papaya linn: an Overview. *Int J Herb Med.* 2015;2(5):1–8.
10. Chukwuka KS, Iwuagwu M, Uka UN. Evaluation of nutritional components of carica papaya l. at different stages of ripening. *IOSR-JPBS.* 2013;6(4):13–6.
11. Dada FA, Nzewuji FO, Esan AM, Oyeleye SI, Adegnola VB. Phytochemical and antioxidant analysis of aqueous extracts of unripe pawpaw (Carica papaya Linn.) Fruit's peel and seed. *IJRRAS.* 2016;27(3):68–71.
12. Lydia E, Riyazudin M, John S, Thiyagarajan S. Investigation on the phytochemicals present in the fruit peel of carica papaya and evaluation of its antioxidant properties. *Int J Heal Allied Sci.* 2016;5:247–52.
13. Siddique S, Nawaz S, Muhammad F, Akhtar B, Aslam B. Phytochemical screening and in-vitro evaluation of pharmacological activities of peels of musa sapientum and carica papaya fruit. *Nat Prod Res [Internet].* 2018;32(11):1333–6. Available from: <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1342089>
14. Egbonu ACC, Ike AC, Onyeabo C, Okechukwu RC. Comparative Assessment of Some Nutritive and Antifungal Properties of Milled Carica papaya Peels and Seeds. *European J Med Plants.* 2017;18(1):1–7.
15. Rezeki S, Chismirina S, Iski A. Pengaruh ekstrak daun sirih merah (piper crocatum) terhadap pertumbuhan candida albicans. *J Syiah Kuala Dent Soc.* 2017;2(1):52–62.
16. Alfiah RR, Khotimah S, Turnip M. Efektivitas ekstrak metanol daun sembung rambat (mikania micrantha kunth) terhadap pertumbuhan jamur candida albicans. *Protobiont.* 2015;4(1):52–7.
17. Arif T, Bhosale JD, Kumar N, Mandal TK, Bendre RS, Lavekar GS. Natural products – antifungal agents derived from plants. *J Asian Nat Prod Res.* 2009;11(7):621–38.
18. Filho AA, Oliveira HM, Meireles DR, Maia GL, Filho JM, Júnior JP, et al. In vitro anti-Candida activity and mechanism of action of the flavonoid isolated from praxelis clematidea against candida albicans species. *J Appl Pharm Sci.* 2016;6(01):66–9.
19. Abdullah MM, Ariowibisono P, Ariefiandy R, Fauzi M, Sutarto. Skrining potensi kulit buah pepaya mentah sebagai obat antimalaria alami. *PKMP.* 2000;172–4.
20. Rahmi A, Roebiakto E, Leka L. Potensi ekstrak rimpang kencur (kaempferia galanga l.) menghambat pertumbuhan candida albicans. *MLTJ.* 2016;2(2):70–6.
21. Fitriani A, Hamdiyati Y, Engriyani R. Aktivitas antifungi ekstrak etanol daun salam (syzygium polyanthum (wight) walp.) terhadap pertumbuhan jamur candida abicans secara in vitro. *Biosfera.* 2012;29(2):71–9.
22. Setiorini MS, Soegihardjo CJ, Atmodjo K. Potensi pengaruh antimikroba krim ekstrak patah tulang (euphorbia tirucalli linn.) terhadap propionibacterium acnes atcc 11827 dan candida albicans atcc 24433. *J Farm Sains dan Komunitas.* 2014;11(2):64–71.
23. Kandoli F, Abijulu J, Leman M. Uji

- daya hambat ekstrak daun durian (*durio zybethinus*) terhadap pertumbuhan *candida albicans* secara *in vitro*. *J Ilm Farm.* 2016;5(1):46–52.
24. Fugaban-Hizon C. Comparative study on the antifungal property of banana and papaya peel extract on *candida albicans* when added to glucose yeast peptone agar. *SAJB.* 2016;4(2):154–7.
 25. Ajah HA. *In vitro* and *in vivo* studies on the anticandidal activity of carica papaya seed extract. *Eur J Biol Med Sci Res.* 2015;3(3):33–45.
 26. Rosari IR, Zulfian, Sjahriani. Pengaruh ekstrak daun pepaya (*carica papaya* L.) terhadap pertumbuhan *candida albicans*. *J Ilmu Kedokt dan Kesehat.* 2014;1(2):127–34.

Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 96% Biji Mahoni (*Swietenia Mahagoni L.*) dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah pada Mencit (*Mus Musculus*) yang Diinduksi Aloksan

Widiasari Santi¹, Mursyida Eliya¹, Maysyarah Anisa²

¹Departemen Biomedik Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Abdurrah

²Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Abdurrah

email: santi.widiasari@unnivrab.ac.id

Received 19 September 2020; accepted 11 Desember 2020

ABSTRAK

Diabetes Melitus merupakan penyakit kronik yang terjadi karena tubuh tidak dapat menghasilkan cukup hormon insulin atau tidak efektifnya penggunaan insulin yang akan menyebabkan hiperglikemia. Salah satu tumbuhan di Indonesia yang dapat dimanfaatkan adalah biji mahoni (*Swietenia mahagoni L.*). Biji mahoni (*Swietenia mahagoni L.*) dilaporkan oleh para peneliti memiliki efek farmakologi anti-diabetes. Dari biji mahoni, terdapat kandungan senyawa flavonoid yang disebut *swietenin*. *Swietenin* berfungsi sebagai anti-oksidan dalam perbaikan pada sel jaringan pankreas dan dapat meningkatkan jumlah insulin di dalam tubuh. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui efektivitas ekstrak etanol biji Mahoni (*Swietenia mahagoni L.*) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian "pre and post test control group design". Sampel yang digunakan adalah 36 ekor mencit putih jantan. Mencit dibagi dalam 6 kelompok perlakuan yang terdiri dari kelompok normal, larutan aquades sebagai kontrol negatif, metformin 500mg/kg sebagai kontrol positif dan ekstrak etanol 96% biji mahoni dosis 70 mg/kg/hari, 140 mg/kg/hari, 280 mg/kg/hari selama 14 hari. Kemudian pada hari ke-14, dilakukannya pengukuran glukosa darah mencit menggunakan *Blood Glucose Test Meter*. Hasil uji statistik, mencit yang diberi ekstrak etanol 96% biji mahoni (*Swietenia mahagoni L.*) berbagai dosis menunjukkan adanya penurunan kadar gula darah secara signifikan ($p < 0,05$). Dosis 280 mg/kgBB menunjukkan hasil penurunan kadar gula darah paling baik dari berbagai dosis. Dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol 96% biji mahoni (*Swietenia mahagoni L.*) dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit yang diinduksi aloksan.

Kata kunci: diabetes melitus, ekstrak biji mahoni, hiperglikemia, swietenin.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic disease that occurs because the body cannot produce enough hormone insulin or ineffective use of insulin which will cause an increase in blood calcium levels (hyperglycemia). One of the plants in Indonesia that can be utilized is mahogany seeds (Swietenia mahagoni L.). Mahogany seeds (Swietenia mahagoni L.) reported by the researchers have a pharmacological effect on anti-diabetic. From mahogany seeds, there are flavonoid compounds called swietenin. Swietenin function as an anti-oxidant in repairing pancreatic tissue cells and can increase the amount of insulin in the body. The purpose of study is investigate the effect of mahogany seeds (Swietenia mahagony L.) ethanol 96% extract to reduce blood glucose level of alloxan reduced mice (Mus musculus) This study was an experimental study with a "pre and post test control group design". The sample used was 36 male white. Mice were divided into 6 treatment groups consisting of normal groups, distilled water solution as negative control, metformin 500mg / kg as positive control and ethanol extract 96% mahogany seeds (Swietenia mahagony L.) with various doses of 70 mg/kg/day, 140 mg/kg/day, 280 mg/kg/day for 14 days. Then on day 14, the measurement of blood glucose in mice using Blood Glucose Test Meter. The results of statistical test, mice given ethanol extract 96% mahogany seeds (Swietenia mahagoni L.) various doses showed a significant decrease in blood sugar levels ($p < 0.05$). A dose of 280 mg / kg shows the best result in a decrease in blood sugar levels from various doses. Ethanol extract 96% of mahogany seeds (Swietenia mahagoni L.) can reduce blood glucose levels in mice induced by alloxan.

Keywords: diabetes mellitus, mahogany seed extract, hyperglycemic, swietenin.

1. Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) atau kencing manis merupakan penyakit kronik yang terjadi karena tubuh tidak dapat menghasilkan cukup hormon insulin atau tidak efektifnya penggunaan insulin yang akan menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia) (*International Diabetes Federation* [IDF], 2017). DM memiliki komplikasi seperti nefropati, retinopati, neuropati, kerusakan mikrovaskular dan makrovaskular (Hashim *et al*, 2013). Jumlah kejadian DM pada tahun 2017 di dunia sekitar 425 juta dan diperkirakan akan meningkat menjadi 629 juta pada tahun 2045 (IDF, 2017). Prevalensi DM di Indonesia meningkat dari 6,9% menjadi 8,5% (Riset Kesehatan Dasar [RISKESDAS], 2018). Data prevalensi DM pada Provinsi Riau sekitar 1,2% dari 4 juta jumlah penduduk (Riset Kesehatan Dasar [RISKESDAS], 2013).

Pengobatan DM memerlukan waktu yang teratur dan terus menerus agar metabolisme karbohidrat penderita menjadi normal sehingga tidak terjadi komplikasi. Etanobotani melaporkan bahwa sekitar 1.200 tumbuhan menunjukkan efek anti-diabetes. *World Health Organization* (WHO) telah merekomendasikan untuk memanfaatkan tanaman tradisional untuk pengobatan DM (Kitukale dan Chandewar, 2014). Masyarakat Indonesia sudah sejak lama mengenal obat tradisional yang berasal dari tumbuh-tumbuhan dan masyarakat mengetahui bahwa obat tradisional dapat mengobati DM (Falah *et al*, 2010).

Banyaknya tumbuhan dalam pengelolaan DM maka perlu adanya dasar ilmiah dalam mendasari penggunaan tumbuhan yang memiliki khasiat obat (Rashid *et al*, 2014). Salah satu tumbuhan di Indonesia yang dapat di manfaatkan adalah

biji mahoni (*Swietenia mahagoni* L.). Biji mahoni (*Swietenia mahagoni* L.) dilaporkan oleh para peneliti memiliki efek farmakologi anti-inflamasi, anti-mikroba, anti-oksidan, anti-diabetes (Naveen *et al*, 2014). Dari biji mahoni, terdapat kandungan senyawa flavonoid yang dinamakan *swietenin* dimana berfungsi sebagai agen hipoglikemik (Preedy, Watson dan Patel, 2011).

Hasil pengamatan dari beberapa penelitian menjelaskan bahwa biji Mahoni (*Swietenia mahagoni* L.) terbukti memiliki efek hipoglikemia pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan (Divya *et al*, 2012). Berdasarkan latar belakang diatas, dilakukanlah penelitian ini untuk membuktikan secara ilmiah pengaruh pemberian ekstrak etanol 96% biji Mahoni (*Swietenia mahagoni* L.) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan.

2. Metode

Penelitian dilakukan di Laboratorium Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Universitas Riau (STIFAR UR). Sampel penelitian ini adalah mencit putih (*Mus musculus*) sebanyak 30 ekor yang telah diinduksi aloksan untuk mendapatkan keadaan diabetes melitus. Seluruh mencit dibagi dalam 6 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit dengan perlakuan yang berbeda pada setiap kelompoknya. Selama proses penelitian berlangsung, sampel dalam keadaan sehat dan tidak terdapat sampel yang *droup out*.

Sebelum dilakukan penelitian, mencit (*Mus musculus*) diadaptasikan dengan lingkungan \pm 1minggu. Semua hewan coba diberikan perlakuan yang sama dan dibagi berdasarkan kelompok. Alas kandang diberi serutan kayu sehingga mempercepat serapan

kotoran. Kandang diletakan pada suhu ruangan yang berventilasi cukup dengan sirkulasi udara yang baik. Selama percobaan diberi makan dan minum secara *ad libitum*.

Biji mahoni (*Swietenia mahagony* L.) didapat dari penjual tumbuhan tradisional di pasar Dupa Kota Pekanbaru, Riau. Bagian tanaman yang digunakan adalah biji mahoni (*Swietenia mahagony* L.). Biji mahoni diambil sebanyak 2kg, kemudian dirajang untuk membuat serbuk simplisia lalu dimasukkan dalam benjana maserasi, ditambahkan etanol 96% hingga sampel terendam semuanya. Wadah ditutup, disimpan pada tempat yang terlindung dari cahaya matahari sambil sesekali diaduk, biarkan selama 5 hari. Kemudian ekstrak disaring, diulangi perendaman dengan etanol 96% sebanyak 3 kali sehingga zat yang didalam tanaman biji mahoni tidak ada yang tersisa atau tersaring dengan sempurna. Selanjutnya pelarut diuapkan dengan bantuan alat destilasi pada suhu tertentu sehingga di peroleh ekstrak yang kental.

Pada hewan coba dilakukan induksi aloksan menggunakan dosis 120 mg/kgBB, dimana dosis konversi untuk mencit dengan berat 20g . Dosis untuk 1 ekor mencit = $20/1000 \times 120 = 2,4\text{mg}$.

Mencit diabetes dibagi menjadi enam kelompok dan masing-masing kelompok terdiri dari lima ekor, tiap kelompok akan mendapat perlakuan berbeda, yaitu:

1. Kelompok 1 sebagai kelompok normal.
2. Kelompok 2 sebagai kontrol negatif diinduksi aloksan 120mg/kgBB secara intraperitoneal kemudian diberi aquades oral 0,5mL selama 14 hari.
3. Kelompok 3 sebagai kontrol positif diinduksi aloksan 120mg/kgBB secara intraperitoneal dan diberikan metformin 500mg/kgBB selama 14 hari.
4. Kelompok 4 diinduksi aloksan 120mg/kgBB secara intraperitoneal dan diberikan ekstrak etanol biji mahoni dosis 70mg/kgBB selama 14 hari.
5. Kelompok 5 diinduksi aloksan 120mg/kgBB secara intraperitoneal dan diberikan ekstrak etanol biji mahoni dosis 140mg/kgBB selama 14 hari.
6. Kelompok 6 diinduksi aloksan 120 mg/kgBB secara intraperitoneal dan diberikan ekstrak etanol biji mahoni dosis 280mg/kgBB selama 14 hari.

Perlakuan yang dilakukan pada setiap kelompok dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Perlakuan Setiap Kelompok

Kelompok (P)	Aquades	Metformin	Aloksan	Ekstrak etanol biji mahoni (mg)
Normal	-	-	-	-
P1 (kontrol -)	(+)	-	(+)	-
P2 (kontrol +)	-	(+)	(+)	-
P3	-	-	(+)	70mg
P4	-	-	(+)	140mg
P5	-	-	(+)	280mg

Pada tahap selanjutnya dilakukan pengambilan darah pembuluh darah pada ekor mencit. Kadar glukosa darah hewan uji diukur dengan menggunakan *Blood Glucose Test Meter*.

3. Hasil

Berdasarkan hasil pengukuran kadar glukosa darah hewan uji pada tiap kelompok perlakuan didapatkan hasil.

Table

1 2. Data kadar glukosa darah mencit sebelum perlakuan	Kelompok	N	Minimum	Maksimum	Rerata	SD	Varian
	Perlakuan		(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)		
	Kelompok 1	5,00	117,00	123,00	120,00	2,55	6,50
	Kelompok 2	5,00	204,00	218,00	211,20	5,07	25,70
	Kelompok 3	5,00	208,00	230,00	217,60	8,84	78,300
	Kelompok 4	5,00	207,00	238,00	221,40	13,10	171,80
	Kelompok 5	5,00	208,00	238,00	225,00	13,52	183,00
	Kelompok 6	5,00	228,00	240,00	233,00	4,58	21,00

Table

1 3. Data kadar glukosa darah mencit setelah perlakuan	Kelompok	N	Minimum	Maksimum	Rerata	SD	Varian
	Perlakuan		(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)		
	Kelompok 1	5,00	128,00	135,00	130,80	2,77	7,70
	Kelompok 2	5,00	234,00	242,00	238,20	3,19	10,20
	Kelompok 3	5,00	144,00	167,00	155,20	9,60	92,20
	Kelompok 4	5,00	175,00	199,00	184,40	9,37	87,80
	Kelompok 5	5,00	168,00	181,00	175,00	4,95	24,50
	Kelompok 6	5,00	165,00	179,00	171,20	5,80	33,70

Tabel 4. Data kadar glukosa darah mencit sebelum dan setelah perlakuan

Kelompok Perlakuan	N	Mean \pm SD Glukosa darah hari-1 (mg/dL)	Mean \pm SD Glukosa darah hari-14 (mg/dL)	Mean \pm SD Penurunan glukosa darah (mg/dL)
Kelompok 1	5,00	120,00 \pm 2,55	130,80 \pm 2,77	-10,80 \pm 3,19
Kelompok 2	5,00	211,20 \pm 5,07	238,20 \pm 3,19	-27,00 \pm 5,47
Kelompok 3	5,00	217,60 \pm 8,84	155,20 \pm 9,60	62,40 \pm 2,88
Kelompok 4	5,00	221,40 \pm 13,10	188,40 \pm 9,37	37,00 \pm 8,09
Kelompok 5	5,00	225,00 \pm 13,52	175,00 \pm 4,95	50,00 \pm 8,94
Kelompok 6	5,00	233,00 \pm 4,58	171,20 \pm 5,80	61,80 \pm 6,83

**Gambar 1. Grafik Selisih penurunan kadar glukosa darah mencit sebelum dan sesudah perlakuan**

Pada tabel 4 dan gambar 1 diatas dapat dilihat nilai kadar glukosa darah setelah diberi ekstrak etanol 96% biji mahoni pada kelompok perlakuan (IV, V, VI) mengalami penurunan dibandingkan kelompok kontrol negatif. Nilai hasil menunjukkan bahwa penurunan terbesar terdapat pada kelompok perlakuan VI.

Hasil yang didapat dari uji statistic *one way anova* adalah $p < 0,05$, hal ini memiliki makna bahwa terdapat perbedaan antar kelompok data yang dibandingkan. Uji kemudian dilanjutkan dengan uji *post hoc* yaitu uji *Bonferroni* untuk menilai kelompok mana yang memiliki perbedaan ($p \text{ value} < 0,05$).

4. Pembahasan

Kadar penurunan glukosa darah mencit rata-rata pada kelompok perlakuan (IV, V, VI) adalah 37,00mg/dl, 50,00 mg/dl, 61,80 mg/dl. Hal ini memiliki makna bahwa ekstrak etanol 96% biji mahoni berbagai dosis dapat menurunkan gula darah mencit dibandingkan dengan kontrol negatif.

Penelitian Mahid-al-hasan *et al* (2011) juga menunjukkan penurunan glukosa darah tikus pada pemberian ekstrak etanol biji mahoni dengan dosis ekstrak etanol 1000 mg/kg. Rasyad *et al* (2012) dalam penelitian sebelumnya juga menunjukkan penurunan glukosa darah mencit pada pemberian ekstrak etanol biji mahoni dengan dosis masing-masing 70mg/kg, 105mg/kg, 140mg/kg menunjukan hasil rata-rata penurunan kadar glukosa darah setelah perlakuan sebesar 33,64 mg/dl, 48,27mg/dl, 61,38mg/dl, sedangkan pemberian akuades pada kelompok kontrol negatif sebesar 34,75mg/dl. Penurunan kadar glukosa darah mencit ini disebabkan karena adanya kandungan flavonoid dalam biji mahoni (Fauzia *et al*, 2016).

5. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, interpretasi data, dan pembahasn pada bab sebelumnya, maka dapat ditarik kesimpulan ekstrak etanol 96% biji mahoni dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit yang telah diinduksi aloksan. Hal ini dibuktikan dengan adanya penurunan kadar glukosa darah pada mencit pada kelompok yang diberikan dosis 70, 140 dan 280 mg/kgbb/hr dari berbagai dosis ekstrak. Ekstrak etanol 96% biji mahoni paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah adalah dosis 280 mg/kg/hari.

Daftar Pustaka

- American Diabetes Association (ADA). 2017. Diagnosis and classification of diabetes mellitus', *American Diabetes Care*, 40(January), pp. s4–s128. doi: 10.2337/dc17-S003.
- Chao, E. C. 2014. SGLT-2 Inhibitors: A New Mechanism for Glycemic Control.', *Clinical diabetes : a publication of the American Diabetes Association*, 32(1), pp. 4–11. doi: 10.2337/diaclin.32.1.4.
- DEPKES. 2000. Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat', pp. 2, 5-6 , 10–31. doi: 615.32.
- DEPKES, R. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia*. 1st edn. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Divya, K. *et al*. 2012. Herbal Drug Swietenia mahogany Jacq. : A Review', *Global J Res. Med. Plants & Indigen. Med*, 1(10), pp. 557–67.
- Falah, S. *et al*. 2010. Hypoglycemic Effect of Mahogany (Swietenia macrophylla King) Bark Extracts in Alloxan-induced Diabetic Rats', pp. 89–94.
- Fauzia, S. *et al*. 2016. Efektivitas Biji Mahoni (Swietenia mahagoni) sebagai Pengobatan Diabetes Melitus The Effectivity Of Mahogany Seed (Swietenia Mahagoni) as A Treatment Of Diabetes Mellitus', *Majority*, 5(September).

- International Diabetes Federation . 2017. IDF Diabetes Atlas Eight Edition 2017. Dunia: IDF.
- Fiana, N. and Oktaria, D. 2016. Pengaruh Kandungan Saponin Dalam Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria Marcocarpa*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah. *Majority*, 5(Oktober).
- Goodman and Gilman (2008) *Dasar Farmakologi Terapi*. 10th edn. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Harvey, R. . and Champe, P. 2013. *Farmakologi Ulasan Bergambar*. 4th edn. Edited by C. Ramadhani et al. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Hashim, M. A. et al. 2013. Anti-hyperglycaemic activity of swietenia macrophylla king (meliaceae) seed extracts in normoglycaemic rats undergoing glucose tolerance tests', *Chinese Medicine*. Chinese Medicine, 8(1), p. 1. doi: 10.1186/1749-8546-8-11.
- Katzung, B. 2014. *Farmakologi Dasar & Klinis*. 12th edn. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Kitukale, M. and Chandewar, A. V. 2014. An Overview on Some Recent Herbs Having Antidiabetic Potential', *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*.
- Lenzen, S. (2008) 'The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes', *Diabetologia*, 51(2), pp. 216–226. doi: 10.1007/s00125-007-0886-7.
- Mahid-al-hasan, S. M. M., Khan, M. I. and Umar, B. U. 2010. 'Original Article Effect of Ethanolic Extract of Swietenia mahagoni Seeds on Experimentally Induced Diabetes Mellitus in Rats', 6(2), pp. 70–73.
- Mindawati, N. and Megawati. 2013. Manual Budidaya Mahoni (Swietenia macrophylla King)'. Jakarta: Pusat Penelitian dan Pengembangan Peningkatan Produktivitas Hutan, Badan Penelitian dan Pengembangan Kehutanan - Kementerian Kehutanan, p. 13.
- Naveen, Y. P. uttaswamy et al. 2014. Pharmacological effects and active phytoconstituents of Swietenia mahagoni: a review', *Journal of integrative medicine*, 12(2), pp. 86–93. doi: 10.1016/S2095-4964(14)60018-2.
- Nugrahani, S. S. 2012. Jurnal Kesehatan Masyarakat', *Ekstrak Akar, Batang, Dan Daun Herba Meniran Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah*, 8(1), pp. 51–59.
- Orwa et al. 2009. Swietenia mahagoni (L .) Jacq . Meliaceae Swietenia mahagoni (L .) Jacq .', 0, pp. 1–5.
- Panda, S., Haldar, P., Bera, S., Adhikary, and Kandar, C. 2010. Antidiabetic and antioxidant activity of swietenia mahagoni in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharm Biol* 48:974-979. <http://dx.doi.org/10.3109>.
- PERKENI. 2015. *Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2015*, Perkeni. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- Preedy, V. R., Watson, R. R. (Ronald R. and Patel, V. B. (2011). *Nuts & seeds in health and disease prevention*.
- Rasyad, A. I., Rusli, D. and Putri, N. 2012. Efek Pemberian Eksrak Biji Mahoni (Swietenia Mahagoni L.Jacq) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Mencit Putih Jantan Diabetes Yang Diinduksi Aloksan'.
- Riskesdas. 2018. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013, *Laporan Nasional 2018*, pp. 1–384. doi: 1 Desember 2013.
- Rohilla, A. and Ali, S. 2012. Alloxan Induced Diabetes: Mechanisms and Effects', *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Science*, 3(2), pp. 819–823.
- Stevani, H. 2016. *Pratikum Farmakologi*. Jakarta. Pusdik SDM Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Sundhani, E., Syarifah, D. C., Zumrohani, L. R., and Nurulita, N. A. 2016. Efektivitas Ekstrak Etanol Dalam Adam Hawa (*Rhoeo Discolor*) Dan Daun Pucuk Merah (*Syzygium Campanulatum Korth.*)

Dalam Menurunkan Kadar Gula Darah Pada Tikus Jantan Galur Wistar Dengan Pembebanan Glukosa. *Jurnal Farmasi*, Vol. 13, No.02 Desember 2016.

- Suryani, N., Endang, T., and Aulaniam. 2017. *Pengaruh Ekstrak Metanol Biji Mahoni terhadap Peningkatan Kadar Insulin, Penurunan Ekspresi TNF-alfa dan Perbaikan Jaringan Pankreas Tikus Diabetes*. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, Vol. 27, No.3.
- Tolistiawaty, I., Widjaja, J. and Sumolang, P. P. F. 2014. 'Portrait of Mus musculus in Laboratory Condition', 8(1), pp. 27–32.
- WHO. 2006. 'Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia', *Who*, p. 50. doi: ISBN 92 4 159493 4.
- WHO. 2011. 'Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus', *Diabetes Research and Clinical Practice*, 93(3), pp. 299–309. doi: 10.1016/j.diabres.2011.03.012.
- WHO. 2018. 'Diabetes Programme About diabetes', *About Diabetes*, pp. 11–14. Available at: www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index1.html.
- Wibawa *et al.*, 2017. 'Antihyperglycemic Kombinasi Minyak Biji Mahoni (Swietenia mahogani (L.) Jacq-Glibenklamid pada Tikus Diinduksi Aloksan (Antihyperglycemic Combination of Mahogany Seed Oil (Swietenia mahogany (L .) Jacq) - Glibenklamid in Alloxan- Induced Rats)', 15(1), pp. 102–108.