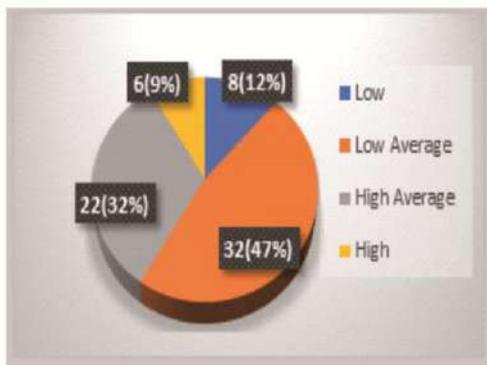


J K M

JURNAL KESEHATAN MALANG



Editorial

Susanthy Djajalaksana

Status Nutrisi sebagai Prediktor Morbiditas dan Mortalitas Pasien Peritoneal Dialisis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Etik Mertianti, Nur Samsu, Atma Gunawan

Hubungan Limfosit, Neutrofil Limfosit Ratio dan CD4 sebagai Faktor Risiko Candidiasis Invasif dengan Kadar Serum Human 1,3-Beta-D-Glucan pada Kanker Paru

Ungky Agus Setyawan

Korelasi antara Suhu Makanan dan Waktu Tunggu Terhadap Mutu Organoleptik dan Mutu Mikrobiologis Makanan Saring Buatan Rumah Sakit

Dewi Maryam

Profil Penderita dan Penyakit Penyerta Rinitis Alergi Poliklinik Khusus Alergi Imunologi T.H.T RSUD Dr. Saiful Anwar Malang Periode 1 Januari sampai 31 Desember 2016

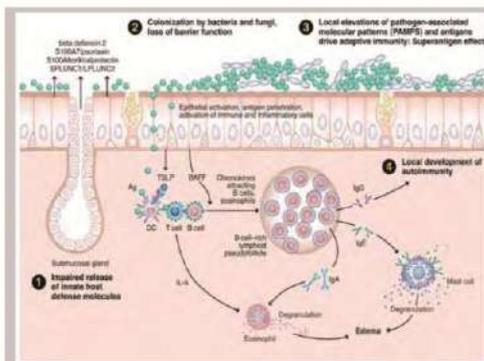
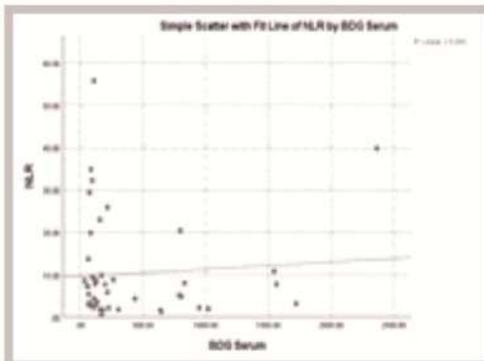
Monika Teresa Prasetyo, Endang Retnoningsih

Terapi Kombinasi Gel Niasinamid 4% dan Asam Glikolat pada Melasma Tipe Epidermal-Dermal

Dyah Ayu Savitri, Sinta Murlistyarini

Peran Ekstrak Bawang Bombay (Allium Cepa L.) pada Jaringan Parut Hipertrofik dan Keloid

Lita Setyowatie, Faradiani Rasyidi



J K M

Jurnal Kesehatan Malang

Susunan Redaksi

| | |
|-------------------------------|---|
| Pelindung | : Direktur RSUD Dr. Saiful Anwar Malang |
| Penasehat | : Wakil Direktur Pendidikan dan Pengembangan Profesi Kepala Bidang Pendidikan dan Penelitian |
| Ketua Penyunting | : Nur Samsu |
| Wakil Ketua Penyunting | : Susanthi Djajalaksana |
| Sekretaris | : Auragustini Ritavipa Djamaris |
| Penyunting Pelaksana | : Ali Haedar (Staff FK UB) Cholid Tri Tjahyono (Staff FK UB) Dwi Indriani Lestari (Staff RSSA) Edi Handoko (Staff RSSA) Edi Mustamsir (Staff RSSA) Hani Susianti (Staff RSSA) Krisni Soebandijah (Staff RSSA) Purwoko Sugeng H. (Staff RSSA) Sinta Murlistyarini (Staff FK UB) Sri Endah Noviani (Staff RSSA) Tatit Nurseta (Staff FK UB) Yuyun Yueniwati P. (Staff FK UB) |
| Pelaksana Tata Usaha | : Hedy Diah Safitri Winda Lestari |

Sekretariat

Bidang Pendidikan dan Penelitian RSUD Dr. Saiful Anwar Malang
Jalan Jaksa Agung Suprpto No. 2 Malang 65111
Tel. (0341) 362101, Fax (0341) 369384
Email : jkmrssa@gmail.com

Daftar Isi

| | |
|---|-----|
| SUSANTHY DJAJALAKSANA EDITORIAL | 583 |
| ETIK MERTIANI, NUR SAMSU, ATMA GUNAWAN STATUS NUTRISI SEBAGAI PREDIKTOR MORBIDITAS DAN MORTALITAS PASIEN PERITONEAL DIALISIS DI RSUD DR. SAIFUL ANWAR MALANG | 585 |
| UNGKY AGUS SETYAWAN HUBUNGAN LIMFOSIT, NEUTROFIL LIMFOSIT RATIO DAN CD4 SEBAGAI FAKTOR RISIKO CANDIDIASIS INVASIF DENGAN KADAR SERUM HUMAN 1,3-BETA-D-GLUCAN PADA KANKER PARU | 599 |
| DEWI MARYAM KORELASI ANTARA SUHU MAKANAN DAN WAKTU TUNGGU TERHADAP MUTU ORGANOLEPTIK DAN MUTU MIKROBIOLOGIS MAKANAN SARING BUATAN RUMAH SAKIT | 611 |
| MONIKA TERESA PRASETYO, ENDANG RETNONINGSIH PROFIL PENDERITA DAN PENYAKIT PENYERTA RINITIS ALERGI POLIKLINIK KHUSUS ALERGI IMUNOLOGI T.H.T RSUD DR. SAIFUL ANWAR MALANG PERIODE 1 JANUARI SAMPAI 31 DESEMBER 2016 | 622 |
| DYAH AYU SAVITRI, SINTA MURLISTYARINI TERAPI KOMBINASI GEL NIASINAMID 4% DAN ASAM GLIKOLAT PADA MELASMA TIPE EPIDERMAL- DERMAL | 634 |
| LITA SETYOWATIE, FARADIANI RASYIDI PERAN EKSTRAK BAWANG BOMBAY (<i>Allium cepa L.</i>) PADA JARINGAN PARUT HIPERTROFIK DAN KELOID | 646 |

Jurnal Kesehatan Malang diterbitkan oleh RSUD Dr Saiful Anwar Malang dan didistribusikan untuk seluruh insan yang berkecimpung pada bidang kesehatan. Artikel-artikel kesehatan pada Jurnal Kesehatan Malang ditulis oleh para ahli dibidangnya. Informasi, kritik dan saran lebih lanjut dapat melalui email :

jkmrssa@gmail.com

Pedoman Penulisan Naskah Jurnal Kesehatan Malang (JKM) RSUD Dr. Saiful Anwar

Penulisan Naskah

Naskah ditulis dengan bahasa Indonesia menggunakan program *Microsoft Word* dengan huruf Calibri ukuran 11 pt dan spasinya 1,5 spasi. Naskah dicetak di atas kertas A4, lima belas halaman, rangkap dua dan satu soft copy dalam bentuk CD dikirim ke redaksi jurnal disertai surat pengantar dan pernyataan persetujuan dari semua penulis yang ditandatangani oleh penulis utama.

Sistematika Penulisan

Judul

Ditulis dengan jelas dan menarik dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, dengan huruf Calibri 11 pt **tebal (Bold)**, maksimal dua belas kata dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris.

Nama Penulis

Nama penulis ditulis tanpa gelar, huruf Calibri 10 pt miring (*italic*), apabila lebih dari dua penulis, hanya tiga nama penulis saja yang dicantumkan di bawah judul, nama penulis yang lain ditulis dalam catatan kaki. Institusi asal penulis dapat dicantumkan di bawah nama penulis.

Abstrak dan Kata Kunci

Abstrak ditulis dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris dalam satu paragraf dengan ringkas dan jelas, terdiri dari: untuk penelitian 200-250 kata, tinjauan pustaka atau laporan kasus maksimal 150 kata dan diketik menggunakan huruf Calibri ukuran 11 pt dengan spasi tunggal. Memuat secara ringkas gambaran umum dari masalah yang di bahas di dalam artikel. Kata kunci ditulis di bawah abstrak dengan 3-5 kata.

Pendahuluan

Terdiri dari latar belakang, permasalahan yang akan dibahas dan tujuan penulisan.

Metode

Berisi desain, metode penelitian dan analisis statistik yang ditulis secara ringkas, jelas beserta rujukannya.

Hasil

Penggunaan tabel, gambar, grafik atau foto hasil penelitian maksimal enam buah dan diberi judul singkat di bawahnya dengan menggunakan huruf Calibri 11 pt tebal (*bold*). Keterangan tabel, gambar, grafik atau foto ditulis di bawah, huruf Calibri 10 pt dengan spasi tunggal. Hasil yang sudah jelas dan dapat dibaca dengan mudah dalam tabel tidak perlu diulang dalam teks.

Diskusi

Untuk penelitian, berisi pembahasan tentang hasil penelitian, temuan baru yang ditonjolkan dan mengaitkan dengan temuan, teori dan pendapat sebelumnya, sedangkan untuk laporan kasus, berisi pembahasan tentang temuan kasus tersebut yang dikaitkan dengan teori dan pendapat sebelumnya. Simpulan untuk penelitian, ringkasan untuk laporan kasus dan tinjauan pustaka ditulis di paragraf terakhir, dalam bentuk narasi satu paragraf ringkas dan jelas.

Daftar Pustaka

Daftar pustaka ditulis menurut sistem Vancouver, jika penulis lebih dari enam selanjutnya ditulis *et al.* Jumlah rujukan minimal sepuluh buah, sesuai dengan yang dikutip dalam artikel dan berjangka waktu maksimal sepuluh tahun terakhir dan lebih dari 80% dari semua rujukan.

Mitra Bestari

Universitas Negeri Malang, Universitas Islam Malang, Universitas Muhammadiyah Malang

Salam JKM,

Alhamdulillah, syukur dipanjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, redaksi Jurnal Kesehatan Malang dapat menerbitkan Edisi Volume 4, Nomor 1. Majalah ini dapat terbit atas dukungan semua pihak, terutama praktisi kesehatan di lingkungan RS Dr Saiful Anwar Malang – FKUB yang dengan sukarela menyumbangkan karya ilmiahnya. Pada edisi kali ini, JKM menyajikan 4 topik penelitian, 1 laporan kasus dan 1 tinjauan pustaka yang menarik.

Artikel pertama oleh Ungky Agus Setyawan dari *Departemen/SMF Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi* dengan judul Hubungan Limfosit, Neutrofil, Limfosit Ratio dan CD4 Sebagai Faktor Risiko Candidiasis Invasif Dengan Kadar Serum Human 1,3-Beta-D-Glucan Pada Kanker Paru, merupakan penelitian cross sectionale terhadap 46 pasien kanker paru yang memiliki faktor risiko candidiasis invasif. Tujuan penelitian ini adalah mencari hubungan antara hitung limfosit, neutrofil limfosit ratio (NLR) dan CD4 sebagai faktor risiko candidiasis invasif dengan kadar serum Human 1,3-Beta-D-glucan pada pasien kanker paru dan sebagai kesimpulannya, tidak terdapat korelasi antara hitung limfosit, NLR, dan CD4 dengan kadar serum Human 1,3-Beta-D-glucan pada pasien kanker paru.

Selanjutnya penelitian oleh *Dewi Maryam dari Instalasi Gizi* dengan judul Korelasi Antara Suhu Makanan Dan Waktu Tunggu Terhadap Mutu Organoleptik Dan Mutu Mikrobiologis Makanan Saring Buatan Rumah Sakit, merupakan penelitian observasional dengan rancangan cross sectionale yang bertujuan menganalisis korelasi antara suhu makanan dan waktu tunggu terhadap mutu organoleptik dan mutu mikrobiologis makanan saring buatan rumah sakit. Hasil uji korelasi Pearson antara suhu makanan dan waktu tunggu, ternyata tidak mempunyai korelasi yang signifikan dengan hasil organoleptik, sedangkan suhu makanan dan waktu tunggu mempunyai korelasi yang signifikan dengan TPC (Total Plate Count).

Penelitian berikutnya oleh Etik Mertianti dkk dari Divisi Ginjal dan Hipertensi, SMF Ilmu Penyakit Dalam dengan judul Status Nutrisi Sebagai Prediktor Morbiditas dan Mortalitas Pasien Peritoneal Dialisis Di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Penelitian ini merupakan Penelitian kohort prospektif dengan pengamatan selama 24 bulan, yang dilaksanakan di Malang CAPD Center RSSA pada bulan September 2014 – September 2016, dengan tujuan untuk mengetahui hubungan status nutrisi berdasarkan skor CNI (Composite Nutrition Index) terhadap morbiditas dan mortalitas pasien CAPD. Kesimpulan Penelitian ini adalah Status nutrisi berdasarkan skor CNI merupakan prediktor terjadinya mortalitas pasien CAPD. Karakteristik tipe membran peritoneal tidak berhubungan dengan status nutrisi berdasarkan skor CNI. Adekuasi dialisis yang buruk berhubungan dengan status nutrisi yang buruk.

Judul Penelitian terakhir di edisi ini Profil Penderita Dan Penyakit Penyerta Rinitis Alergi Poliklinik Khusus Alergi Imunologi T.H.T RSUD Dr. Saiful Anwar Malang Periode 1 Januari Sampai 31 Desember 2016,

yang dilakukan oleh Monika Teresa Prasetyo dan Endang Retnoningsih dari Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala dan Leher dengan tujuan mengetahui profil penderita dan penyakit penyerta Rinitis Alergi (RA) di Poliklinik Khusus Alergi Imunologi T.H.T RSUD dr. Saiful Anwar Malang. Hasil Penelitian 283 penderita dilakukan tes alergi dan terdapat 117 penderita positif RA. Didapatkan usia termuda 4 tahun dan tertua 64 tahun. Paling banyak kelompok usia 11-20 tahun (36,75%). Total penderita perempuan (56,41%) lebih banyak dibanding laki-laki (43,59%). Manifestasi klinis alergi sesuai klasifikasi ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma) 2008 diurutkan dari yang terbanyak adalah RAPSIB /rinitis alergi persisten sedang-berat (49,57%). Penyakit penyerta pada pasien RA terbanyak rinosinusitis kronis baik dengan atau tanpa polip hidung (18,80%) dengan jenis alergen inhalan (24,56%).

Laporan Kasus pada Edisi ini ditulis oleh Dyah Ayu Savitri dan Sinta Murlistyarini dari Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin mengenai Terapi Kombinasi Gel Niasinamid 4% dan Asam Glikolat Pada Melasma Tipe Epidermal-Dermal. Kasus seorang Perempuan 41 tahun mengeluh flek di kedua pipi sejak 5 tahun. Flek gelap baru berwarna coklat tua muncul di pipi kiri sejak 1 bulan. Pasien sering terpapar matahari, dan tidak pernah menggunakan pelindung fisik. Flek muncul sejak mengkonsumsi pil hormonal selama 2 tahun. Terdapat riwayat pengobatan menggunakan krim Refaquin[®] dan hidrokuinon 4% selama 1 tahun namun semakin terlihat. Perbaikan klinis dicapai dengan pemberian kombinasi krim tabir surya SPF 33, gel niasinamide 4%, krim asam glikolat 10% dan pengelupasan kulit asam glikolat 35% dengan jarak 2 minggu.

Makalah yang terakhir adalah tulisan menarik mengenai Peran Ekstrak Bawang Bombay (Allium cepa L.) Pada Jaringan Parut Hipertrofik Dan Keloid oleh Lita Setyowatie dan Faradiani Rasyidii dari SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin. Ekstrak bawang bombay diteliti sebagai agen yang dapat mengurangi pembentukan bekas luka yang berlebihan. Studi in vitro menyebutkan bahwa quercetin dan kaempferol pada ekstrak bawang bombay memiliki efek antiinflamasi dan antiproliferasi. Quercetin bekerja menghambat proliferasi fibroblast dengan memblokir jalur pensinyalan TGF- β , memiliki efek antiinflamasi dengan menstabilkan membran sel mast dan efek antihistaminnya berperan mengatur down regulasi produksi yang berlebih dari kolagen fibroblas. Kaempferol dapat menekan ekspresi kolagen tipe I dan tipe III di fibroblas, mengurangi kepadatan kolagen dalam jaringan parut, serta menghambat aktivasi katalitik TGF β RI dengan langsung mengikat ke domain kinase TGF β RI. Quercetin dan kaempferol dapat menginduksi regulasi ekspresi MMP-1 pada fibroblas kulit manusia. Ekstrak bawang bombay sudah ada dalam bentuk sediaan komersil seperti gel.

Demikian ulasan isi edisi kali ini, kami tetap mengharapkan dukungan dan saran-saran perbaikan untuk penerbitan berikutnya dari semua pihak, sehingga majalah kita ini akan semakin dapat memberikan manfaat sesuai tujuan dan motto kami yaitu menyebarluaskan ilmu kesehatan untuk meningkatkan kualitas kehidupan.

Selamat membaca

STATUS NUTRISI SEBAGAI PREDIKTOR MORBIDITAS DAN MORTALITAS PASIEN PERITONEAL DIALISIS DI RSUD DR. SAIFUL ANWAR MALANG

Etik Mertianti, Nur Samsu, Atma Gunawan

Divisi Ginjal dan Hipertensi, SMF Ilmu Penyakit Dalam FKUB - RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

ABSTRAK

Latar Belakang. Malnutrisi memiliki prevalensi yang tinggi pada penderita yang menjalani CAPD. Sekitar 40% sampai 70% pasien PGK yang menjalani dialisis mengalami malnutrisi dan yang terjadi sebagian besar adalah malnutrisi ringan sampai sedang dan hanya sekitar 10% mengalami malnutrisi berat. Malnutrisi berkorelasi erat dengan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas penderita. Pengkajian status nutrisi salah satunya berdasarkan skor CNI (*Composite Nutrition Index*) menjadi penting untuk dilakukan tidak hanya sebagai prediktor angka kesakitan dan kematian akibat gangguan kardiovaskular, namun juga dapat mengarahkan untuk tindakan intervensi maupun pencegahan timbulnya komplikasi lainnya. **Tujuan.** Untuk mengetahui hubungan status nutrisi berdasarkan skor CNI terhadap morbiditas dan mortalitas pasien CAPD. **Metode.** Penelitian kohort prospektif dengan pengamatan selama 24 bulan, yang dilaksanakan di Malang CAPD Center RSSA pada bulan September 2014 – September 2016. Sebanyak 68 pasien berpartisipasi, dilakukan wawancara dan pemeriksaan fisik untuk menentukan karakteristik dasar. Kecepatan transpor membran peritoneal diukur dengan PET (*Peritoneal Equilibration Test*) berdasarkan *Twardowski*, dan adekuasi ditentukan dengan mengukur *weekly Kt/V (wKt/V)*. Status nutrisi berdasarkan skor CNI diidentifikasi dengan menentukan SGA (Subjective Global Assessment), mengukur status antropometri yaitu indeks massa tubuh (IMT), *lean body mass (LBM)*, *mid arm muscle circumference (MAMC)*, *triceps skinfold (TSF)*, dan penanda biokimia yaitu albumin, prealbumin, transferrin, *insulin like growth factor-1 (IGF-1)* dan *total lymphocyte count (TLC)*. Korelasi antara karakteristik transpor membran peritoneal, adekuasi wKt/V dan status nutrisi berdasarkan skor CNI dianalisa secara statistik. Angka survival kumulatif digambarkan dalam kurva Kaplan-Meier untuk mengetahui korelasi skor CNI dengan morbiditas dan mortalitas. **Hasil.** Rerata usia pasien 47.82±11.17 tahun dengan jenis kelamin laki-laki (58.8%) dan perempuan (41.2%). Karakteristik transpor membran adalah *low* (12%), *low average* (47%), *high average* (32%), dan *high* (6%) dengan D/P Cr jam 4 0.68±0.12, sementara adekuasi wKt/V adalah 1.84±0.55 L/minggu. Rerata skor CNI 11.58±4.30, pasien dengan skor CNI>11 (nutrisi buruk) 33(48.5%) dan pasien dengan skor CNI≤11 (nutrisi baik) 35 (51.5%). Didapatkan korelasi yang tidak signifikan antara karakteristik tipe membran peritoneal dengan skor CNI ($p=0.091$), sementara terdapat korelasi yang signifikan antara adekuasi yang buruk ($wKt/V \leq 1.7$ L/minggu) dengan status nutrisi yang buruk berdasarkan skor CNI (OR 6.15 95% CI 2.0-18.1, $p=0.01$). Pada analisis kohort skor CNI dengan mortalitas didapatkan korelasi yang signifikan antara status nutrisi yang buruk dengan mortalitas pasien CAPD (RR 2.12 95% CI 1.05 – 4.28, $p=0.027$). Sementara pada analisis kohort skor CNI dengan morbiditas tidak didapatkan korelasi yang signifikan ($p=0.434$). **Kesimpulan.** Status nutrisi berdasarkan skor CNI merupakan prediktor terjadinya mortalitas pasien CAPD. Karakteristik tipe membran peritoneal tidak berhubungan dengan status nutrisi berdasarkan skor CNI. Adekuasi dialisis yang buruk berhubungan dengan status nutrisi yang buruk.

Kata Kunci: CAPD, status nutrisi, skor CNI, mortalitas.

NUTRITIONAL STATUS AS A PREDICTOR OF MORBIDITY AND MORTALITY OF PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS IN RSU DR. SAIFUL ANWAR MALANG

ABSTRACT

Background. Malnutrition is often occurred in patients with CAPD. About 40% to 70% of CKD patients undergoing dialysis was reported to diagnosed mild to moderate malnutrition, and 10% had severe malnutrition. Malnutrition correlated with the increasing of morbidity and mortality. The assessment of nutritional status based on CNI (Nutrition Composite Index) score can be important not only to predict morbidity and mortality also a cardiovascular events, but also to review the intervention and prevention of other complications. **Objection.** To ascertain correlation of nutritional status based on CNI score with morbidity and mortality in patients with CAPD. **Method.** Prospective cohort study during 24 months, held in Malang CAPD Centre RSSA in September 2014-September 2016. A total of 68 patients participated and performed history taking and physical examinations to determine baseline characteristics. Membran transport characteristics was calculated with PET (Peritoneal Equilibration Test) by *Twardowski*, and adequacy was determined by calculated *weekly Kt/V (wKt/V)*. Nutritional status based on CNI score was identified by measuring SGA (Subjective Global Assessment), anthropometry status body mass index (BMI), lean body mass (LBM), mid arm muscle circumference (MAMC), triceps skinfold (TSF) and biochemistry marker albumin, prealbumin, transferrin, insulin like growth factor-1 (IGF-1) and total lymphocyte count (TLC). Correlation of peritoneal membrane transport characteristics, adequacy wKT/V and nutritional status based on CNI score analyzed statistically. Cumulative survival rate depicted in the Kaplan Meier curve to determine the correlation between CNI score with morbidity and mortality. **Result.** Mean \pm SD age of the patients was 47.82 ± 11.17 years old, male (58.8%) and female (41.2%). Peritoneal membran transport characteristics were low (12%), low average (47%), high average (32%), and high (6%), whether adequacy wKt/V was 1.84 ± 0.56 L/week and D/P Cr 4 Hr 0.68 ± 0.12 . Mean CNI score 11.58 ± 4.30 , patients with CNI score >11 (poor nutrition) was 33(48.5%) and with CNI score ≤ 11 (good nutrition) was 35 (51.5%). There was no significant correlation between peritoneal membran transport characteristics with CNI score ($p=0.091$) and it was found a significant correlation between poor adequacy ($wKt/V \leq 1.7$ L/week) and poor nutritional status based on CNI score CNI (OR 6.15 95% CI 2.0-18.1, $p=0.01$). The cohort analysis of CNI score and mortality showed the significant correlation of it (RR 2.12 95% CI 1.05 – 4.28, $p=0.027$), while the analysis of CNI score and morbidity showed the non-significant correlation ($p=0.434$). **Conclusion.** Nutritional status based on CNI score is the predictor of mortality in CAPD patients. Peritoneal membran transport characteristics is not correlated with nutritional status based on CNI. Poor adequacy is correlated with poor nutritional status.

Keywords: CAPD, nutritional status, CNI score, mortality.

Korespondensi:

dr. Etik Mertianti, SpPD

etikmer53@gmail.com

J K M

Jurnal Kesehatan Malang

Vol 4, No. 1, Jan – Apr 2019

PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronik (PGK) adalah suatu proses penyakit dengan etiologi yang beragam, mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif dan pada umumnya berakhir dengan penyakit gagal ginjal terminal.¹ Prevalensi penyakit ginjal kronik di Indonesia semakin meningkat, data dari *Indonesian Renal Registry* (IRR) pada tahun 2012 terdapat 16.040 pasien PGK, sementara IRR tahun 2015 sudah mencapai 18.613 pasien PGK.^{2, 3} Data dari senter CAPD (*Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis*) RSUD dr. Saiful Anwar Malang, pada tahun 2009 sampai 2013 jumlah pasien penyakit ginjal kronik dengan CAPD rata-rata 176 pasien per tahun.

Malnutrisi memiliki prevalensi yang tinggi pada penderita yang menjalani dialisis rutin. Penelitian terkini melaporkan sekitar 40% sampai 70% pasien GGT yang menjalani dialisis mengalami malnutrisi. Malnutrisi yang terjadi sebagian besar adalah malnutrisi ringan sampai sedang dan hanya sekitar 10% mengalami malnutrisi berat. Lo dkk menyebutkan bahwa pasien malnutrisi memiliki "survival rate" yang rendah dibandingkan pasien yang tidak didapatkan malnutrisi.⁴

Untuk saat ini belum ada parameter nutrisi yang dapat digunakan tunggal sebagai parameter malnutrisi sehingga kombinasi dari beberapa parameter biokimia pengukur cadangan protein tubuh serta pengukuran antropometri dapat digunakan untuk mengkaji status nutrisi pasien, salah satunya dengan menggunakan skor CNI (*Composite Nutritional Index*) yang terdiri dari SGA (*Subjective Global Assessment*), antropometri dan marker biokimia. Penelitian kohort dari senter CAPD di Indonesia masih belum pernah dilakukan, khususnya mengenai status nutrisi pasien CAPD, karakteristik tipe membran peritoneal dan adekuasi CAPD.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode kohort, yang dilaksanakan di *CAPD Center* RSUD dr. Saiful Anwar (RSSA), Malang pada bulan September 2014– September 2016. Populasi asal adalah pasien *Chronic Kidney Disease* (CKD) Stadium 5 yang sedang menjalani terapi pengganti ginjal dengan CAPD di *CAPD Center* RSSA. Populasi terjangkau adalah populasi asal yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel pada penelitian ini adalah populasi terjangkau yang bersedia berpartisipasi dalam penelitian dan menandatangani *informed consent*. Sebanyak 68 pasien berpartisipasi setelah memenuhi kriteria inklusi (terdiagnosis CKD stadium 5 menurut NKFDOQI 2006 dengan lama CAPD > 1 bulan dan usia > 18 tahun) dan tidak termasuk dalam kriteria eksklusi saat dilakukan pemeriksaan awal PET dan Pengukuran status nutrisi berdasarkan skor CNI (sedang mendapatkan perawatan di rumah sakit, dalam kondisi *overload*, mengalami gangguan *inflow* dan *outflow*, memiliki DM dengan glukosa darah tidak terkontrol, menderita peritonitis, gagal jantung kongestif, dan sepsis).

Sampel yang berpartisipasi dalam studi ini dilakukan wawancara dan pemeriksaan fisik untuk menentukan karakteristik dasar, yang meliputi jenis kelamin, usia, status pendidikan, lama penggunaan CAPD, dan etiologi CKD. Kecepatan transpor membran diukur dengan metode PET (*Peritoneal Equilibration*

Test) Twardowski, dan adekuasi ditentukan dengan mengukur *weekly Kt/V* (*wKt/V*). Pengukuran status nutrisi berdasarkan skor CNI dilakukan dengan menentukan SGA, mengukur status antropometri yaitu indeks massa tubuh (IMT), *lean body mass* (LBM), *mid arm muscle circumference* (MAMC), *triceps skinfold* (TSF), dan penanda biokimia yaitu albumin, prealbumin, transferrin, *insulin like growth factor-1* (IGF-1) dan *total lymphocyte count* (TLC). Kemudian pasien akan diikuti selama periode pengamatan 24 bulan untuk mengetahui angka morbiditas dan mortalitas.

Prosedur Peritoneal Equilibration (PET)

PET adalah cara pengukuran kecepatan dan tipe transpor membran peritoneum terhadap zat terlarut berat molekul kecil. Salah satu cara PET dengan metode Twardoski, berdasarkan rasio kreatinin dialisat dibandingkan plasma (D/P) atau rasio glukosa dialisat jam ke-2 dibandingkan glukosa awal pembilasan (D/Do). PET terdiri dari 4 fase: (1) drain out dialisat malam, (2) drain in dan dwell dialisat pembilas, (3) drain out dialisat pembilas, (4) dwell in dialisat rutin.

Analisis Statistik

Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan SPSS *version 22.0 for Windows 7* dengan signifikansi 0,05 ($p < 0.05$) dan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$). Hasil penelitian ditampilkan dalam rerata/median \pm standar deviasi dan n(%). Korelasi antara karakteristik transpor membran peritoneal, adekuasi dialisis *wKT/V* dan status nutrisi berdasarkan skor CNI dianalisa secara statistik dengan uji Chi-Square dan uji Anova one way. Angka survival kumulatif digambarkan dalam kurva Kaplan-Meier untuk mengetahui korelasi skor CNI dengan morbiditas dan mortalitas.

HASIL PENELITIAN

Terdapat 68 pasien CAPD yang memenuhi kriteria di penelitian ini. Pada sampel dilakukan pengukuran sesuai prosedur, serta diikuti dan dievaluasi selama periode waktu 24 bulan (September 2014 sampai dengan September 2016) untuk didapatkan data morbiditas dan mortalitas.

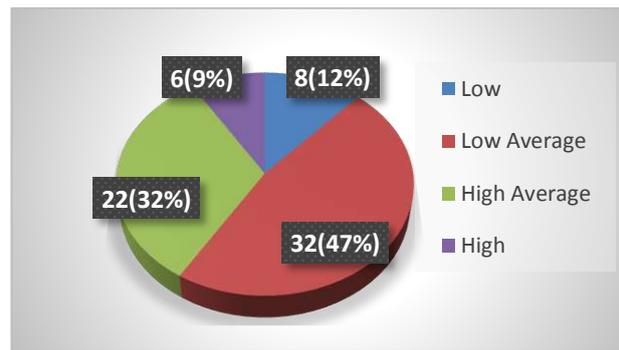
Tabel 1. Data Karakteristik Pasien

| Karakteristik | Hasil |
|--|---------------------------------|
| Usia (tahun) | 47.82 \pm 11.17 |
| Jenis Kelamin n(%) : | |
| - Laki-Laki | 40 (58.8%) |
| - Perempuan | 28 (41.2%) |
| Etiologi n(%) : | |
| - DM | 23(23%) |
| -Non DM | 77(77%) |
| eGFR (mL/min/1.73m²) | 5.31\pm2.43 |

DM=Diabetes Mellitus, eGFR=estimated Glomerulo Filtration Rate

Usia rata-rata pasien pada penelitian ini adalah 47.82 \pm 11.17 tahun dengan jenis kelamin laki-laki (58.8%) dan perempuan (41.2%). Penyebab penyakit ginjal kronik terbanyak pada penelitian ini adalah non

diabetes mellitus (non DM) sebesar 77% dan diabetes mellitus (DM) sebesar 23%. Rata-rata laju filtrasi glomerulus pada penelitian ini sebesar 5.31 ± 2.43 mL/min/1.73m².



Gambar 1. Distribusi Tipe Membran Peritoneal Pasien CAPD di Malang CAPD Center

Tabel 2. Data Karakteristik PET dan Adekuasi

| Variabel | Hasil |
|---|------------------|
| Tipe Membran : | |
| - Low | 8 (12%) |
| - Low Average | 32 (47%) |
| - High Average | 22 (32%) |
| - High | 6 (9%) |
| Lama CAPD | 24.47 ± 29.2 |
| D/P Cr jam 4 | 0.68 ± 0.12 |
| Adekuasi wKt/V (L/minggu) | 1.84 ± 0.55 |
| Adekuasi $wCrCl$ (L/minggu/m ²) | 61.51 ± 23.9 |

Rerata adekuasi wKt/V adalah 1.84 ± 0.55 L/minggu dan rerata Adekuasi $wCrCl$ 61.51 ± 23.9 L/minggu/m² serta rerata D/P Cr jam 4 adalah 0.68 ± 0.12 . Lama pemakaian CAPD berkisar 1 – 3 tahun.

Tabel 3. Status Gizi Berdasarkan Skor CNI Pasien CAPD

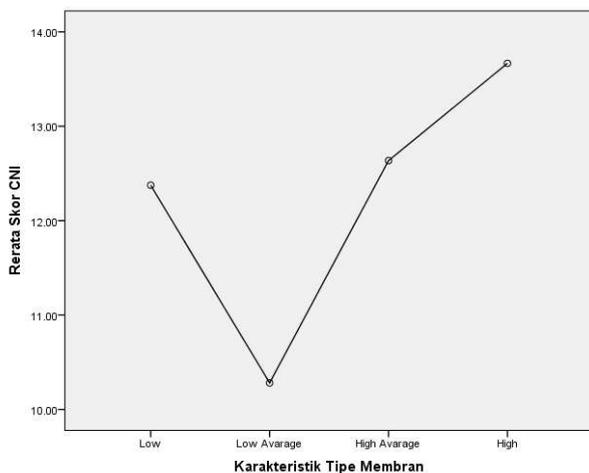
| Variabel | Mean ± SD / N(%) |
|---|------------------|
| Skor CNI | 11.58 ± 4.30 |
| Rerata Skor CNI berdasarkan tipe membran : | |
| Low | 12.37±4.5 |
| Low Average | 10.28±3.3 |
| High Average | 12.53±4.9 |
| High | 13.6±5.2 |
| Status Nutrisi berdasarkan Skor CNI : | |
| Status Nutrisi Buruk (Skor > 11) | 33(48.5%) |
| Status Nutrisi Baik (Skor ≤ 11) | 35(51.5%) |

CNI = Composite Nutrition Index

| Tipe Membran | Nutrisi CNI | | Total | P* |
|--------------|-------------------|-------------------|------------------|-------|
| | Skor > 11 (Buruk) | Skor ≤ 11 (Baik) | | |
| Low | 4 (5.9%) | 4 (5.9%) | 8 (11.8%) | 0.091 |
| Low Average | 11 (16.2%) | 21 (30.9%) | 32 (47.1%) | |
| High Average | 13 (19.1%) | 9 (13.2%) | 22 (32.4%) | |
| High | 5 (7.4%) | 1 (1.5%) | 6 (8.8%) | |
| Total | 33 (48.5%) | 35 (51.5%) | 68 (100%) | |

*Menggunakan uji *Chi-Square* dengan signifikansi $p < 0.05$

Berdasarkan karakteristik tipe membran, skor CNI pada tipe membran low average memiliki status nutrisi baik (10.28 ± 3.29) sementara pada tipe membran low, high average dan high didapatkan status nutrisi buruk dengan skor CNI > 11.

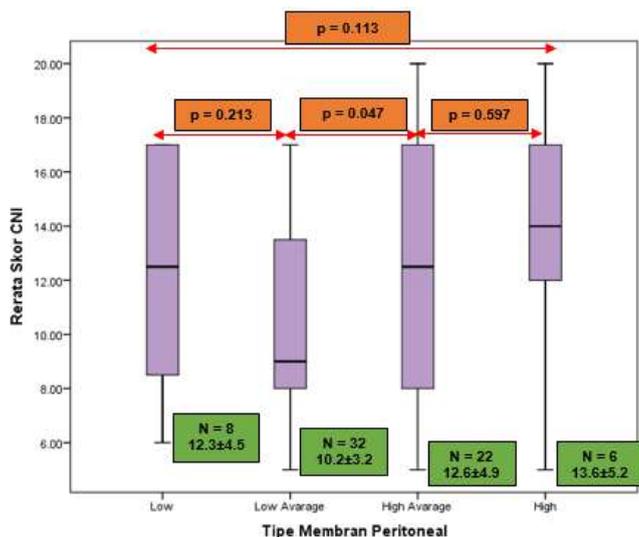


Gambar 2. Grafik Rerata Skor CNI Berdasarkan Karakteristik Tipe Membran

Karakteristik transport membran peritoneal dibagi menjadi 4 kategori tipe membran yaitu low, low average, high average dan high.

Tabel 4. Hubungan antara Karakteristik Transport Membran dengan Status Nutrisi berdasarkan skor CNI

Dari tabel 4 tidak didapatkan korelasi yang signifikan antara karakteristik transport membran peritoneal dengan status nutrisi berdasarkan skor CNI ($p=0.091$). Pada hasil analisis berdasarkan uji Anova one way yang dilanjutkan post hoc test multiple comparison tidak didapatkan hasil yang signifikan antara rerata skor CNI dan tipe membran peritoneal ($p=0.113$). Perbedaan yang signifikan hanya terdapat pada perbandingan rerata skor CNI antara tipe membran low average (12.3 ± 4.5) dan high average (12.6 ± 4.9), seperti yang terlihat pada gambar 3.



Gambar 3. Rerata Skor CNI pada Tipe Membran Peritoneal

Adekuasi CAPD pada penelitian ini dibagi menjadi dua kategori yaitu adekuasi buruk dengan $wKt/V \leq 1.7$ L/Minggu dan adekuasi baik dengan $wKt/V > 1.7$ L/Minggu. Analisis korelasi antara adekuasi CAPD dengan status nutrisi berdasarkan skor CNI ditampilkan pada tabel 5.

dengan Status Nutrisi berdasarkan skor CNI

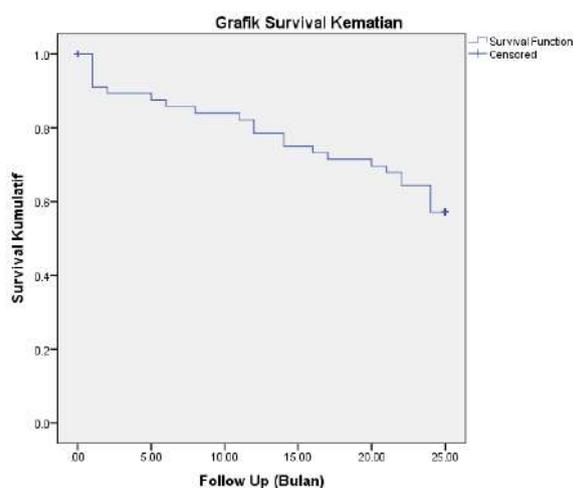
| Variabel | Nutrisi Buruk (CNI > 11) | Nutrisi Baik (CNI ≤ 11) | Total | P* | OR |
|-----------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------|------|---------------------------------|
| Adekuasi Buruk (≤1.7) | 20(29.4%) | 7(10.3%) | 27(39.7%) | 0.01 | 6.15 (95% CI : 2.0 -18.1) |
| Adekuasi Baik (>1.7) | 13(19.1%) | 28(41.2%) | 41(60.3%) | | |
| Total | 33(48.5%) | 35(51.5%) | 68(100%) | | |

*Menggunakan uji *Chi-Square* dengan signifikansi $p < 0.05$

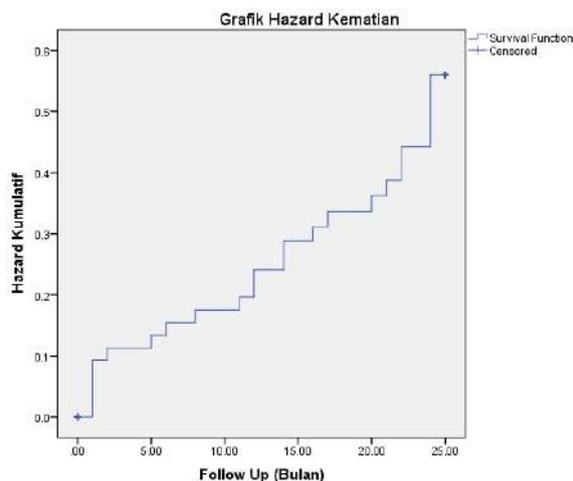
Tabel 5. Hubungan antara Adekuasi wKt/V (L/minggu)

Tabel 5 menunjukkan terdapat korelasi yang signifikan ($p=0.01$) antara adekuasi wKt/V dengan status nutrisi berdasarkan skor CNI, dengan OR 6.15 95% CI (2.0 – 18.1).

Pada penelitian ini berdasarkan pengamatan selama 24 didapatkan angka mortalitas dengan penyebab apapun sebesar 24 pasien dari 68 pasien (35.2%). Terjadinya mortalitas pada pengamatan 8 bulan pertama sebesar 13.24%. Mean survival time 20.63 bulan (95% CI 18.778 – 22.49).



Gambar 4. Grafik Survival Kumulatif



Gambar 5. Grafik Hazard Kumulatif

Pada hasil analisis dengan menggunakan uji Chi-Square antara status nutrisi berdasarkan skor CNI dengan mortalitas pasien CAPD yang didapatkan dari data kohort, didapatkan korelasi yang signifikan ($p=0.027$) antarstatus nutrisi yang buruk dengan angka mortalitas pasien CAPD dengan RR 2.12 (95% CI 1.05 – 4.28).

Tabel 6. Korelasi Kejadian Mortalitas dan Status Nutrisi Berdasarkan Skor CNI

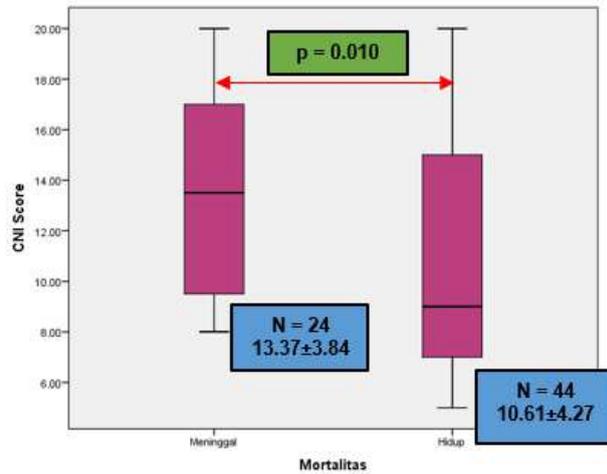
| Variabel | Mortalitas | | Total | P* | RR |
|--------------------------------|------------|-----------|-----------|-------|------|
| | Meninggal | Hidup | | | |
| CNI Nutrisi Buruk (>11) | 16(23.5%) | 17(25%) | 33(48.5%) | 0.027 | 2.12 |
| CNI Nutrisi Baik (≤ 11) | 8(11.8%) | 27(39.7%) | 35(51.5%) | | |
| Total | 24(35.3%) | 44(64.7%) | 68(100%) | | |

Pada hasil analisis dengan uji Anova one way didapatkan rerata skor CNI antara pasien yang meninggal dan pasien yang hidup bermakna signifikan secara statistik ($p=0.01$), ditampilkan dalam tabel 7 dan gambar 6.

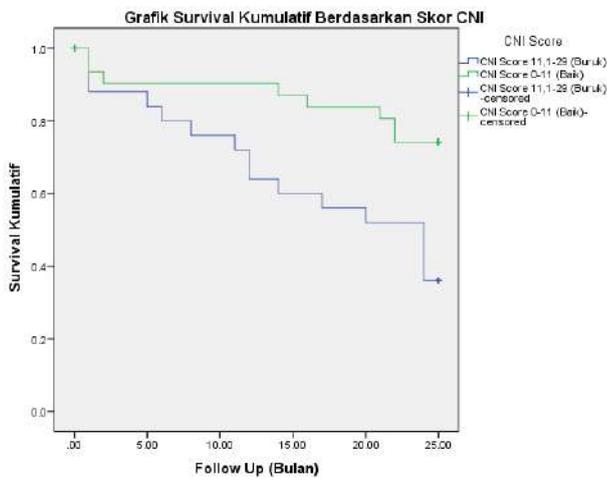
Tabel 7. Rerata Status Nutrisi Berdasarkan Skor CNI antara Pasien yang Meninggal dan Pasien yang Hidup

| Variabel | Mortalitas | | p* |
|----------|------------|------------|--------------|
| | Meninggal | Hidup | |
| Skor CNI | 13.37±3.84 | 10.61±4.27 | 0.010 |

*Menggunakan uji *Anova one way* dengan signifikansi $p<0.05$



Gambar 6. Rerata Status Nutrisi Berdasarkan Skor CNI antara Pasien yang Meninggal dan Pasien yang Hidup

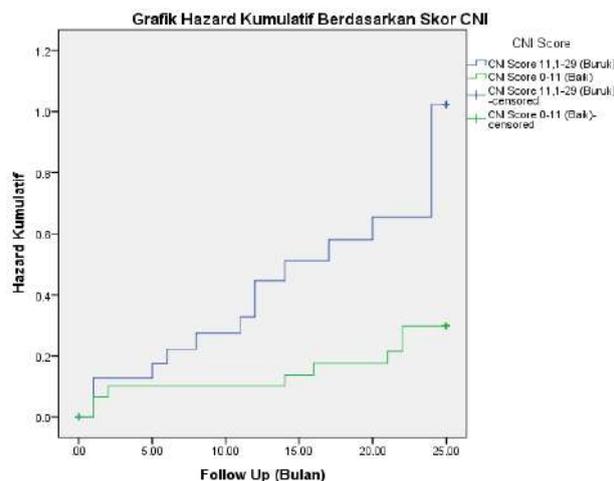


Gambar 7. Grafik Survival Kumulatif Berdasarkan Skor CNI

Dari 68 pasien didapatkan jumlah pasien yang meninggal sebanyak 24 pasien. Mean survival pada kelompok dengan skor CNI buruk adalah 17.1 bulan (95% CI 13.6 – 21.6) dan mean survival pada kelompok dengan skor CNI baik adalah 21.7 bulan (95% CI 19.2 – 24.2). Grafik survival kumulatif dan hazard kumulatif berdasarkan skor CNI dapat dilihat pada gambar 7 dan gambar 8.

| Variabel | Morbiditas | | Total | P* |
|-------------------------|------------------|------------------|-----------------|-------|
| | Dirawat | Tidak Dirawat | | |
| CNI Nutrisi Buruk (>11) | 12(17.6%) | 21(30.9%) | 33(48.5%) | 0.434 |
| CNI Nutrisi Baik (≤ 11) | 16(23.5%) | 19(27.9%) | 35(51.5%) | |
| Total | 28(41.2%) | 40(58.8%) | 68(100%) | |

*Menggunakan uji *Chi Square* dengan signifikansi $p < 0.05$

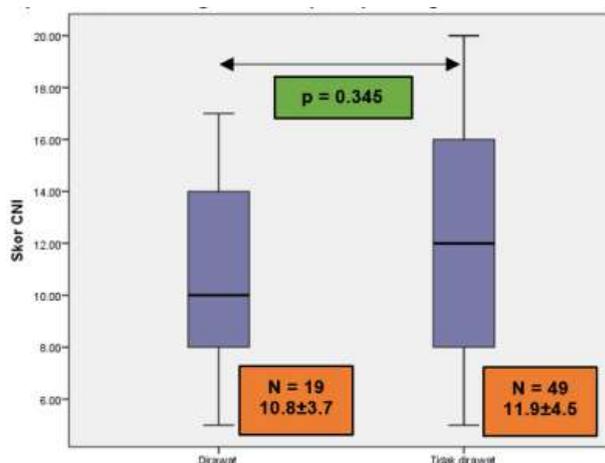


Gambar 8. Grafik Hazard Kumulatif Berdasarkan Skor CNI

Selama pengamatan selama 24 bulan didapatkan angka morbiditas dengan penyebab apapun yang menyebabkan pasien dirawat inap terjadi sebanyak 28 kejadian rawat inap dari 19 pasien.

Tabel 8. Korelasi Kejadian Morbiditas dan Status Nutrisi Berdasarkan Skor CNI

Didapatkan 41.2% pasien yang dirawat dengan penyebab apapun dan yang tidak dirawat sebesar 58.8%. Pada penelitian ini tidak didapatkan korelasi yang signifikan antara kejadian morbiditas dengan status nutrisi berdasarkan skor CNI ($p=0.434$). kejadian morbiditas dengan status nutrisi berdasarkan skor CNI ($p=0.434$).



Gambar 9. Grafik Boxplot Rerata Skor CNI pada Pasien yang Dirawat dan Pasien yang Tidak Dirawat

PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian status nutrisi pertama di Malang CAPD Centre, RSUD Saiful Anwar Malang. Didapatkan 68 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk dalam kriteria eksklusi dan dilakukan pemeriksaan PET (Peritoneal Equilibration Test) serta pengukuran adekuasi CAPD .

Dari data karakteristik didapatkan usia rata-rata pasien pada penelitian ini adalah 47.82 ± 11.17 tahun dengan jenis kelamin laki-laki sejumlah 40 pasien (58.8%) dan perempuan sejumlah 28 pasien (41.2%), proporsi antara laki-laki dan perempuan hampir sama. Penyebab penyakit ginjal kronik terbanyak pada

penelitian ini adalah non DM (77%) dan diabetes mellitus (23%). Hasil ini tidak berbeda dengan data yang ada pada IRR (Indonesia Renal Registry) tahun 2015 yang menyebutkan bahwa non DM yaitu hipertensi merupakan penyebab teratas PGK (44%) dan penyebab berikutnya adalah Diabetes Mellitus (22%).³ Laju filtrasi glomerulus rata-rata pada penelitian ini sebesar 5.31 ± 2.43 mL/min/1.73m².

Karakteristik Transpor Membran Peritoneal Pasien dan Status Nutrisi Berdasarkan Skor CNI

PET diperkenalkan oleh Twardowski sejak tahun 1983 dan membagi tipe transport membran peritoneum ke dalam tipe : low, low average, high average dan high. Hasil dari pengukuran PET digunakan untuk menentukan regimen dialisis individual pasien peritoneal dialisis.^{5,6}

Kecepatan transpor membran disini ditentukan dari hasil D/P H4Cr dimana didapatkan rata-rata sebesar 0.68 ± 0.12 dengan karakteristik tipe membran terbanyak adalah low average sebesar 47%, diikuti high average 34%, sedangkan low dan high berturut-turut adalah 10% dan 9%. Hasil penelitian ini berbeda dengan CANUSA (Canada-USA) Peritoneal Dialysis Study Group pada tahun 1998 dimana pada penelitian tersebut sebagian besar pasien mempunyai tipe membran high transporter. Namun, hasil pada penelitian ini mirip dengan penelitian Alfonzo M., et al di Meksiko dimana didapatkan hasil tipe membran low average dan high average pada 68% pasien.^{7,8}

Pada penelitian ini didapatkan hasil tipe membran low average dan high average sebanyak 79% pasien. Hasil kecepatan transpor membran yang diperoleh pada penelitian ini 0.68 ± 0.12 sama dengan kecepatan transport yang dilaporkan oleh Alfonzo M., et al untuk pasien CAPD Mexico yaitu sebesar 0.68 ± 0.12 serta pada penelitian yang dilakukan oleh Twadorski yaitu sebesar 0.65 ± 0.9 .

Pemeriksaan status nutrisi pasien CAPD pada penelitian ini menggunakan skor berdasarkan CNI dimana menggunakan 10 parameter yang terdiri dari SGA, status antropometrik dan penanda biokimia. Hasil pemeriksaan rerata skor CNI 11.58 ± 4.30 , dimana pada pasien CAPD ini didapatkan kecenderungan untuk mengalami malnutrisi atau status nutrisi buruk (skor CNI > 11). Lo dkk dalam penelitiannya pada populasi pasien di Hongkong didapatkan rerata skor CNI 5.81 ± 5.12 dimana merupakan status nutrisi baik (skor CNI ≤ 11), sementara Kang dkk pada populasi pasien CAPD di Korea didapatkan rerata skor CNI 8.1 ± 4.9 . Goldberg dkk menyebutkan malnutrisi merupakan masalah yang umum terjadi pada pasien CAPD dan status nutrisi menjadi prediktor dari outcome pasien. Banyak pasien yang dirujuk untuk inisiasi dialisis telah mengalami episode malnutrisi sebelumnya sehingga hal ini menjelaskan adanya status nutrisi yang buruk pada pasien penelitian ini.^{4,10}

Skor CNI berdasarkan karakteristik tipe membran didapatkan hasil bahwa pada tipe membran high, rerata status nutrisi sebesar 13.66 ± 5.25 , dikategorikan status nutrisi buruk, sementara tipe membran low average dengan rerata skor CNI 10.28 ± 3.29 , termasuk dalam kategori status nutrisi baik. Nolph dkk menyebutkan bahwa pada tipe membran high, serum albumin akan turun secara signifikan dikarenakan kehilangan protein dan albumin melalui dialisis peritoneal dibandingkan dengan tipe membran low. Serum protein (albumin, prealbumin, transferin) menjadi prediktor utama malnutrisi pada berbagai jurnal, karena

merupakan produk sintesis protein oleh sel, terutama hepatosit. Namun, kadar serum albumin sering tidak sensitif dengan perubahan status gizi, tidak berkorelasi dengan perubahan parameter status gizi yang lain, dan dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor non-nutrisi (infeksi, inflamasi, status hidrasi, albumin loss via urine/peritoneal, dan asidosis). Serum prealbumin lebih sensitif untuk menilai perubahan status nutrisi karena memiliki waktu paruh 48 jam. Serum albumin dikombinasikan dengan dengan status antropometri atau marker biokimia yang lain untuk menilai status gizi yang lebih holistik. Serum prealbumin dan serum transferin ini merupakan parameter penanda biokimia yang digunakan pada pengukuran status nutrisi berdasarkan skor CNI yang dipergunakan pada penelitian ini.^{4, 11-13}

Tipe membran high ini umum pada pasien dengan sindroma MIA (malnutrisi inflamasi dan aterosklerosis) dimana berhubungan dengan penurunan ultrafiltrasi, peningkatan absorpsi glukosa, peningkatan kehilangan albumin dan malnutrisi. Level kadar IL-6 pada dialisis dan VEGF meningkat pada pasien dengan tipe membran high ini. Hal ini akan menyebabkan neovaskularisasi dari peritoneal dan mengakibatkan kecepatan transport membran yang lebih tinggi lagi. Selanjutnya, penurunan kemampuan ultrafiltrasi akan meningkatkan morbiditas.¹⁴

Telah dijelaskan sebelumnya bahwa pada data deskriptif yang didapatkan pada penelitian ini, tipe membran high memiliki status nutrisi yang buruk. Dimana hal tersebut sesuai dengan penelitian Kang dkk dengan populasi pasien CAPD di Korea dan sesuai dengan CANUSA study yang menyebutkan bahwa tipe membran high berhubungan dengan terjadinya hipoalbuminemia dan status nutrisi yang buruk. Pada penelitian ini dilakukan analisis data dengan mengelompokkan status nutrisi menjadi kategori baik (skor CNI >11) dan buruk (skor CNI ≤ 11) yang dihubungkan dengan 4 karakteristik tipe membran peritoneal yaitu low, low average, high average dan high. Pada hasil analisis statistik tidak didapatkan korelasi yang signifikan antara skor CNI dan tipe membran ($p=0.091$). Hal ini dapat dimungkinkan karena jumlah sampel yang kurang pada sub analisis keempat tipe membran menurut uji statistik. Tetapi apabila dilakukan analisis berdasarkan rerata skor CNI dengan tipe membran peritoneal didapatkan hasil bahwa skor CNI secara signifikan lebih tinggi pada tipe membran high average (12.63 ± 4.93) dibandingkan pada tipe membran low average (10.28 ± 3.29) dengan $p=0.047$. Hasil ini sedikit berbeda dengan penelitian Kang dkk dimana didapatkan skor CNI pada tipe membran high signifikan lebih tinggi dibandingkan pada tipe membran low (11.7 ± 4.3 vs 5.9 ± 1.6 dengan $p < 0.01$). Tetapi secara keseluruhan pada penelitian ini tidak didapatkan hasil yang signifikan ($p=0.113$)^{7, 15}

Adekuasi CAPD dan Status Nutrisi Berdasarkan Skor CNI

Pencapaian adekuasi rata-rata untuk klirens urea (wKt/V) adalah $1,84 \pm 0,55$ liter/minggu, dan median klirens kreatinin ($wCrCl$) sebesar 61.51 (14.3-181.4 liter/minggu/m² dengan menggunakan dialisist yang mengandung 2,5% / 1,5% glukosa volume 2 liter, dengan 4 kali penggantian tiap hari. Hasil ini telah memenuhi standar yang direkomendasikan NKF DOQI untuk mencapai outcome klinis yang baik ($wKt/V \geq 1.7$ liter/minggu dan $wCCr \geq 60$ liter/minggu/m²). Hasil ini juga lebih baik dari penelitian sebelumnya yang

dilakukan oleh Sunarti dkk pada tahun 2009, dimana pencapaian adekuasinya masih kurang dari target (wKt/V $0,92 \pm 0,32$ liter/minggu dan $wCCr$ $46,45 \pm 7,52$ liter/minggu/m²) dengan menggunakan dialisist yang mengandung 2,5% / 1,5% glukosa volume 2 liter dengan 3 kali penggantian tiap hari sesuai kebijakan asuransi saat itu. Sehingga, kebijakan BPJS untuk menambah standar 4 kantong cairan dialisist per hari merupakan keputusan yang tepat karena dapat meningkatkan adekuasi yang dapat meningkatkan outcome pasien CAPD. Pencapaian adekuasi rata-rata untuk klirens urea (wKt/V) ini serupa dengan penelitian Lo dkk yang menunjukkan hasil sebesar 1.83 ± 0.42 L/Minggu. Sementara pada CANUSA study menunjukkan hasil adekuasi CAPD yang lebih baik dengan rerata 2.38 L/Minggu.^{7, 16-18}

Pada penelitian ini dilakukan analisis adekuasi dengan mengelompokkan adekuasi menjadi dua kelompok, yaitu adekuasi buruk ($wKt/V \leq 1.7$ L/minggu) dan adekuasi baik ($wKt/V > 1.7$ L/Minggu). Pembagian ini disesuaikan dengan target pencapai adekuasi CAPD berdasarkan NKF-KDOQI yaitu $wKt/V = 1.7$ L/Minggu. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara adekuasi wKt/V dengan status nutrisi berdasarkan skor CNI, dengan OR 3.03 95% CI 1.4 – 6.2 ($p=0.01$). Dapat dikatakan bahwa adekuasi yang buruk akan menyebabkan status nutrisi buruk sebesar 3.03 kali lipat. Lo dkk dalam populasi pasien CAPD di Hongkong menunjukkan bahwa tidak ada korelasi yang signifikan antara adekuasi dengan skor CNI. Hasil tersebut membuktikan adanya faktor lain yang mempengaruhi status nutrisi selain dari status uremik pasien yang ditunjukkan dengan rendahnya adekuasi. Pada penelitian Goodship dkk yang membagi 2 kelompok adekuasi baik dan buruk serta dikorelasikan dengan beberapa parameter status nutrisi, tidak didapatkan korelasi yang signifikan antara adekuasi dengan status nutrisi.^{19, 20}

Hubungan pasti antara adekuasi dan status gizi sukar dipahami, namun beberapa penelitian terdahulu mendukung hasil penelitian di atas. Pasien dengan dialisis yang tidak adekuat memiliki nafsu makan yang rendah dan nafsu makan pasien membaik setelah dosis dialisis dinaikkan. Hal ini berkaitan dengan uremic toxin, kondisi asidosis metabolik, dan inflamasi yang berkurang setelah dialisis adekuat. Penelitian McCusker dkk menunjukkan bahwa selama 6 bulan setelah inisiasi CAPD, didapatkan perbaikan skor SGA dan lean body mass, yang mendukung hipotesis bahwa peningkatan klirens uremic toxin berkontribusi terhadap perbaikan status nutrisi.⁸ Penelitian Harty dkk mendukung hipotesis tersebut dimana peningkatan Kt/V akan meningkatkan normalized protein catabolic rate (nPCR) dan meningkatkan dietary protein intake (DPI) serta dietary calory intake (DCI).²¹ Pada penelitian dengan populasi ras Cina, didapatkan peningkatan dosis dialisis akan meningkatkan Kt/V (dari 1.82 menjadi 2.02) yang diasosiasikan dengan peningkatan nPNA (dari 1.10 g/kg/hari menjadi 1.24 g/kg/hari). Adekuasi yang baik juga berhubungan dengan penurunan sitokin pro inflamasi dan asidosis metabolik, yang dapat menjadi stimulus katabolik. Bergstorm dkk melaporkan bahwa asidosis ringan sedang dapat menstimulasi katabolisme valine di otot bergaris, menyebabkan deplesi valine yang secara potensial menurunkan sintesis protein.²²

Morbiditas dan Mortalitas Pasien berdasarkan Skor CNI

Selama pengamatan 24 bulan didapatkan mortalitas dengan penyebab apapun pada 24 pasien yaitu sebesar 35.2%. Penyebab kematian akibat kardiovaskular sebanyak 18 pasien (75%) dan kematian akibat non kardiovaskular sebanyak 6 pasien (25%). Dengan rerata waktu sintasan pasien CAPD adalah 20.63 bulan (95% CI 18.77 – 22.49) dan angka harapan hidup selama 2 tahun sebesar 64.8%. Sementara angka morbiditas dengan penyebab apapun yang menyebabkan pasien dirawat inap terjadi sebanyak 28 (41.1%) kejadian rawat inap.

Penelitian ini menunjukkan tingginya angka mortalitas pada 24 bulan awal pemakaian CAPD. Pada analisis mortalitas pasien CAPD di senter CAPD RSUD dr. Saiful Anwar Malang dari tahun 2009 sampai 2013 yang menunjukkan 20.34% dan mortalitas didapatkan pada 24 bulan awal pemakaian CAPD. Berbagai faktor mempengaruhi morbiditas dan mortalitas pada pasien CAPD dimana selain dipengaruhi oleh faktor ginjal juga dipengaruhi faktor kardiovaskuler, status nutrisi serta faktor pemakaian instrumen yaitu CAPD. Resiko mortalitas pada pasien dengan CAPD meningkat sejalan dengan waktu. Stack dkk menunjukkan bahwa peritoneal dialisis berhubungan dengan tingginya angka kematian dibandingkan hemodialisis setelah 2 tahun terapi. Hal ini berhubungan dengan penurunan fungsi membran peritoneum akibat adanya sklerosis membran peritoneum yang dipicu oleh kontak dengan dialisat berkonsentrasi glukosa tinggi setelah paparan jangka panjang diatas 24 bulan terapi CAPD.²³

Pada analisis mortalitas berdasarkan status nutrisi berdasarkan skor CNI didapatkan korelasi yang signifikan ($p=0.027$) antara status nutrisi yang buruk (skor CNI > 11) dengan angka mortalitas pasien CAPD dengan RR 2.12 (95% CI 1.05 – 4.28). Hal ini dapat dikatakan bahwa status nutrisi yang buruk akan meningkatkan resiko kematian sebesar 2.12 kali lipat. Didapatkan pula rerata status nutrisi berdasarkan skor CNI bermakna secara signifikan ($p=0.01$) antara pasien yang meninggal dan pasien yang hidup, dimana didapatkan rerata skor CNI pasien meninggal sebesar 13.37 ± 3.84 (status nutrisi buruk) dan rerata skor CNI pasien yang hidup sebesar 10.61 ± 4.27 (status nutrisi baik). Rerata waktu sintasan pada kelompok dengan status nutrisi buruk (skor CNI > 11) adalah 17.1 bulan (95% CI 13.6 – 21.6) dan rerata waktu sintasan pada kelompok dengan status nutrisi baik (skor CNI \leq 11) adalah 21.7 bulan (95% CI 19.2 – 24.2). Dari hasil tersebut dapat dikatakan bahwa faktor prediktif dari mortalitas pasien CAPD adalah status nutrisi yang pada penelitian ini menggunakan skor CNI.

Pada analisis morbiditas didapatkan resiko morbiditas pada pasien dengan status nutrisi buruk (skor CNI > 11) adalah 36.4%. Pasien yang rawat inap dengan status nutrisi baik sebesar 45.7%. Dari hasil analisis tidak didapatkan korelasi yang signifikan ($p=0.437$) antara morbiditas dan status nutrisi berdasarkan skor CNI. Sehingga pada penelitian ini status nutrisi berdasarkan skor CNI bukan merupakan faktor prediktif untuk morbiditas.

Pada penelitian Lo dkk didapatkan tingkat harapan hidup selama 1 tahun sebesar 90.0% sementara tingkat harapan hidup selama 2 tahun sebesar 79.8%. Serta dikatakan pada penelitian tersebut bahwa skor CNI merupakan faktor prediktif terjadinya mortalitas ($p=0.025$). Marker nutrisi secara signifikan berhubungan dengan tingkat kesintasan pasien CAPD baik itu albumin, skor CNI, kadar kolesterol atau

nPCR. Hilangnya protein harian juga merupakan salah satu predisposisi terjadinya malnutrisi. Skor CNI yang digunakan pada penelitian ini terdiri dari beberapa marker antropometrik, serum albumin, prealbumin dan SGA. Harty dkk mempublikasikan status nutrisi berdasarkan skor CNI ini pada tahun 1992, dan status ini dikembangkan untuk merepresentasikan status nutrisi yang lebih akurat dibandingkan perangkat atau parameter nutrisi lainnya. Pada penelitian Lo dkk didapatkan bahwa skor CNI sebagai faktor prediktif mortalitas yang signifikan dimana setiap kenaikan 1 poin skor CNI akan meningkatkan RR mortalitas sebesar 10% dengan insiden malnutrisi berdasarkan skor CNI sebesar 19.4%.^{4, 6, 19, 24}

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan :

1. Status nutrisi berdasarkan skor CNI merupakan prediktor terjadinya mortalitas tetapi bukan merupakan prediktor terjadinya morbiditas.
2. Karakteristik tipe membran peritoneal CAPD tidak berhubungan dengan status nutrisi berdasarkan skor CNI.
3. Adekuasi dialisis yang buruk akan meningkatkan resiko terjadinya status nutrisi buruk.

Saran :

1. Perlunya penelitian lanjutan untuk meneliti faktor-faktor resiko lain yang berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas pasien CAPD.
2. Perlunya penanganan yang lebih komprehensif terhadap pencegahan pasien CAPD agar tidak menjadi malnutrisi yang berakibat pada peningkatan angka kematian.
3. Pentingnya pemeriksaan status nutrisi sebagai skrining awal pada pasien PGK yang menjalani CAPD.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chung S, Koh ES, Shin SJ, Park CW. Malnutrition in patients with chronic kidney disease. 2012.
2. Pernefri. 5th Report of Indonesian Renal Registry. Jakarta : 2012.
3. Pernefri. 8th Report of Indonesia Renal Registry. Jakarta: 2015.
4. Lo W-K, Tong K-L, Li C-S, Chan T-M, Wong A, Ho Y-W, et al. Relationship between adequacy of dialysis and nutritional status, and their impact on patient survival on CAPD in Hong Kong. *Peritoneal dialysis international*. 2001;21(5):441-7.
5. Ronco C, Dell'Aquila, R. *Peritoneal Dialysis A Clinical Update*. Ronco C, editor. Switzerland: Karger AG; 2006.
6. Ronco C, Crepaldi, C. *Peritoneal Dialysis : From Basic to Clinical Excellence*. Ronco C, editor. Switzerland: Karger AG; 2009: 328

7. Churchill DN, Thorpe KE, Nolph KD, Keshaviah PR, Oreopoulos DG, Page D. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. The Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1998;9(7):1285-92.
8. McCusker FX, Teehan BP, Thorpe KE, Keshaviah PR, Churchill DN. How much peritoneal dialysis is required for the maintenance of a good nutritional state? Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *Kidney international Supplement*. 1996;56:S56-61.
9. Cueto-Manzano AM, Díaz-Alvarenga A, Correa-Rotter R. Analysis of the peritoneal equilibration test in Mexico and factors influencing the peritoneal transport rate. *Peritoneal dialysis international*. 1999;19(1):45-50.
10. Goldberg R YR. Adequacy of Peritoneal Dialysis : Beyond Small Solute Clearance. 2009. In: *Peritoneal Dialysis From Basic Concepts to Clinical Excellent* [Internet]. Switzerland: Karger; [147-53].
11. Young GA, Kopple JD, Lindholm B, Vonesh EF, De Vecchi A, Scalamogna A, et al. Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: an international study. *American journal of kidney diseases*. 1991;17(4):462-71.
12. Kang D-H, Kang EW, Choi SR, Yoon S-Y, Han D-S. Nutritional problems of Asian peritoneal dialysis patients. *Peritoneal dialysis international*. 2003;23(Supplement 2):S58-S64.
13. Shenkin A. Serum prealbumin: is it a marker of nutritional status or of risk of malnutrition? : *Clinical Chemistry*; 2006.
14. Shahab I NK. MIA Syndrome in Peritoneal Dialysis : Prevention and Treatment. 2006. In: *Peritoneal Dialysis A Clinical Update* [Internet]. Switzerland: Karger; [135-43].
15. Kang D-H, Yoon K, Choi K, Lee R, Lee H, Han D, et al. Relationship of peritoneal membrane transport characteristics to the nutritional status in CAPD patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1999;14(7):1715-22.
16. Gruskin A, Baluarte H, Dabbagh S. Hemodialysis and peritoneal dialysis. *Pediatric Kidney Disease Boston: Little, Brown and Company*. 1992:827-916.
17. Gilmore J. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations-2006 updates. *Nephrology Nursing Journal*. 2006;33(5):487.
18. Sunarti S, Gunawan A, Nursamsu. Hubungan antara kecepatan transport membrane peritoneal dengan adekuasi peritoneal dialisa. Malang. Universitas Brawijaya. 2008.
19. Clarkson MRB, Barry M. *The Kidney*. Rector's PCTBa, editor. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Elsevier Saunders. 2005.
20. Goodship T, Pablick-Deetjen J, Ward M, Wilkinson R. Adequacy of dialysis and nutritional status in CAPD. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1993;8(12):1366-71.

21. Harty J, Boulton H, Faragher B, Venning M, Gokal R. The influence of small solute clearance on dietary protein intake in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: a methodologic analysis based on cross-sectional and prospective studies. *American journal of kidney diseases*. 1996;28(4):553-60.
22. Bakewell A, Higgins R, Edmunds M. Nutrition, adequacy of dialysis, and clinical outcome in Indo-Asian and White European patients on peritoneal dialysis. *QJM*. 2002;95(12):811-20.
23. Stack AG, Molony DA, Rahman NS, Dosekun A, Murthy B. Impact of dialysis modality on survival of new ESRD patients with congestive heart failure in the United States. *Kidney international*. 2003;64(3):1071-9.
24. Harty J, Boulton H, Heelis N, Uttley L, Venning M, Gokal R. Limitations of kinetic models as predictors of nutritional and dialysis adequacy in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *American journal of nephrology*. 1993;13(6):454-63.

HUBUNGAN LIMFOSIT, NEUTROFIL LIMFOSIT RATIO DAN CD4 SEBAGAI FAKTOR RISIKO CANDIDIASIS INVASIF DENGAN KADAR SERUM HUMAN 1,3-BETA-D-GLUCAN PADA KANKER PARU

Ungky Agus Setyawan

Departemen/ SMF Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya - RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

ABSTRAK

Latar belakang: Candidiasis invasif terjadi pada pasien immunocompromised sebagai infeksi oportunistik di paru seperti kanker paru. Pada kanker paru terjadi defisiensi CD4 menunjukkan disfungsi sel T. Diagnosis candidiasis invasif sulit, tidak ada tanda gejala klinis yang spesifik, dan diagnosis dini pada malignansi sangat penting, berhubungan dengan tatalaksana serta mortalitas. Kultur dan histopatologi merupakan standar baku emas, tetapi metode non-kultur seperti *Beta D-Glucan* dengan *cut off* 80 pg/ml telah diterima sebagai alat diagnostik cepat untuk menskrining candidiasis invasif pada pasien risiko tinggi. Berdasarkan hal tersebut, maka diperlukan penelitian tentang *Beta D-Glucan* pada pasien kanker paru. **Metode:** Studi *cross sectional* dilakukan pada 46 pasien kanker paru yang memiliki faktor risiko candidiasis invasif di RSUD dr Saiful Anwar Malang. **Hasil:** 46 pasien kanker paru yang memiliki rerata hitung limfosit 818.8 ± 416.2 , NRL 10.31 ± 11.7 dan CD4 410 ± 237.6 . Nilai BDG positif (≥ 80 pg/dl) 80,4% (rerata 573.9 ± 436.7). Uji korelasi menunjukkan didapatkan hubungan antara Limfosit, NLR dan CD4 dengan BDG negatif sangat lemah namun tidak signifikan secara statistik ($p = 0,882$, $r = -0,023$; $p = 0,25$, $r = -0.173$; $p = 0,374$, $r = -0,178$). **Kesimpulan:** Pasien kanker paru memiliki faktor risiko candidiasis invasive dengan kadar BDG lebih tinggi karena imunoparalisis. Tidak terdapat korelasi antara hitung limfosit, NLR, dan CD4 dengan kadar serum *Human 1,3-Beta-D-glucan* pada pasien kanker paru.

Kata kunci: *1,3 β -D-Glucan*, kanker paru, candidiasis invasif

ABSTRACT

Background: Invasive candidiasis occurs in immunocompromised patients as an opportunistic infection in the lung such as lung cancer. In lung cancer CD4 deficiency shows T cell dysfunction. Diagnosis of invasive candidiasis is difficult, there are no specific signs of clinical symptoms, and early diagnosis of malignancy is very important, related to management and mortality. Culture and histopathology are the gold standard, but non-culture methods such as *Beta D-Glucan* with a cut off of 80 pg/ ml have been accepted as a rapid diagnostic tool for screening invasive candidiasis in high-risk patients. It is necessary to research on *Beta D-Glucan* in lung cancer patients. **Methods:** A cross sectional study was conducted on 46 lung cancer patients who had risk factors for invasive candidiasis at Saiful Anwar Hospital Malang. **Results:** 46 lung cancer patients who had an average lymphocyte count of 818.8 ± 416.2 , NRL 10.31 ± 11.7 and CD4 410 ± 237.6 . BDG values were positive (≥ 80 pg/ dl) 80.4% (mean 573.9 ± 436.7). Correlation test showed that the relationship between lymphocytes, NLR and CD4 with BDG was negative very weak but not statistically significant ($p = 0.882$, $r = -0.023$; $p = 0.25$, $r = -0.173$; $p = 0.374$, $r = -0.178$). **Conclusion:** Lung cancer patients

have risk factors for invasive candidiasis with higher BDG levels due to immunoparalysis. There is no correlation between lymphocyte count, NLR, and CD4 with human 1,3-Beta-D-glucan serum levels in lung cancer patients.

Keywords: 1,3-D-Glucan, lung cancer, invasive candidiasis

Korespondensi:

dr. Ungky Agus Setyawan, SpP

J K M

dr_ungky_paru@ub.ac.id

Jurnal Kesehatan Malang

Vol 4, No. 1, Jan – Apr 2019

PENDAHULUAN

Jamur merupakan organisme *heterotrophic*, eukariotik dengan sistem membran internal, organel dan dinding sel yang sebagian besar terdiri dari polisakarida (*glucan*, *mannan*) dan *chitin*. Mikosis sistemik biasanya ditemukan pertama kali di paru, kemudian menyebar ke organ lain dan terjadi karena penyakit penyerta atau obat-obatan. Insiden mikosis paru semakin meningkat dalam beberapa tahun terakhir seiring dengan meningkatnya jumlah pasien yang mengalami gangguan sistem imun seperti pasien keganasan terutama kanker paru. *Candida* merupakan infeksi oportunistik yang sering terjadi pada pasien immunodefisiensi salah satunya kanker paru. Candidiasis invasif mempengaruhi lebih dari 250.000 orang didunia setiap tahun dan menyebabkan kematian hampir 40%.^(1, 2, 3, 4, 5)

Penegakan diagnosis infeksi jamur merupakan suatu tantangan tersendiri karena tidak ada tanda dan gejala klinis yang spesifik. Diagnosis dini infeksi jamur invasif pada pasien malignansi sangat penting, terutama berhubungan dengan tatalaksana terapi yang akan menentukan mortalitas. Beberapa prediksi dan skoring dikembangkan dengan nama *candida score* untuk menentukan inisiasi terapi antifungal dini. Oleh karena itu setiap populasi yang berisiko menderita infeksi jamur invasif memerlukan pendekatan diagnostik yang individual berdasarkan gejala klinis dan insiden rata-rata infeksi jamur invasif yang terjadi. Walaupun kultur dan histopatologi merupakan standar baku emas dalam diagnosis infeksi jamur invasif, tetapi metode non-kultur

terbaru seperti *Beta D-Glucan* (BDG) telah diterima sebagai alat diagnostik untuk menskrining candidiasis invasif pada pasien netropenia (keganasan hematologi), serta memberikan hasil lebih cepat. Tes untuk mendeteksi antibodi, antigen jamur, produk metabolik, dan RNA atau DNA yang spesifik spesies jamur memiliki potensi sebagai rapid diagnostik sebagai panduan untuk terapi lebih awal dan tepat.^(6, 7, 8)

Kanker paru merupakan salah satu penyebab kematian utama di dunia. Salah satu marker imunologi yang banyak diteliti dalam risiko kanker paru adalah nilai hitung CD4. Defisiensi CD4 dan adanya teori lain yang menunjukkan disfungsi sel T pada kanker paru menyebabkan individu dengan kanker paru biasanya immunokompromaise, sehingga mudah terjadi infeksi jamur dan bakteri yang dapat menyulitkan penyembuhan.^(9, 10, 11)

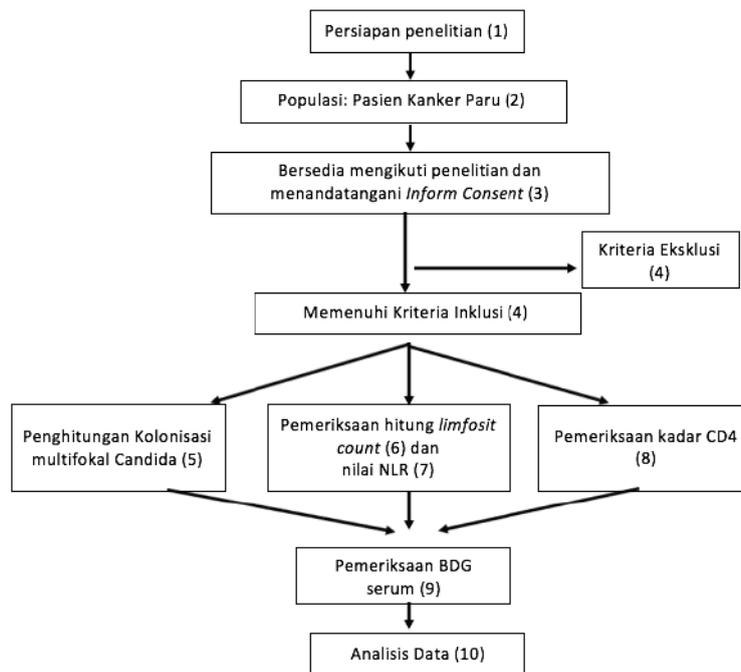
Beta D-Glucan merupakan komponen dinding sel *Candida* dan beberapa jenis fungi serta berfungsi sebagai penanda biologis pada infeksi jamur invasif. Banyak penelitian terkini menilai kinerja *Beta D-Glucan* dalam diagnosis infeksi jamur invasif, tetapi penelitian tersebut hanya pada keganasan hematologi dan terbatas pada kanker paru. Sensitifitas dan spesifisitas *Beta D-Glucan* bervariasi antara 57-97% dan 56-93%. Berdasarkan *European Conference on Infection in Leukemia-3* (ECIL-3) tahun 2012, sensitivitas *Beta D-Glucan* dalam diagnosis *probable* dan *proven* infeksi *Candida* adalah 75%. Pada studi yang dilakukan Tissot *et al.*, tahun 2013 pada pasien dengan risiko tinggi menunjukkan bahwa *Beta D-Glucan* lebih superior dibandingkan indeks kolonisasi dan *Candida score* dalam mendiagnosis candidiasis.

Skrining dengan menggunakan *Beta D-Glucan* belum direkomendasikan pada beberapa populasi pasien, walaupun penggunaan *Beta D-Glucan* dapat digunakan untuk diagnosis dini pada subjek dengan risiko tinggi. Hasil pemeriksaan *Beta D-Glucan* harus ditafsirkan sesuai dengan heterogenitas pasien yang berisiko menjadi candidiasis invasif dengan *cut off* 80 pg/ml. Terlepas dari keterbatasan *Beta D-Glucan*, pemilihan karakteristik pasien berdasarkan faktor risiko dalam memberikan nilai diagnostik candidiasis invasif dapat mengarahkan pada inisiasi terapi jamur empiris serta perbaikan efek klinis pasien. Berdasarkan hal tersebut diatas, maka diperlukan penelitian tentang penggunaan *Beta D-Glucan* pada pasien kanker paru di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang. ^(3, 6, 7, 12, 13, 14)

Penelitian ini bertujuan untuk mencari hubungan antara hitung limfosit, *neutrofil limfosit ratio* (NLR) dan CD4 sebagai faktor risiko candidiasis invasif dengan kadar serum *Human 1,3-Beta-D-glucan* pada pasien kanker paru. Diharapkan penelitian ini dapat memberikan pengetahuan tentang hubungan antara faktor risiko candidiasis invasif dengan kadar serum *human 1,3-Beta-D-glucan* pada pasien kanker paru dan digunakan sebagai data dasar di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang sebagai alat bantu diagnosis candidiasis invasif pada pasien kanker paru sehingga pemberian terapi antijamur lebih dini tanpa menunggu hasil kultur.

METODE

Desain penelitian observasional analitik dengan pendekatan pengambilan data *cross-sectional*. Populasi penelitian adalah pasien kanker paru yang dirawat inap di RS Dr. Saiful Anwar Malang. Sampel diperoleh dengan cara *consecutive sampling* pada pasien kanker paru yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi: pasien rawat inap, berusia >17 tahun, didiagnosis sebagai kanker paru (bukti klinis, radiologis dan hasil pemeriksaan patologi anatomi) dan pasien dan/ atau keluarga pasien bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi: sudah mendapat obat antifungal sebelumnya atau pasien sudah didiagnosis candidiasis invasif pada saat *baseline* dan mendapat terapi anti jamur, pasien yang menjalani prosedur hemodialisis, mendapatkan terapi *intravenous immunoglobulin* (IVIG). Variabel bebas/ variabel independen: pasien kanker paru yang memiliki risiko candidiasis invasif di ruang rawat inap berdasarkan parameter limfopenia, NLR, dan status imunologi kadar CD4. Variabel terikat/ variabel dependen: kadar *human 1,3-β-D-Glucan*. Jumlah sampel yang diharapkan sebanyak minimal 33 orang. Pemeriksaan sampel darah (darah rutin dan kimia darah) dan kadar *human 1,3-β-D-Glucan* dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik sedangkan pemeriksaan kultur darah dan sputum dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi RS Dr. Saiful Anwar Malang. Penelitian dilakukan mulai Januari 2018 sampai dengan September 2019.



Gambar 1. Alur penelitian

HASIL

Berdasarkan rekapitulasi data pada **Tabel 1** dari 46 sampel pasien kanker paru didapatkan yang berusia <40 tahun 11%, 40-59 tahun 50% dan 39% berusia ≥ 60 tahun, dengan hasil uji statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan rerata kadar *Human 1,3- β -D-Glucan* pada kelompok usia ($p = 0.494$). Pasien yang berjenis kelamin laki-laki sebanyak 85% dan sisanya 15% wanita, dengan hasil menunjukkan tidak terdapat perbedaan rerata kadar *Human 1,3- β -D-Glucan* pada kelompok jenis kelamin ($p = 0.227$). Hasil pemeriksaan kultur sputum hanya terdapat 37% memiliki hasil kultur sputum dan 63% tidak didapatkan hasil kultur

sputum dengan beragam alasan. Kultur sputum jamur 17% dari seluruh sampel, *Candida albican* 2 orang, *Aspergillus fumigatus* 1 orang dan bakteri sebanyak 83%, bila dikelompokkan berdasarkan pemeriksaan *smear gram* didapatkan pasien yang memiliki hasil kultur bakteri gram negatif 80% dan 20% gram positif, dengan hasil uji *Kruskall Wallis* tidak terdapat perbedaan rerata Kadar *Human 1,3- β -D-Glucan* pada kelompok hasil kultur sputum ($p = 0.403$). Pemeriksaan kultur darah hanya dilakukan pada 4,4% dengan hasil negatif semua, tidak didapatkan pertumbuhan jamur ataupun bakteri.

Tabel 1 Karakteristik Subyek Penelitian

| Karakteristik | Jumlah | Persentase (%) | Rerata BDG (pg/dl) | | Nilai P |
|------------------------------|--------|----------------|--------------------|-----------|---------|
| Usia (Tahun) | | | | | |
| <40 | 4 | 8.7 | 645.75 | ± 681.76 | 0.494* |
| 40-59 | 24 | 52.2 | 290.79 | ± 386.84 | |
| ≥ 60 tahun | 18 | 39.1 | 481.05 | ± 634.31 | |
| Jenis Kelamin | | | | | |
| Laki-laki | 39 | 85 | 429.718 | ± 551.76 | 0.227** |
| Perempuan | 7 | 15 | 208.857 | ± 277.97 | |
| Kolonisasi Multifokal | | | | | |
| Negatif | 34 | 74 | 379.64 | ± 537.14 | 0.671** |
| Positif | 12 | 26 | 442.75 | ± 501.39 | |
| Hitung Limfosit | | | | | |
| ≥1200 | 22 | 47.8 | 353.545 | ± 417.867 | 0.895** |
| <1200 | 24 | 52.2 | 435.125 | ± 610.72 | |
| NLR | | | | | |
| ≤3 | 13 | 28.3 | 357.46 | ± 335.68 | 0.311** |
| >3 | 33 | 71.7 | 411.33 | ± 584.76 | |
| CD4 | | | | | |
| ≤250 | 8 | 30 | 527.00 | ± 794.53 | 0.735** |
| >250 | 19 | 70 | 470.58 | ± 559.436 | |
| Kultur Sputum | | | | | |
| Gram Negatif | 12 | 70.6 | 560.25 | 764.76 | 0.403* |
| Gram Positif | 3 | 17.6 | 627.00 | 811.565 | |
| Candida | 2 | 11.8 | 83.00 | 16.971 | |
| Kultur Darah | | | | | |
| Negatif | 2 | 4.3 | 1220.50 | 1615.74 | 0.698** |
| Positif | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| NA | 44 | 95.7 | 358.63 | 439.08 | |

* Kruskall Wallis; ** Mann Whitney

(Sumber: Data primer penelitian diolah)

Hitung Limfosit, NLR, CD4 dan Kadar *Human 1,3-β-D-Glucan*

Sebanyak 46 subyek penelitian yang didapat, diperoleh rerata kadar limfosit 818.8 ± 416.2 dengan hitung limfosit terendah 120 dan tertinggi 2485.

Rerata nilai NLR 10.31 ± 11.7 , terendah 0,48 dan tertinggi 55,8. Rerata kadar CD4 410 ± 237.6 , dengan nilai terendah 4 dan tertinggi 970. Rerata kadar *Human 1,3-β-D-Glucan* 573.9 ± 436.7 dengan kadar limfosit terendah 81 dan tertinggi 1704.2 (**Tabel 2**).

Tabel 2 Rerata Limfosit, NLR, CD4 dan Kadar Serum *Human 1,3-β-D-Glucan*

| | Terendah | Tertinggi | Mean \pm SD |
|---|----------|-----------|-------------------|
| Hitung Limfosit (sel/mm ³) | 120 | 2485 | 818.8 ± 416.2 |
| NLR | 0,48 | 55,80 | 10.31 ± 11.7 |
| CD4 | 4 | 970 | 410 ± 237.6 |
| Kadar <i>Human 1,3-β-D-Glucan</i> (pg/ml) | 81 | 1704.2 | 573.9 ± 436.7 |

(Sumber: Data primer penelitian diolah)

Berdasarkan hasil pemeriksaan kolonisasi multifokal candida didapatkan 26% (12 orang) memiliki hasil terdapat kolonisasi dan 74% tidak didapatkan kolonisasi. Hitung limfosit didapatkan 52,2% pasien kurang dari 1200, dan nilai NLR ≤ 3 sebanyak 28,3%. Bila dilihat pengelompokan berdasarkan pemeriksaan kadar CD4 pada 27 pasien didapatkan nilai CD4 ≤ 250 sebanyak 30%. Berdasarkan perhitungan uji beda pada pengelompokan parameter diatas baik kolonisasi multifokal, hitung limfosit, nilai NLR dan kadar CD4 berdasarkan uji *Kruskall Wallis* atau *Maan Whitney* didapatkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada masing-masing kelompok tersebut. Manifestasi jamur yang ditemukan pada penelitian ini tersering pada rongga mulut dengan adanya *oral thrush* sebanyak 40% (9 orang), diikuti hasil pemeriksaan kultur sputum dan BAL 35% (3 orang), dan tidak ditemukan jamur pada kultur darah. Multifokal kolonisasi ditentukan dengan adanya ≥ 2

sampel pada tempat yang tidak steril seperti pada saluran pernapasan baik kolonisasi ataupun hasil kultur sputum, dan pada penelitian ini ditemukan sebanyak 20% (2 orang). Hasil kultur sputum terbanyak yang ditemukan adalah *Pseudomonas aeruginosa* dan *Serratia marcescen* sebanyak 24% (4 orang), dan *Candida sp* hanya terdapat 12% (2 orang). Jenis spesies jamur yang terbanyak adalah *Candida albicans* sebanyak 50% (2 orang) yang didapatkan dari pemeriksaan kultur sputum dan sampel BAL.

Korelasi Hitung Limfosit, NLR dan CD4 dengan Kadar Serum *Human 1,3-β-D-Glucan*

Pada uji pertama, semua sampel diambil dan data diolah sebagai data numerik, maka diketahui rata-rata dan standart deviasi dari masing-masing data sebagai berikut **Tabel 3**:

Tabel 3. Rerata dan Standar Deviasi Hitung Limfosit, NLR, CD4 dan Kadar BDG Serum

| Parameter | Rata - rata | STD | Normalitas Distribusi |
|-----------|-------------|---------|-----------------------|
| Limfosit | 1563.04 | 1243 | < 0.001 |
| NLR | 10.316 | 11.861 | < 0.001 |
| CD4 | 410 | 237.604 | 0.164 |
| BDG Serum | 396.109 | 523.275 | < 0.001 |

Melalui uji *Shapiro-Wilk*, didapatkan bahwa hanya data CD4 yang memiliki distribusi normal, maka semua uji korelasi pada tahap ini akan

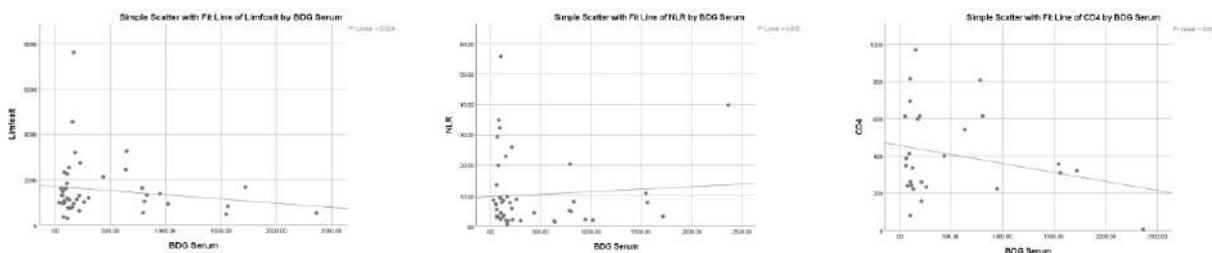
dilakukan dengan uji Spearman. Melalui uji Spearman didapatkan korelasi sebagai berikut (**Tabel 4**).

Tabel 4. Uji Korelasi Spearman Nilai Hitung Limfosit, NLR dan CD4 Terhadap Kadar BDG Serum

| Parameter | p | r |
|-----------|-------|--------|
| Limfosit | 0.882 | -0.023 |
| NLR | 0.25 | -0.173 |
| CD4 | 0.374 | -0.178 |

Dari hasil uji statistik tersebut didapatkan hubungan antara Limfosit, NLR dan CD4 dengan BDG negatif sangat lemah namun tidak signifikan secara statistik. Bila ditunjukkan dengan gambar

Scatter plot pada uji diatas didapatkan gambaran sebagai berikut (**Gambar 2**).



Gambar 2. Scatter plot antar uji korelasi hitung limfosit, NLR dan CD4 dengan kadar BGD serum

Analisis Hubungan Berdasarkan Pengelompokan Hitung Limfosit, NLR dan CD4 dengan Kadar Serum Human 1,3- β -D-Glucan

Pada uji ini, semua sampel dianggap sebagai data kategorik, dimana nilai *cut off* hitung limfosit adalah 1200, nilai *cut off* NLR adalah 3, nilai *cut off* CD4 adalah 250, dan nilai *cut off* BDG adalah 80. Pada uji Chi – square didapatkan $p=0.857$ dengan $OR = 0.882$ (CI 95% = 0.227 – 3.436), maka disimpulkan bahwa hitung limfosit tidak berhubungan dengan kadar BDG. Pada uji Fischer Exact didapatkan bahwa $p= 0.330$ dengan $OR= 2.063$ (CI 95% = 0.380 – 11.180), maka dapat disimpulkan bahwa nilai NLR tidak berhubungan dengan kadar BDG. Pada uji Fischer Exact didapatkan bahwa $p=0.663$ dengan $OR= 1.313$ (CI 95% = 0.115 – 14.927), maka disimpulkan bahwa CD4 tidak berhubungan dengan BDG.

PEMBAHASAN

Pada karakteristik penelitian tidak terdapat perbedaan bermakna pada kelompok usia, jenis kelamin, koloni multifokal, hitung limfosit, nilai NLR, dan Kadar CD4 terhadap kadar rerata serum *Human 1,3- β -D-Glucan* ($p>0.05$) pada populasi pasien kanker paru. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa infeksi *Candida* dapat ditemukan pada pasien yang dirawat dengan kanker paru.⁽¹⁷⁾ Komorbid pada penelitian ini tidak dilihat secara detail sehingga sulit untuk menggali lagi kemungkinan lebih banyak memiliki risiko infeksi jamur invasif. Pasien kanker paru yang menjadi sampel penelitian ini tidak dilihat apakah pasien tersebut sudah mendapatkan kemoterapi, targeted terapi atau pengguna steroid. Kortikosteroid inhalasi memiliki potensi yang rendah untuk dapat menyebabkan infeksi jamur invasif dibandingkan kortikosteroid sistemik, tetapi kortikosteroid inhalasi dilaporkan berpotensi tinggi untuk menyebabkan aspergilosis invasif. Selain itu, kortikosteroid sistemik dosis tinggi dan jangka panjang berkorelasi dengan risiko tinggi dan prognosis buruk pada infeksi jamur invasif.⁽¹⁵⁾

Manifestasi jamur paling banyak ditemukan adalah *oral thrush* pada populasi pasien kanker paru hal ini serupa dengan literatur dimana pada populasi tersebut memiliki jumlah CD4 rata-rata yang kurang dari 410 sel/ mm³. Jumlah CD4 normal berkisar 600 – 1600 sel/ mm³, tetapi tanda awal dari immunosupresi terjadi ketika CD4 kurang dari 500 sel/ mm³ (16). Tetapi kelemahan pada penelitian ini tidak menilai kadar CD4 semua pasien, hanya dilakukan pada 27 pasien yang menunjukkan kondisi immunosupresi.

Berdasarkan jenis spesies jamur yang ditemukan terbanyak adalah *Candida albicans* diikuti dengan *Candida durumentis* dan *Aspergillus fumigatus*. Hal ini sesuai dengan literatur bahwa *Candida albicans* merupakan organisme yang paling sering diisolasi pada sekret saluran napas dan hampir 57% pada kasus pneumonia, walaupun terdapat beberapa species *non albicans* seperti *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, dan *C. krusei*. Faktor penting untuk risiko infeksi *Candida* adalah penggunaan antibiotik spektrum luas dan infeksi jamur sering terjadi pada pasien penyakit kritis akibat keganasan.^(4, 17)

Kadar limfosit dan kadar Human 1,3- β -D-Glucan

Rerata kadar limfosit pada penelitian ini adalah 1563 ± 1243 sel/ mm^3 , menunjukkan bahwa populasi yang diambil pada penelitian ini memiliki kondisi immunitas yang masih baik dimana sel T masih berfungsi cukup baik, walaupun ada sebagian pasien yang mengalami penurunan hitung limfosit, hal ini terjadi karena adanya proses apoptosis sehingga terjadi limfopenia dan merupakan faktor risiko mudahnya untuk terjadi infeksi seperti infeksi candida pada pasien kanker paru. Demikian juga rerata nilai NLR yang masih cukup baik pada penelitian ini.⁽¹⁷⁾

Rerata kadar *Human 1,3- β -D-Glucan* 396 ± 523.3 pg/ ml menunjukkan sebagian besar sampel penelitian yang diambil memiliki kadar serum *Human 1,3- β -D-Glucan* ≥ 80 pg/ dl. Kadar serum *Human 1,3- β -D-Glucan* yang diambil sebagai *cut off* yang dianggap positif pada penelitian ini adalah 80 pg/ dl seperti pada penelitian Kang-Cheng Su *et al.*, 2017 yang meneliti kadar *Human 1,3- β -D-Glucan* baik dalam serum, *tracheal aspirat*, dan BAL. Kadar serum *Human 1,3- β -D-Glucan* pada candidemia dengan *cut off* 80 pg/ dl memiliki sensitifitas 100%, spesifisitas 100%, PPV 100% dan NPV 100%. Tetapi kelemahan dari *Human 1,3- β -D-Glucan* adalah tidak dapat membedakan antara infeksi *Candida* dan *Asperillus* walaupun digunakan pendekatan prediksi berdasarkan faktor risiko seperti *Candida score*. Selain itu, positif palsu juga dapat ditemukan terutama pada pasien yang menerima antibiotik beta laktam seperti piperacillin-tazobactam, albumin, immunoglobulin, dan pasien hemodialysis, sehingga hasil positif pada awal pemeriksaan memiliki sensitivitas yang lebih rendah untuk diagnosis candidiasis invasif dan memerlukan pemeriksaan serial *Human 1,3- β -D-Glucan* untuk hasil yang lebih sensitif.^(18, 19)

Analisis Korelasi Hitung Limfosit, NLR dan Kadar CD4 Terhadap Kadar Serum *Human 1,3- β -D-Glucan*

Pada penelitian ini, pasien kanker paru dengan atau tanpa kolonisasi multifokal memiliki kadar rerata dan median serum *Human 1,3- β -D-Glucan* yang tinggi dan positif pada nilai *cut off* 80 pg/ dl. Uji korelasi menunjukkan didapatkan hubungan antara Limfosit, NLR dan CD4 dengan BDG negatif sangat lemah namun tidak signifikan secara statistik ($p=0,882$, $r=-0,023$; $p=0,25$, $r=-0,173$; $p=0,374$, $r=-0,178$). Penelitian Posteraro *et al.*, menyatakan bahwa 10 dari 13 serum *Human 1,3- β -D-Glucan* positif pada pasien dengan *proven candidiasis invasif* yang memiliki *candida score* ≥ 3 dan 7 indeks kolonisasi $\geq 0,5$.⁽²⁰⁾ Tetapi pada penelitian Del Bono, kelompok *non-candidemia* menunjukkan 26% kolonisasi multifokal memiliki kadar *Human 1,3- β -D-Glucan* positif dibandingkan dengan 12% pasien tanpa kolonisasi, hal ini menunjukkan kelemahan dari pemeriksaan *β -D-Glucan* yang masih memiliki kemungkinan positif palsu pada kelompok *non-candidemia*.⁽²¹⁾ Pada penelitian ini, multifokal kolonisasi ditunjukkan dengan adanya jamur dalam *oral thrust*, dan/ atau adanya bukti jamur dalam kultur sputum/ sekret trakeal. Walaupun Leon *et al.*, menyatakan bahwa candidiasis invasif mustahil terjadi pada pasien kritis dengan kolonisasi candida yang memiliki *candida score* < 3 dan kolonisasi oleh jamur tidak meningkatkan konsentrasi serum *Human 1,3- β -D-Glucan*, tetapi interpretasi kadar *Human 1,3- β -D-Glucan* sebaiknya digunakan dengan hati-hati dan perlu dibandingkan dengan data klinis.^(21, 22)

Analisis Hubungan Berdasarkan Pengelompokan Hitung Limfosit, NLR dan CD4 dengan Kadar Serum Human 1,3- β -D-Glucan

Hasil uji korelasi pada kelompok dengan status limfosit menunjukkan tidak dapat perbedaan signifikan terhadap kadar serum *Human 1,3- β -D-Glucan* baik pada kelompok limfosit <1200 sel/ mm³ (limfopenia) dan kelompok status limfosit ≥ 1200 sel/ mm³ ($p=0.857$ dengan OR = 0.882). Kadar rerata dan median serum *Human 1,3- β -D-Glucan* positif pada nilai *cut off* 80 pg/ dl pada kedua kelompok tersebut, walaupun lebih tinggi nilai rerata dan median pada kelompok limfopenia. Demikian juga pada uji korelasi berdasarkan nilai NLR didapatkan bahwa $p= 0.330$ dengan OR= 2.063 (CI 95% = 0.380 – 11.180), maka dapat disimpulkan bahwa nilai NLR tidak berhubungan dengan kadar BDG. Tidak jauh berbeda juga dengan uji korelasi kadar CD4, didapatkan bahwa $p=0.663$ dengan OR= 1.313 (CI 95% = 0.115 – 14.927), maka disimpulkan bahwa CD4 tidak berhubungan dengan BDG.

Pada literature disebutkan bahwa pertahanan *host* melawan kolonisasi candida dan invasi jaringan dan/ atau disemaisasi melalui aliran darah bergantung pada proses imunologi. Pengenalan jamur melibatkan beberapa kelas PRR (*Pattern-Recognition Receptors*) TLR 2 dan TLR 4 mengenali struktur dinding sel jamur (mannan) dan memicu produksi sitokin proinflamasi, sedangkan *1,3- β -D-Glucan* dikenali oleh dectin-1, anggota dari reseptor C-type leptin. Aktivasi sinyal transduksi tersebut memicu produksi mediator kompleks termasuk sitokin proinflamasi seperti TNF, dan IL-1 yang melibatkan respon imun adaptif. Sel T CD4+ memiliki peranan penting terhadap pertahanan *host* terhadap infeksi Candida.⁽²³⁾ Terdapatnya peningkatan kadar serum *Human 1,3- β -D-Glucan* pada kelompok status limfosit ≥ 1200 sel/ mm³ atau pada kondisi yang *immunocompetent* disebabkan karena jamur dapat lolos dari sistem imun innate dengan memicu sitokin anti-inflamasi. Antigen dinding sel jamur, termasuk *zymosan*, *phospholipomannan*, *glucuronoxylomannan* dan *glucoronoxylomannan*, dan *O-linked mannan* diidentifikasi sebagai PAMP untuk TLR2 dan TLR4. Pada proses pembentukan hifa *Candida albicans*, β -Glucan disamarkan dengan komponen jamur luar sehingga tidak dikenali oleh dectin-1. Hal ini menyebabkan jamur terlindung dari sistem imun, sehingga penunjang diagnostik diperlukan untuk menegakkan diagnosis infeksi jamur invasif meliputi kultur mikrobiologi dari cairan dan jaringan atau uji antigen serum atau BAL dengan galactomannan dan/ atau *1,3- β -D-Glucan*, *Candida albicans germ tube antibody detection* dan PCR untuk mendeteksi DNA jamur.⁽²⁴⁾

Pada hasil uji korelasi didapatkan bahwa semakin rendah kadar limfosit akan semakin tinggi kadar serum *Human 1,3- β -D-Glucan* walaupun keeratan korelasinya lemah dan tidak signifikan. Hal ini serupa dengan penelitian Koga *et al.*, 2011 dimana kadar *Human 1,3- β -D-Glucan* tidak merefleksikan derajat keparahan penyakit, tetapi berbeda pada penelitian Shimizu *et al.*, 2005 yang melaporkan bahwa kadar serum *Human 1,3- β -D-Glucan* berhubungan dengan prognosis yang buruk pada pasien *immunocompromised*.⁽²⁵⁾

Hasil uji korelasi penelitian ini juga menunjukkan korelasi negatif dimana semakin tinggi kadar limfosit, maka semakin rendah kadar serum *Human 1,3- β -D-Glucan* dengan keeratan korelasi yang moderate tetapi

tidak signifikan. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang mendukung bahwa kondisi infeksi jamur invasif lebih sering terjadi pada kondisi *immunocompromised* dibandingkan *immunocompetent*. Pada penelitian prognostik, Jaijakul *et al.*, 2012 melaporkan bahwa *negative slope* dari kadar serum *Human 1,3-β-D-Glucan* memiliki respon baik dari terapi antifungal dengan PPV 90% dengan LR 1,6 sehingga jika kadar serum *Human 1,3-β-D-Glucan* cenderung turun selama terapi antifungal, maka 1,6 kali memiliki hasil pengobatan yang baik.⁽²⁶⁾

KESIMPULAN

Dari penelitian ini, kami dapat mengambil kesimpulan tidak terdapat korelasi antara hitung limfosit, NLR, dan CD4 dengan kadar serum *Human 1,3-Beta-D-glucan* pada pasien kanker paru. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menilai kadar serum *Human 1,3-β-D-Glucan* secara *consecutive days* pada pasien kanker paru yang sama terkait risiko kontaminasi silang dan positif palsu dalam skrining pasien dengan candidiasis invasif. Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk membandingkan sensitivitas dan spesifisitas pada pemeriksaan *Human 1,3-β-D-Glucan* dengan biomarker lain seperti *Mannan* dan *anti-mannan antibody assay* atau PCR untuk membantu penegakan diagnosis candidiasis invasif pada pasien kanker paru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2017. *Mikosis Paru: Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia*, Jakarta, hal. 1-12.
2. Tille, P. 2017. *Bailey and Scott's Diagnostic microbiology*. 14th ed. Mosby. St. Louis.
3. Kullberg, B.J. and Arendrup, M.C., 2015. Invasive candidiasis. *New England Journal of Medicine*, 373(15), pp.1445-1456.
4. Shamim, S., Agarwal, A., Ghosh, B.K. and Mitra, M., 2015. Fungal pneumonia in intensive care unit: when to suspect and decision to treatment: a critical review. *The Journal of Association of Chest Physicians*, 3(2), p.41.
5. Bongomin, F., Gago, S., Oladele, R.O. and Denning, D.W., 2017. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. *Journal of Fungi*, 3(4), p.57.
6. Mikulska, M., Furfaro, E. and Viscoli, C., 2015. Non-cultural methods for the diagnosis of invasive fungal disease. *Expert review of anti-infective therapy*, 13(1), pp.103-117.
7. Yulianti, M., 2017. Update in Pulmonary Fungal Infection. *Scientific Book The 5th Jakarta International Chest And Critical Care Internal Medicine 2017*, p.38.
8. Sobel, J., Anaissie, E. and McGinnis, M. 2009. *Clinical Mycology*. 2nd ed. Elsevier. China.

9. Sigel, K., Wisnivensky, J., Crothers, K., Gordon, K., Brown, S.T., Rimland, D. 2017. Immunological and infectious risk factors for lung cancer in US veterans with HIV: a longitudinal cohort study. *Lancet HIV*: 4: e67-73.
10. Denning, D.W. 1998. Invasive aspergillosis. *Clinical Infectious Diseases*, 26, pp.781-805.
11. Bonella, F., Ohshimo, S., Bauer, P., Guzman, J., Costabel, U. 2010. Bronchoalveolar lavage. *European Respiratory Monograph*, 48, pp.59-72.
12. Delaloye, J. and Calandra, T., 2014. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence*, 5(1), pp.161-169.
13. Antinori, S., Milazzo, L., Sollima, S., Galli, M. and Corbellino, M., 2016. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. *European journal of internal medicine*, 34, pp.21-28.
14. Theel, E.S. and Doern, C.D., 2013. Point-counterpoint: β -d-glucan testing is important for diagnosis of invasive fungal infections. *Journal of clinical microbiology*, 51(11), pp.3478-3483.
15. Lionakis, M.S. and Kontoyiannis, D.P., 2003. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *The Lancet*, 362(9398), pp.1828-1838.
16. Davoodi, P., Hamian, M., Nourbaksh, R. and Motamayel, F.A., 2010. Oral manifestations related to CD4 lymphocyte count in HIV-positive patients. *Journal of dental research, dental clinics, dental prospects*, 4(4), p.115.
17. Monneret, G., Venet, F., Kullberg, B.J. and Netea, M.G., 2011. ICU-acquired immunosuppression and the risk for secondary fungal infections. *Medical mycology*, 49(Supplement_1), pp.S17-S23.
18. Bajwa, S.J. and Kulshrestha, A., 2013. Fungal infections in intensive care unit: challenges in diagnosis and management. *Annals of medical and health sciences research*, 3(2), p.238.
19. Su, K.C., Chou, K.T., Hsiao, Y.H., Tseng, C.M., Su, V.Y.F., Lee, Y.C., Perng, D.W. and Kou, Y.R., 2017. Measuring (1, 3)- β -D-glucan in tracheal aspirate, bronchoalveolar lavage fluid, and serum for detection of suspected *Candida* pneumonia in immunocompromised and critically ill patients: A prospective observational study. *BMC infectious diseases*, 17(1), p.252.
20. Posteraro, B., De Pascale, G., Tumbarello, M., Torelli, R., Pennisi, M.A., Bello, G., Maviglia, R., Fadda, G., Sanguinetti, M. and Antonelli, M., 2011. Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1- 3)- β -D-glucan assay, *Candida* score, and colonization index. *Critical care*, 15 (5), p.R249.
21. Del Bono, V., Delfino, E., Furfaro, E., Mikulska, M., Nicco, E., Bruzzi, P., Mularoni, A., Bassetti, M. and Viscoli, C., 2011. Clinical performance of the (1, 3)- β -d-glucan assay in early diagnosis of nosocomial *Candida* bloodstream infections. *Clin. Vaccine Immunol.*, 18(12), pp.2113-2117.
22. León, C., Ruiz-Santana, S., Saavedra, P., Almirante, B., Nolla-Salas, J., Álvarez-Lerma, F., Garnacho-Montero, J. and León, M.Á., 2006. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Critical care medicine*, 34(3), pp.730-737.

23. Eggimann, P., Bille, J. and Marchetti, O., 2011. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Annals of intensive care*, 1(1), p.37.
24. Badiee, P. and Zare, M., 2017. Consideration of Invasive Fungal Infections in Immunocompetent Hosts. *Archives of Clinical Infectious Diseases*, 12(4).
25. Koga, M., Koibuchi, T., Kikuchi, T., Nakamura, H., Miura, T., Iwamoto, A. and Fujii, T., 2011. Kinetics of serum β -D-glucan after *Pneumocystis pneumonia* treatment in patients with AIDS. *Internal Medicine*, 50(13), pp.1397-1401.
26. Jaijakul, S., Vazquez, J.A., Swanson, R.N. and Ostrosky-Zeichner, L., 2012. (1, 3)- β -D-glucan as a prognostic marker of treatment response in invasive candidiasis. *Clinical infectious diseases*, 5

KORELASI ANTARA SUHU MAKANAN DAN WAKTU TUNGGU TERHADAP MUTU ORGANOLEPTIK DAN MUTU MIKROBIOLOGIS MAKANAN SARING BUATAN RUMAH SAKIT

Dewi Maryam

Instalasi Gizi - RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

ABSTRAK

Makanan saring adalah salah satu dari 10 diet terbanyak yang dilayani di RSUD dr. Saiful Anwar Malang. Makanan saring yang sudah diolah maupun yang sudah disajikan seringkali tidak langsung dikonsumsi oleh pasien. Selama waktu tunggu berlangsung, terjadi penurunan suhu, perubahan mutu organoleptik dan mutu mikrobiologis makanan saring. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis korelasi antara suhu makanan dan waktu tunggu terhadap mutu organoleptik dan mutu mikrobiologis makanan saring buatan rumah sakit. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan *cross sectionale*. Uji statistik yang digunakan adalah *uji korelasi Pearson*. Analisis multivariat menggunakan uji statistik *Partial least square (PLS)*. Hasil estimasi inner model untuk pengaruh langsung antara suhu makanan terhadap TPC makanan menunjukkan nilai t-statistik sebesar 3.485, nilai tersebut lebih besar dari 1,960 untuk uji dua arah dengan taraf kesalahan $\alpha=5\%$, menunjukkan adanya pengaruh langsung yang signifikan secara negatif antara suhu makanan terhadap TPC makanan sebesar -0.456. Hasil estimasi inner model untuk pengaruh langsung antara suhu makanan terhadap uji organoleptik sebesar -0.005 menunjukkan nilai t-statistik sebesar 0.020, nilai tersebut lebih kecil dari 1,960 untuk uji dua arah dengan taraf kesalahan $\alpha=5\%$. Hasil estimasi inner model untuk pengaruh langsung antara waktu tunggu terhadap TPC makanan menunjukkan nilai t-statistik sebesar 2.507, nilai tersebut lebih besar dari 1,960 untuk uji dua arah dengan taraf kesalahan $\alpha=5\%$, menunjukkan adanya pengaruh langsung yang signifikan secara positif antara waktu tunggu makanan terhadap TPC makanan sebesar 0.241. Hasil estimasi inner model untuk pengaruh langsung antara waktu tunggu makanan terhadap uji organoleptik sebesar -0.054 menunjukkan nilai t-statistik sebesar 0.456, menunjukkan tidak adanya pengaruh langsung yang signifikan antara waktu tunggu makanan terhadap uji organoleptik. Artinya lama atau cepatnya waktu tunggu tidak mempengaruhi secara nyata oleh hasil penilaian uji organoleptik.

Hasil uji korelasi Pearson antara suhu makanan dan waktu tunggu, tidak mempunyai korelasi yang signifikan dengan hasil organoleptik, sedangkan suhu makanan dan waktu tunggu mempunyai korelasi yang signifikan dengan TPC.

Kata Kunci : suhu makanan, waktu tunggu, mutu organoleptik, mutu mikrobiologis

CORRELATION BETWEEN DIET TEMPERATURE AND HOLDING TIME TOWARD ORGANOLEPTIC QUALITY DAN MICROBIOLOGICAL QUALITY OF SMOOTH DIET WHICH WAS MADE BY A HOSPITAL

ABSTRACT

Background: Smooth diet was one of the most ten diet which were served in RSUD dr.Saiful Anwar, Malang. Either processed diet or served diet were not often consumed by the patients directly. While holding time is going on, the decreasing of temperature and the changing of organolepti quality and microbiological quality of smooth diet were taken place. **Aim** of the research was to anylize correlation between diet temperature and holding time toward organoleptic quality and microbiological quality of smooth diet which was made by a hospital. **Method:**this research was observational research with cross sectionale design. Statistic test using was pears on correlation test. Multivariat analysis used Partial Least Square (PLS) statistic test. Result: based on estimation result of inner model for dirrect effect between diet temperature toward diet TPC showed 3.485 im its t-statistic value. The value was more than 1.960 for two ways test wth error level $\alpha= 5\%$. It showed a significant direct effect negatively between diet temperature toward diet TPC as much as -0.456. the estimation result of inner model for dirrect effect between diet temperature toward organoleptic test. As much as 0.020. the value was less than 1.960 for two ways test with error level

$\alpha = 5\%$. The estimation result of inner model for direct effect between holding time toward diet TPC showed t- statistic as much as 2.507. the value was more than 1.960 for two ways test with error level $\alpha = 5\%$. It showed a significant direct effect positively between holding time toward diet TPC as much as 0.241. the result of inner model for indirect effect between holding time toward organoleptic as much as -0.054 that showed t-statistic as much as 0.456, showed there was no significant direct effect between holding time diet toward organoleptic test. It means either long or fast of holding time, it didn't effect obviously by the result of organoleptic tes evaluation. Conclusion: There was no significant correlation between diet temperature and holding time with organoleptic result, while diet temperature and holding time had significant correlation with TPC.

Keywords: diet temperature, holding time, organoleptic quality, microbiological quality.

Korespondensi:

Dewi Maryam

jkmrssa@gmail.com

J K M

Jurnal Kesehatan Malang

Vol 4, No. 1, Jan – Apr 2019

PENDAHULUAN

Penyelenggaraan makanan di rumah sakit bertujuan untuk menyediakan makanan yang bermutu, sesuai kebutuhan gizi dan dapat diterima oleh konsumen untuk mencapai status gizi yang optimal. Macam diet pasien ditinjau dari bentuk makanan yang dilayani di rumah sakit meliputi makanan biasa (padat), makanan lunak (bubur kasar), makanan halus (makanan saring), dan makanan cair (Kemenkes, 2013). Data RSUD Dr. Saiful Anwar tahun 2015, makanan saring termasuk dalam 10 diet terbanyak, dengan rata-rata sebanyak 300 pasien per bulan (Laporan Tahunan Instalasi Gizi RSUD Dr. Saiful Anwar, 2015). Dari hasil survey pendahuluan, pasien yang mendapatkan diet makanan saring sering menunda makan dan membagi porsi makan menjadi beberapa porsi yang lebih kecil. Untuk meningkatkan asupan makan, keluarga pasien memberikan metode makan dengan porsi kecil tetapi sering dan membutuhkan waktu yang lebih lama. Hal ini berpengaruh pada mutu organoleptik yang meliputi tekstur, bau, penampakan dan rasa. Semakin lama waktu tunggu, makanan saring mengalami penurunan suhu, sehingga mempengaruhi mutu organoleptik dan mutu mikrobiologis (meilgaard *et al.*, 1999; Diane *et al.*, 2010). Hasil penelitian Yunita, *et al* (2014) di RSUP Kariadi Semarang terhadap makanan cair (sonde) bagi penderita stroke, menunjukkan hasil selama waktu tunggu berlangsung, terjadi penurunan suhu makanan cair dan penambahan total bakteri. Belum ada penelitian sebelumnya tentang penurunan suhu dan waktu tunggu terhadap penambahan total bakteri dan mutu

organoleptik pada makanan saring. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis korelasi antara suhu makanan dan waktu tunggu terhadap mutu organoleptik dan mutu mikrobiologis makanan saring buatan rumah sakit.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan *cross sectionale*. Sampel diambil dari beberapa siklus menu 10 hari makanan saring, menu makanan siang. Sampel penelitian dilakukan *purposive sampling* makanan saring dengan kriteria inklusi: bubur halus, lauk hewani. Jumlah sampel yang diambil yaitu sebanyak 60 sampel. Penelitian ini dilakukan di ruang distribusi instalasi gizi dan ruang rawat inap RSUD. Dr. Saiful Anwar Malang. Uji statistik yang digunakan adalah *uji korelasi Pearson* dengan *confident interval* (CI) 95% dan tingkat kemaknaan pada penelitian ini ditetapkan dengan nilai $p < 0,05$. Analisis multivariat menggunakan uji statistik *Partial least square* (PLS) yang sebelumnya dilakukan terlebih dahulu uji validitas dan realibilitas data, uji validitas diskriminan dan pengujian ulang reabilitas komposit.

HASIL

1. Karakteristik Sampel Penelitian

Sampel penelitian merupakan bubur halus dan lauk hewani makanan saring. Frekuensi variabel suhu makanan lauk hewani, TPC lauk hewani, waktu tunggu lauk hewani, suhu makanan bubur halus, TPC bubur halus, waktu tunggu bubur halus (n=60)

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

| Variabel | Mean ± SD | Minimum | Maximum |
|--|-----------------|---------|---------|
| Suhu lauk hewani (di wadah) | 64,48 ± 10,81 | 91,00 | 93,70 |
| TPC lauk hewani (di wadah) | 61,48 ± 127,94 | 0,00 | 742,00 |
| Suhu lauk hewani (saat akan dikonsumsi pasien) | 31,50 ± 3,31 | 25,20 | 39,20 |
| TPC lauk hewani (saat akan dikonsumsi pasien) | 118,90 ± 158,13 | 0,00 | 766,00 |
| Waktu tunggu lauk hewani (wadah sampai akan dikonsumsi pasien) | 218,90 ± 24,24 | 179,00 | 282,00 |
| Suhu makanan lauk hewani | 32,98 ± 10,53 | 17,30 | 64,40 |
| Suhu bubur halus (di wadah) | 91,79 ± 78,32 | 91,00 | 93,70 |
| TPC bubur halus (di wadah) | 9,7 ± 18,97 | 0,00 | 121,00 |
| Suhu bubur halus (saat akan dikonsumsi pasien) | 45,24 ± 7,08 | 38,00 | 60,20 |
| TPC bubur halus (saat akan dikonsumsi pasien) | 33,80 ± 49,15 | 0,00 | 292,00 |
| Waktu tunggu bubur halus (wadah sampai akan dikonsumsi pasien) | 143,77 ± 12,46 | 115,00 | 175,00 |
| Suhu makanan bubur halus | 46,37 ± 6,86 | 31,60 | 54,00 |

(Sumber data primer, 2017)

2. Uji organoleptik

Uji organoleptik makanan saring dilakukan oleh panelis terlatih yaitu ahli gizi, yang dilakukan pada saat pemorsian dan sesaat sebelum dikonsumsi pasien.

Tabel 2. Hasil uji organoleptik lauk hewani makanan saring, bubur halus makanan saring pagi dan siang (n=60)

| Pengamatan | Tekstur | Aroma | Rasa |
|---------------------|---------|-------|------|
| Lauk hewani (Pagi) | 93,3 | 96,7 | 96,7 |
| Lauk hewani (Siang) | 98,3 | 96,7 | 96,7 |
| Bubur halus (Pagi) | 98,3 | 98,3 | 96,7 |
| Bubur halus (Siang) | 96,7 | 96,7 | 95,0 |

(Sumber Data primer 2017)

3. Analisa Bivariat

Uji korelasi pearson untuk mengetahui adanya hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat. Sebelum dilakukan uji korelasi Pearson dilakukan uji reduksi faktor terlebih dahulu antara variabel, seperti suhu makanan di wadah, suhu makanan saat akan dikonsumsi pasien. Uji korelasi *Pearson* dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Korelasi *Pearson* antara suhu makanan dan waktu tunggu terhadap organoleptik dan TPC bubur halus dan lauk hewani makanan saring

| Variabel | Organoleptik | TPC |
|------------------|--------------|--------|
| Suhu makanan (r) | 0,159 | -0,321 |
| (p) | 0,224 | 0,012 |
| Waktu tunggu (r) | -0,160 | 0,358 |
| (p) | 0,902 | 0,005 |

Keterangan: $p < 0,05$, dinyatakan signifikan
(Sumber Data primer 2017)

Hasil uji korelasi Pearson antara suhu makanan dan waktu tunggu, tidak mempunyai korelasi yang signifikan dengan hasil organoleptik, sedangkan suhu makanan dan waktu tunggu mempunyai korelasi yang signifikan dengan TPC.

4. Uji validitas dan realibilitas data

Untuk mengetahui suatu indikator merupakan variabel laten, dilakukan pengujian validitas konvergen dari model pengukuran dengan indikator

refleksif dinilai berdasarkan korelasi antara *item score* dengan *construct score* yang dihitung dengan bantuan *software SmartPLS*. Ukuran refleksif individual dikatakan valid jika memiliki korelasi (*loading*) dengan konstruk (variabel laten) yang ingin diukur $\geq 0,5$ atau nilai t-statistiknya harus ≥ 1.96 (uji dua pihak) pada level signifikansi $\alpha = 0,05$.

Hasil pengujian validitas konvergen dengan menggunakan *SmartPLS* dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Uji validitas konvergen

| Variabel | Original Sample (O) | Sample Mean (M) | Standard Deviation (STDEV) | Standard Error (STERR) | T Statistics (O/STERR) |
|---|---------------------|-----------------|----------------------------|------------------------|--------------------------|
| Suhu.BB.px <- Suhu makanan | 0.665 | 0.674 | 0.205 | 0.205 | 3.241 |
| Suhu.BB.wadah <- Suhu makanan | 0.659 | 0.674 | 0.196 | 0.196 | 3.361 |
| Suhu.LH.px <- Suhu makanan | 0.691 | 0.611 | 0.242 | 0.242 | 2.860 |
| TPC.BB.px <- TPC makanan | 0.501 | 0.481 | 0.156 | 0.156 | 3.216 |
| TPC.BB.wadah <- TPC makanan | 0.574 | 0.573 | 0.192 | 0.192 | 2.995 |
| TPC.LH.px <- TPC makanan | 0.945 | 0.951 | 0.020 | 0.020 | 46.622 |
| TPC.LH.wadah <- TPC makanan | 0.895 | 0.892 | 0.054 | 0.054 | 16.605 |
| Uji.Organoleptik.BB <- Uji organoleptik | 0.982 | 0.901 | 0.235 | 0.235 | 4.173 |
| Uji.Organoleptik.LH <- Uji organoleptik | 0.715 | 0.895 | 0.259 | 0.259 | 2.761 |
| Waktu_tunggu <- Waktu tunggu | 1.000 | 1.000 | 0.000 | | |
| suhu.LH.wadah <- Suhu makanan | 0.812 | 0.804 | 0.103 | 0.103 | 7.903 |

(Sumber Data olahan *Smart PLS*, Lampiran)

5. Evaluasi model

a. Evaluasi Konstruk Dependen

Evaluasi model menggunakan R-square (R^2) untuk konstruk dependen, nilai *R-square* tersebut mencerminkan kekuatan prediksi dari keseluruhan model dengan batasan nilai *R-square* lebih besar dari 0,10 atau lebih besar dari 10 persen (atau goodness-fit dari model), dari hasil analisis PLS di atas menunjukkan nilai *R-square* pada Tabel 5.

Tabel 5. Nilai R-square

| Variabel | R Square |
|------------------|----------|
| Suhu makanan | - |
| TPC makanan | 0.356 |
| Uji organoleptik | 0.003 |
| Waktu tunggu | - |

(Sumber: Data olahan *Smart PLS*, Lampiran)

1) *R-square* pada TPC makanan sebesar 0.356, berarti bahwa variabel Suhu makanan dan Waktu tunggu mempunyai pengaruh terhadap TPC makanan dengan kekuatan prediksi dari keseluruhan model sebesar 0.356 atau 35.6%, sedangkan 64.4% dipengaruhi oleh faktor lain atau variabel yang tidak terdapat dalam model persamaan.

2) *R-square* pada uji organoleptik sebesar 0.003, berarti bahwa variabel Suhu makanan dan Waktu tunggu mempunyai pengaruh terhadap uji organoleptik dengan kekuatan prediksi dari keseluruhan model sebesar 0.003 atau 0.3%, sedangkan 99.7% dipengaruhi oleh faktor lain atau variabel yang tidak terdapat dalam model persamaan.

b. Evaluasi Predictive Relevance Stone-Geiser Q-Square test

Untuk *predictive relevance*, dari nilai R^2 selanjutnya dimasukkan ke dalam persamaan *Q-square* berikut:

$$Q^2 = 1 - (1 - R_{21}) (1 - R_{22}) (1 - R_{23}) \dots (1 - R_{2n})$$

$$Q^2 = 1 - (1 - 0.356) (1 - 0.003) = 1 - 0.6424 = 0.3576$$

Nilai *Q-Square* lebih besar dari 0 (nol) menunjukkan bahwa model mempunyai *predictive relevance*, sedangkan nilai *Q-Square* kurang dari 0 (nol) menunjukkan bahwa model kurang memiliki *predictive relevance* (Imam Gozali, 2006: 26). Hasil *Q-Square* dari SmartPLS diatas menunjukkan bahwa model mempunyai *predictive relevance*, karena mempunyai nilai 0.3576 yang lebih besar dari 0 (nol) berarti model tergolong baik untuk digunakan. Evaluasi Stone-Geiser *Q-Square* (*Q2 test*) untuk *predictive relevance* menghasilkan nilai *R square* yang bernilai lebih besar dari 0 (nol), hal ini memberikan makna bahwa model struktural mempunyai *predictive relevance* yang baik.

6. Quality Criteria

Kualitas dari keempat variabel dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Tabel kualitas dari variabel suhu makanan, TPC makanan, uji organoleptik dan waktu tunggu

| | AVE | Composite Reliability | R Square | Cronbachs Alpha | Communality | Redundancy |
|------------------|-------|-----------------------|----------|-----------------|-------------|------------|
| Suhu makanan | 0.503 | 0.801 | | 0.744 | 0.503 | |
| TPC makanan | 0.568 | 0.831 | 0.356 | 0.757 | 0.568 | 0.166 |
| Uji organoleptic | 0.737 | 0.846 | 0.003 | 0.910 | 0.737 | 0.000 |
| Waktu tunggu | 1.000 | 1.000 | | 1.000 | 1.000 | |

(Sumber: Data olahan *SmartPLS*, Lampiran)

Construct Reliability (sama dengan *cronbach alpha* mengukur reliabilitas konstruk atau variabel laten) nilainya harus diatas 0.70 yang dianggap

reliabel. Namun untuk penelitian bersifat eksploratori, reliabilitas sedang adalah 0,5 – 0,6 telah cukup menjustifikasi hasil penelitian

(Ferdinand, 2002: 192). Hasil pengujian di atas menunjukkan bahwa seluruh variabel mempunyai nilai koefisien Cronbachs Alpha yang > 0.7, sehingga dapat disimpulkan bahwa seluruh variabel mempunyai construct reliability yang tinggi, dengan tingkat kehandalan yang tergolong kuat.

7. Communalities

Communalities pada dasarnya adalah jumlah varians (bisa dalam persentase) dari suatu variabel mula-mula yang bisa menjelaskan hasil analisis yang telah dilakukan, berikut adalah Tabel 7, hasil output *Communalities* dari PLS.

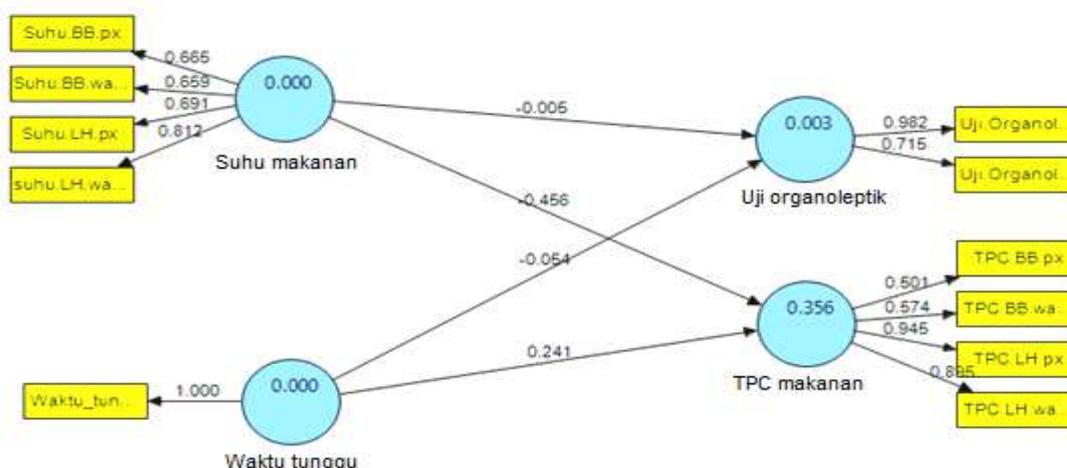
Tabel 7. Hasil output *Communalities*

| Variabel | Communality |
|------------------|-------------|
| Suhu makanan | 0.503 |
| TPC makanan | 0.568 |
| Uji organoleptik | 0.737 |
| Waktu tunggu | 1.000 |

(Sumber: Data olahan *Smart PLS*, Lampiran)

Nilai *communalities* untuk variabel waktu tunggu, angkanya adalah 1.0 (paling tinggi), yang berarti sekitar 100% varians (keragaman) dari hasil analisis yang telah dilakukan bisa dijelaskan oleh variabel waktu tunggu. Untuk variabel TPC makanan, angkanya adalah 0.568, yang berarti sekitar 56.8% varians (keragaman) dari hasil analisis yang telah dilakukan bisa dijelaskan oleh variabel TPC makanan. Untuk variabel suhu makanan angkanya adalah 0.503, yang berarti sekitar 50.3% varians (keragaman) dari hasil analisis yang telah dilakukan bisa dijelaskan oleh variabel suhu makanan. Adapun untuk variabel uji organoleptik angkanya adalah 0.737, yang berarti sekitar 73.7% varians (keragaman) dari hasil analisis yang telah dilakukan bisa dijelaskan oleh variabel uji organoleptik. Dengan ketentuan bahwa semakin besar *communalities* sebuah variabel, berarti semakin erat hubungannya dan semakin besar pengaruhnya terhadap hasil analisa yang dilakukan.

8. Path Analysis



Keterangan:

* = berpengaruh signifikan

ts = tidak berpengaruh signifikan

Hasil pengujian dengan t-statistik dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 8. Path Coefficients (Mean, STDEV, T-Values)

| Variabel | | | | Original Sample (O) | Sample Mean (M) | Standard Deviation (STDEV) | Standard Error (STERR) | T Statistics (O/STERR) |
|----------------------------|----|------------------|--|---------------------|-----------------|----------------------------|------------------------|--------------------------|
| Suhu makanan | -> | TPC makanan | | -0.456 | -0.438 | 0.131 | 0.131 | 3.485 |
| Suhu makanan organoleptik | -> | Uji organoleptik | | -0.005 | -0.017 | 0.251 | 0.251 | 0.020 |
| Waktu tunggu organo leptik | -> | TPC makanan | | 0.241 | 0.272 | 0.096 | 0.096 | 2.507 |
| Waktu tunggu organo leptik | -> | Uji organoleptik | | -0.054 | -0.028 | 0.119 | 0.119 | 0.456 |

(Sumber: Data olahan *Smart PLS*, Lampiran)

Hasil estimasi *inner* model untuk pengaruh langsung antara suhu makanan terhadap TPC makanan menunjukkan nilai t-statistik sebesar 3.485, dimana nilai tersebut lebih besar dari 1,960 untuk uji dua arah dengan taraf kesalahan $\alpha=5\%$, sehingga hipotesis statistik yang menyatakan tidak ada pengaruh langsung antara suhu makanan terhadap TPC makanan ditolak. Hal ini menunjukkan adanya pengaruh langsung yang signifikan secara negatif antara suhu makanan terhadap TPC makanan sebesar -0.456. Pengaruh negatif antara suhu makanan terhadap TPC makanan dapat diartikan bahwa semakin tinggi suhu makanan, maka akan menyebabkan rendahnya TPC makanan. Demikian sebaliknya, semakin rendah suhu makanan, maka hal itu akan meningkatkan TPC makanan.

Hasil estimasi *inner* model untuk pengaruh langsung antara suhu makanan terhadap uji organoleptik sebesar -0.005 menunjukkan nilai t-statistik sebesar 0.020, dimana nilai tersebut lebih kecil dari 1,960 untuk uji dua arah dengan taraf kesalahan $\alpha=5\%$, sehingga hipotesis statistik yang menyatakan tidak ada pengaruh langsung antara suhu makanan terhadap uji organoleptik diterima.

Hal ini menunjukkan tidak adanya pengaruh langsung yang signifikan antara suhu makanan terhadap uji organoleptik. Artinya tinggi rendahnya suhu makanan tidak mempengaruhi secara nyata oleh hasil penilaian uji organoleptik

Hasil estimasi *inner* model untuk pengaruh langsung antara waktu tunggu terhadap TPC makanan menunjukkan nilai t-statistik sebesar 2.507, dimana nilai tersebut lebih besar dari 1,960 untuk uji dua arah dengan taraf kesalahan $\alpha=5\%$, sehingga hipotesis statistik yang menyatakan tidak ada pengaruh langsung antara waktu tunggu terhadap TPC makanan ditolak. Hal ini menunjukkan adanya pengaruh langsung yang signifikan secara positif antara waktu tunggu makanan terhadap TPC makanan sebesar 0.241. Pengaruh positif antara waktu tunggu makanan terhadap TPC makanan dapat diartikan bahwa semakin cepat waktu tunggu makanan, maka akan menyebabkan TPC makanan rendah. Demikian sebaliknya, semakin lama waktu tunggu, maka hal itu akan meningkatkan TPC makanan

Hasil estimasi *inner* model untuk pengaruh langsung antara waktu tunggu makanan terhadap uji organoleptik sebesar -0.054 menunjukkan nilai t-

statistik sebesar 0.456, dimana nilai tersebut lebih kecil dari 1,960 untuk uji dua arah dengan taraf kesalahan $\alpha=5\%$, sehingga hipotesis statistik yang menyatakan tidak ada pengaruh langsung antara waktu tunggu makanan terhadap uji organoleptik diterima. Hal ini menunjukkan tidak adanya pengaruh langsung yang signifikan antara waktu tunggu makanan terhadap uji organoleptik. Artinya lama atau cepatnya waktu tunggu tidak mempengaruhi secara nyata oleh hasil penilaian uji organoleptik.

DISKUSI

Rata-rata TPC lauk hewani makanan saring pada saat pemorsian adalah 74 koloni/g, sedangkan rata-rata saat akan dikonsumsi pasien sebesar 115 koloni/g. Rata-rata TPC bubur halus pada saat pemorsian adalah 9,7 koloni/g, sedangkan pada saat akan dikonsumsi pasien adalah 33,8 koloni/g. Menurut BPOM (2009), batas aman TPC makanan halus yang siap dikonsumsi yaitu 1×10^4 koloni/g, sehingga dapat disimpulkan bahwa makanan saring masih aman dikonsumsi.

Suhu makanan merupakan parameter kritis yang dapat dikendalikan untuk menjamin keamanan makanan dalam menilai laju pertumbuhan bakteri (Venutoet al., 2015; Sudarmaji, 2009). Sebagian besar bakteri tumbuh dan berkembangbiak antara suhu 5°C - 60°C , sementara bakteri patogen umumnya tumbuh optimum pada suhu 30°C sampai 37°C (Brooks et al., 2013). Suhu makanan lauk hewani di wadah rata-rata $64,48^{\circ}\text{C}$ mengalami penurunan menjadi rata-rata suhu makanan pada saat akan dikonsumsi pasien $31,50^{\circ}\text{C}$. Rata-rata suhu makanan bubur halus di wadah $91,79^{\circ}\text{C}$ mengalami penurunan pada saat akan dikonsumsi

pasien, dengan rata-rata $45,24^{\circ}\text{C}$. Terjadinya penurunan pada suhu makanan disebabkan bubur halus dan lauk hewani makanan saring setelah dimasak tidak ditaruh pada wadah penghangat.

Korelasi antara Suhu Makanan dan Waktu Tunggu terhadap TPC dan Hasil Uji Organoleptik Makanan Saring

Hasil analisis multivariat menunjukkan suhu makanan, berpengaruh signifikan secara negatif terhadap TPC makanan saring, artinya semakin rendah suhu makanan saring, menyebabkan semakin tinggi jumlah bakteri. Penelitian ini selaras dengan penelitian Yunita et al (2014) dimana penurunan suhu makanan menyebabkan peningkatan jumlah TPC pada makanan cair. Untuk mencegah perkembangbiakan bakteri, maka dapat dilakukan dengan mempertahankan suhu makanan dengan wadah pemanas agar suhu tetap optimal pada suhu 60°C - 70°C sehingga makanan layak dan aman untuk dikonsumsi pasien.

Waktu tunggu atau *holding time* juga merupakan parameter kritis yang dapat dikendalikan untuk menjamin keamanan makanan dalam menilai laju pertumbuhan bakteri. Waktu tunggu merupakan selang waktu antara makanan matang hingga saat disajikan ke pasien (Yunita et al., 2014). Batas aman waktu tunggu makanan masak adalah 2 sampai 4 jam (Sudarmaji, 2009). Rata-rata waktu tunggu (dari wadah sampai saat akan dikonsumsi pasien) pada penelitian ini 216,90 menit atau 3,6 jam, masih tergolong aman untuk dikonsumsi.

Penelitian ini menunjukkan waktu tunggu (dari wadah sampai akan dikonsumsi pasien) berpengaruh signifikan secara positif terhadap TPC makanan saring, yang artinya semakin lama waktu

tunggu akan menyebabkan bertambahnya jumlah bakteri pada makanan saring. Penelitian ini konsisten dengan penelitian Yunita *et al* (2014), lamanya waktu tunggu menyebabkan peningkatan jumlah TPC pada makanan cair.

Hasil uji organoleptik tidak adanya pengaruh langsung yang signifikan antara suhu makanan terhadap uji organoleptik. Uji organoleptik dilakukan oleh panelis terlatih yaitu ahli gizi. Dari hasil uji organoleptik, menunjukkan bahwa tinggi rendahnya suhu maupun waktu tunggu makanan tidak mempengaruhi hasil penilaian uji organoleptik. Penurunan suhu makanan dan lamanya waktu tunggu pada makanan saring tidak menyebabkan perubahan dari tekstur, rasa dan aroma pada makanan saring.

Penurunan suhu makanan menyebabkan pertumbuhan bakteri, tetapi pada penelitian ini jumlah bakteri pada makanan saring masih di bawah batas maksimal makanan dikonsumsi, yaitu 1×10^4 koloni/g. Waktu tunggu makanan saring masih di bawah dari batas yang ditetapkan, yaitu 4 jam. Jika waktu tunggu lebih dari 4 jam, maka akan mempengaruhi mutu fisik dan kimia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aritonang, I. 2012. *Penyelenggaraan Makanan : Manajemen Sistem Pelayanan Gizi Swakelola dan Jasa Boga di Instalasi Gizi Rumah Sakit*. Yogyakarta. CV. Grafina Media Cipta.
2. Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. 2009. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat Republik Indonesia Nomor HK.00.06.1.52.4011 *tentang Penetapan Batas dan Makanan Maksimum Cemar Mikroba dan Kimia Dalam Makanan*. Jakarta: Badan POM RI.
3. Diane, M.B., John, C.B., dan Rob, S. 2010. Color, Flavor, Texture, and Nutritional Quality of Fresh-Cut Fruits and Vegetables : Desirable levels, Instrumental and Sensory Measurement, and the Effects of Processing. *Journal Food Science and Nutrition*. Vol 50, hlm. 369-389.
4. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2013. *Pedoman Pelayanan Gizi Rumah Sakit*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
5. Garayoa, R., Leturia, MD., Rastrollo, MB., Jalon, IG dan Vitas, AI. 2014. Catering Servis and HACCP: Temperature Assessment and Surface Hygiene Control Before and After Audits and a Specific Training Session. *Journal of Food Control*, vol. 43, hlm. 193-198.
6. Johnston, B., Watson, C., Losito, D., Westrup, G et al., 2012. *Guidelines for Food Safety Management Plans*. Regional Food Safety Committee Vancouver Coastal Health
7. Laporan Tahunan. 2015. Laporan Tahunan Instalasi Gizi Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang.
8. Liu, S., Liu, Z., Zhang, H., Lu, L., Liang, J dan Huang, Q. 2015. Knowledge, Attitude and Practices of Food Safety Amongst Food Handlers in The Coastal Resort of Guangdong China. *Journal of Food Control*, vol. 47, hlm. 457-461
9. Meilgaard, M., Civile and Can. 1999. *Sensory Evaluation Techniques 3rd edition*. Washington. D. C: CRC Press.
10. Puspita, W.L., Prawiningdyah, Y., dan Nisa, F.Z. 2010. Penerapan Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP) Terhadap Penurunan

Bahaya Mikrobiologis pada Makanan Khusus Anak Berbasis Lauk Hewani di RSUD Dr. Soedarso Pontianak. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*. Vol. 7. No. 1. Hlm : 8-16.

11. SNI ISO 22000. 2009. *Sistem Manajemen Keamanan Pangan Persyaratan Untuk Organisasi dalam Rantai Pangan*. Badan Standarisasi Nasional. Jakarta.
12. Steele, C. M., Alsanel, W. A., Ayanikalath, S., Barbon, C. E. A., et al. 2015. The Influence of Food Texture and Liquid Consistency Modification on Swallowing Physiology and Function: A Systematic Review. *Journal of Dysphagia*, vol. 30, hlm. 2-26.
13. Whitten, J.L. 2012. Introduction to The Microbiology of Food Processing. *Food Safety and Inspection Service*. The U.S. Department of Agriculture (USDA).
14. Yunita, A., Wulandari, I., dan Fridintya, A.G. 2014. Gambaran Waktu Tunggu, Suhu, dan Total bakteri Makanan Cair di RSUP. Dr. Kariadi Semarang. *Medica Hospitalia*. Vol. 2(2). Hlm : 110-114.

PROFIL PENDERITA DAN PENYAKIT PENYERTA RINITIS ALERGI POLIKLINIK KHUSUS ALERGI IMUNOLOGI T.H.T RSUD DR. SAIFUL ANWAR MALANG PERIODE 1 JANUARI SAMPAI 31 DESEMBER 2016

Monika Teresa Prasetyo, Endang Retnoningsih

Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala dan Leher, FKUB - RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

ABSTRAK

Latar Belakang: Rinitis alergi (RA) didefinisikan secara klinis sebagai kumpulan gejala akibat proses imunologis yang dimediasi immunoglobulin E (IgE) setelah adanya paparan alergen yang terjadi pada mukosa hidung. RA merupakan masalah kesehatan global yang mempengaruhi 10% hingga 20% populasi. Prevalensi rinitis alergi di Indonesia cenderung mengalami peningkatan setiap tahunnya. Diketahui bahwa RA dapat menyebabkan komorbiditas berupa penyakit lain seperti rinosinusitis, otitis media akibat gangguan tuba Eustachius, asma bronkiale, dan konjungtivitis. **Tujuan:** Mengetahui profil penderita dan penyakit penyerta RA di Poliklinik Khusus Alergi Immunologi T.H.T RSUD dr. Saiful Anwar Malang. **Metode:** Penelitian deskriptif retrospektif pada penderita yang dilakukan tes alergi di poliklinik khusus Alergi Immunologi T.H.T RSUD dr. Saiful Anwar Malang periode 1 Januari sampai 31 Desember 2016. **Hasil:** 283 penderita dilakukan tes alergi dan terdapat 117 penderita positif RA. Didapatkan usia termuda 4 tahun dan tertua 64 tahun. Paling banyak pada kelompok usia 11-20 tahun (36,75%). Total penderita perempuan (56,41%) lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki (43,59%). Manifestasi klinis alergi berdasarkan klasifikasi ARIA 2008 diurutkan dari yang terbanyak adalah RASPB (49,57%). Penyakit penyerta pada pasien RA terbanyak adalah rinosinusitis kronis baik dengan atau tanpa polip hidung (18,80%) dengan jenis alergen adalah inhalan (24,56%).

Kata kunci: Rinitis alergi, Komorbiditas Rhinitis alergi, Rhinosinusitis kronis

ABSTRACT

Background: Allergic rhinitis (AR) is defined clinically as a collection of symptoms due to immunological processes mediated by immunoglobulin E (IgE) after allergen exposure that occurs in the nasal mucosa. AR is a global health problem that affects 10% to 20% of the population. The prevalence of allergic rhinitis in Indonesia tends to increase every year. It is known that AR can cause comorbidities in the form of other diseases such as rhinosinusitis, otitis media due to Eustachian tube disorders, bronchial asthma, and conjunctivitis. **Aim:** Knowing the profile of patients and AR comorbidities in the Special Polyclinic of ENT Immunology Allergy RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. **Method:** Retrospective descriptive research on patients undergoing an allergy test at the ENT Immunology Allergy Immunology polyclinic Dr. Saiful Anwar Malang from 1 January to 31 December 2016. **Result:** 283 patients were tested for allergies and 117 patients were positive for AR. The youngest is 4 years old and the oldest is 64 years old. Most in the 11-20 years age group (36.75%). Total female sufferers (56.41%) more than men (43.59%). Clinical manifestations of allergies based on the 2008 ARIA classification are ranked from the most is RASPB (49.57%). The most common comorbid disease in AR patients was chronic rhinosinusitis both with and without nasal polyps (18.80%) with allergens being inhalant (24.56%).

Keywords: allergic rhinitis, comorbidities of allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis

Korespondensi:

dr. Monika Teresa Prasetyo

Monika.Teresa@hotmail.com

J K M

Jurnal Kesehatan Malang

Vol 4, No. 1, Jan – Apr 2019

PENDAHULUAN

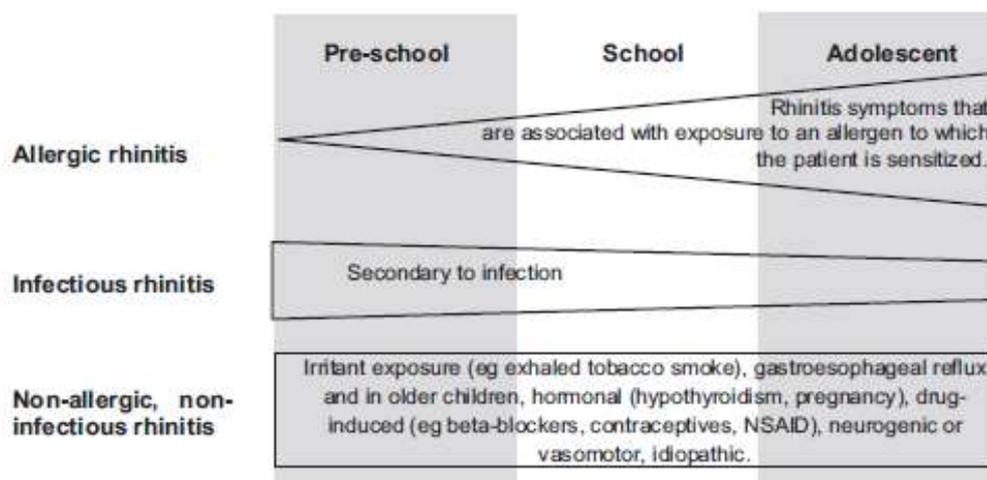
Rinitis alergi (RA) didefinisikan secara klinis oleh kumpulan gejala akibat inflamasi yang dimediasi oleh IgE terjadi setelah adanya paparan alergen terhadap mukosa hidung. ¹ Gejala RA termasuk rinore, *post nasal drip*, buntu hidung, hidung gatal, dan bersin yang akan membaik secara spontan atau dengan pengobatan. ²

RA, menurut dokumen *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) tahun 2008 diklasifikasikan berdasarkan frekuensi kekambuhan gejala dan berdasarkan tingkat keparahan gejala. Berdasarkan frekuensi kekambuhan gejala diklasifikasikan menjadi 'intermiten' yaitu apabila gejala timbul kurang dari 4 hari dalam 1 minggu atau kurang dari 4 minggu berturut-tan dan 'persisten' apabila gejala terjadi lebih dari 4 hari dalam 1 minggu dan lebih dari 4 minggu berturut-tan. Berdasarkan tingkat keparahan gejala diklasifikasikan menjadi 'ringan' apabila penderita tidak mengalami gangguan tidur, gangguan aktifitas sehari-hari, saat bersantai, berolahraga, bekerja atau saat belajar di sekolah, dan gejala tidak dianggap mengganggu. Apabila ada salah satu atau lebih gangguan-gangguan tersebut dapat diklasifikasikan menjadi 'sedang/berat'. ²

RA merupakan masalah kesehatan global yang mempengaruhi 10% hingga 20% populasi.

Prevalensi rinitis alergi terus meningkat pada dekade terakhir, dan menjadi masalah kesehatan dunia yang harus mendapat perhatian, terutama di negara-negara berkembang. RA memang tidak mengancam nyawa namun gejala yang dialami pasien RA pada umumnya mengganggu dan mempengaruhi pekerjaan dan kualitas hidup. ^{3,4}

RA dapat mengenai baik anak-anak maupun dewasa. Insiden RA lebih sering terjadi pada jenis kelamin laki-laki dimulai dari anak-anak hingga remaja dan menurun seiring dengan pertambahan usia serta menjadi lebih banyak mengenai perempuan. ⁵ RA juga jarang ditemui pada usia di bawah 5 tahun terkait dengan paparan alergen pada kelompok usia ini lebih minimal ^{6, 7}. Data prevalensi RA di Indonesia yang berasal dari beberapa sentra pendidikan spesialis THT-KL seperti di sekitar Jakarta pada usia di bawah 14 tahun sebesar 10,2%. Prevalensi RA di Bandung dan sekitarnya pada usia di atas 10 tahun sebesar 5,8% dan di Semarang pada usia 12-15 tahun didapatkan prevalensi gejala RA sebesar 18,6%. ⁸



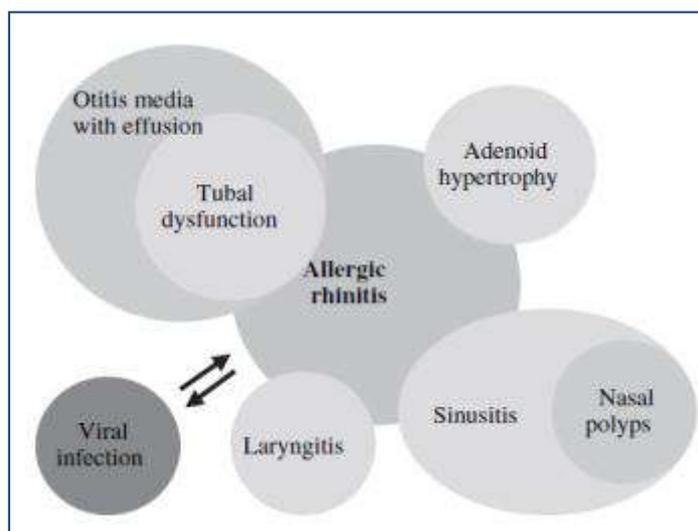
Gambar 1. Klasifikasi rinitis berdasarkan penyebabnya pada usia anak sebelum sekolah hingga remaja. ⁷

Penelitian *cross sectional* dan longitudinal menunjukkan bahwa baik gejala maupun sensitifitas dari tes alergi menjadi berkurang seiring dengan bertambahnya usia. Perubahan tersebut dapat disebabkan oleh perubahan sistem imun. Komponen penting dari sistem imun salah satunya adalah timus yang mengalami involusi dimulai saat usia remaja dengan rerata 1% per tahunnya.^{5,9}

RA akan timbul setelah terjadi sensitisasi terhadap alergen ⁶. Alergen adalah antigen yang menginduksi dan bereaksi dengan antibodi spesifik IgE. Aeroalergen atau alergen inhalan merupakan alergen yang paling sering menyebabkan RA dan asma. Alergen inhalan dapat berupa tungau, bulu

hewan peliharaan, serangga, debu rumah, serbuk sari tanaman, jamur, atau dari pekerjaan.^{2,10}

Pasien dengan penyakit seperti rhinosinusitis, polip hidung, hipertrofi adenoid, disfungsi tuba, otitis media, dan laringitis seringkali tidak diketahui memiliki faktor predisposisi berupa RA. Hingga saat ini masih menjadi perdebatan apakah adanya riwayat RA memang dapat menyebabkan kerentanan seseorang terhadap penyakit-penyakit tersebut. Adanya kemiripan antara mukosa hidung dengan saluran nafas atas hingga bronkial yang seringkali disebut sebagai “*the unified airway*” menjadi konsep yang paling penting dalam hubungan antara RA dengan penyakit-penyakit lain di bidang THT. ^{6,11}



Gambar 2. Gambaran skematik keterlibatan RA dalam kondisi patologis di saluran nafas atas.¹¹

Patofisiologi terjadinya rinosinusitis pada pasien dengan RA hingga saat ini belum diketahui secara pasti dan tetap menjadi kontroversi.¹² Peran RA terhadap terjadinya rinosinusitis akut (RSA) berdasarkan beberapa penelitian yang dihimpun oleh *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS)* tahun 2012, disebutkan bahwa RA mempengaruhi baik frekuensi terjadinya RSA maupun tingkat keparahannya.¹³

Penelitian mengenai rinosinusitis kronis (RSK) membuktikan bahwa atopi sebagai faktor predisposisi terhadap terjadinya RSK. Benninger melaporkan bahwa 54% pasien dengan RSK memiliki hasil tes cukit kulit yang positif. Prevalensi pasien dengan RSK yang akan menjalani operasi sinus dan memiliki hasil tes cukit kulit yang positif dilaporkan mencapai 50% hingga 84% dengan

mayoritas (60%) memiliki sensitifitas terhadap multipel antigen.¹³

Patofisiologi terjadinya RSK pada pasien RA juga masih diperdebatkan. RSK diklasifikasikan menjadi RSK tanpa polip hidung dan RSK dengan polip hidung. RSK tanpa polip hidung terjadi akibat obstruksi mekanik dari kompleks osteomeatal (KOM) sedangkan RSK dengan polip hidung terjadi akibat respon mukosa.¹³

METODE

Pada penelitian ini dilakukan penelitian deskriptif secara retrospektif pada semua penderita yang dilakukan tes alergi di poliklinik khusus Alergi Imunologi T.H.T RSUD dr. Saiful Anwar Malang pada periode 1 Januari sampai 31 Desember 2016 dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi melalui catatan medis masing-masing penderita. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah semua penderita baru dengan keluhan hidung yang dilakukan tes

alergi dengan tes cukit kulit dan mendapatkan hasil positif. Sedangkan kriteria eksklusinya adalah pada penderita dengan informasi yang diperlukan pada penelitian yang tidak tercantum pada rekam medik poliklinik khusus Alergi Imunologi T.H.T RSUD dr. Saiful Anwar Malang.

Data yang dikumpulkan berupa jenis kelamin, usia, jenis alergen, diagnosis rinitis alergi berdasarkan kriteria ARIA 2008, penyakit penyerta rinitis alergi yaitu rinosinusitis kronis baik dengan atau tanpa polip nasi. Data yang diperoleh disajikan dalam bentuk tabel dan diagram untuk dianalisa.

HASIL

Dari 283 penderita yang dilakukan tes alergi di poliklinik khusus Alergi Imunologi T.H.T RSUD dr. Saiful Anwar Malang periode 1 Januari sampai 31 Desember 2016 terdapat 117 penderita yang positif RA dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi (N : 117). Hasil penelitian ini didapatkan usia termuda 4 tahun dan tertua 64 tahun.

Tabel 1. Distribusi umur penderita RA berdasarkan jenis kelamin

| Usia | Laki-laki (n) | (%) | Perempuan (n) | (%) | Jumlah | (%) |
|--------|---------------|-------|---------------|-------|--------|-------|
| 1-10 | 4 | 3.42 | 4 | 3.42 | 8 | 6.84 |
| 11-20 | 27 | 23.08 | 16 | 13.68 | 43 | 36.75 |
| 21-30 | 6 | 5.13 | 25 | 21.37 | 31 | 26.50 |
| 31-40 | 7 | 5.98 | 9 | 7.69 | 16 | 13.68 |
| 41-50 | 6 | 5.13 | 9 | 7.69 | 15 | 12.82 |
| 51-60 | 1 | 0.85 | 1 | 0.85 | 2 | 1.71 |
| >60 | 0 | 0 | 2 | 1.71 | 2 | 1.71 |
| Jumlah | 51 | 43.59 | 66 | 56.41 | 117 | 100 |

Penderita RA berdasarkan kelompok usia didapatkan frekuensi paling banyak pada kelompok usia 11-20 tahun (36,75%) dan paling sedikit di kelompok usia 51-60 tahun (1,71%) dan lebih dari 60 tahun (1,71%). Total penderita laki-laki didapatkan sebesar 43,59% dan paling banyak pada

kelompok usia 11-20 tahun (23,08%), sedangkan perempuan sebesar 56,41% dengan frekuensi terbanyak pada kelompok usia 21-30 tahun (21,37%).

Tabel 2. Distribusi jenis alergen berdasarkan kelompok usia

| Usia | Inhalan | % | Ingestan | % | Campuran | % | Jumlah | % |
|--------|---------|-------|----------|------|----------|-------|--------|-------|
| 1-10 | 4 | 3.42 | 0 | 0 | 4 | 3.42 | 8 | 6.84 |
| 11-20 | 29 | 24.79 | 0 | 0 | 14 | 11.97 | 43 | 36.75 |
| 21-30 | 19 | 16.24 | 1 | 0.85 | 11 | 9.40 | 31 | 26.50 |
| 31-40 | 13 | 11.11 | 0 | 0 | 3 | 2.56 | 16 | 13.68 |
| 41-50 | 11 | 9.40 | 0 | 0 | 4 | 3.42 | 15 | 12.82 |
| 51-60 | 0 | 0 | 1 | 0.85 | 1 | 0.85 | 2 | 1.71 |
| >60 | 2 | 1.71 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1.71 |
| Jumlah | 78 | 66.67 | 2 | 1.71 | 37 | 31.62 | 117 | 100 |

Alergen inhalan didapatkan paling banyak pada kelompok usia 11-20 tahun diikuti kelompok usia hasil pemeriksaan yaitu sebanyak 66,67%. Distribusi jenis alergen berdasarkan kelompok usia paling banyak adalah alergen inhalan (24,79%) pada kelompok usia 21-30 tahun dengan jenis alergen inhalan sebanyak 16,24%.

Tabel 3. Distribusi RA berdasarkan klasifikasi ARIA 2008 dan jenis alergen

| Diagnosis Rinitis Alergi | Inhalan (n) | (%) | Ingestan (n) | (%) | Campuran (n) | (%) | Jumlah (n) | (%) |
|--------------------------|-------------|-------|--------------|------|--------------|-------|------------|-------|
| RAIR | 32 | 27.35 | 2 | 1.71 | 13 | 11.11 | 47 | 40.17 |
| RAISB | 1 | 0.85 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.85 |
| RAPR | 10 | 8.55 | 0 | 0 | 1 | 0.85 | 11 | 9.40 |
| RAPSB | 35 | 29.91 | 0 | 0 | 23 | 19.66 | 58 | 49.57 |
| Jumlah | 78 | 66.67 | 2 | 1.71 | 37 | 31.62 | 117 | 100 |

Distribusi RA berdasarkan klasifikasi ARIA 2008 dan jenis alergen didapatkan pada rinitis alergi intermiten ringan (RAIR) yang paling banyak adalah alergen inhalan sebanyak 27,35%. Jenis alergen yang didapatkan pada rinitis alergi intermiten sedang-berat (RAISB) alergen inhalan sebanyak 0,85%. Jenis alergen pada rinitis alergi persisten ringan (RAPR) yang paling banyak yaitu alergen inhalan sebanyak 8,55%. Jenis alergen yang paling banyak menyebabkan rinitis alergi persisten sedang-berat (RAPSB) yaitu alergen inhalan sebanyak 29,91%.

Manifestasi klinis alergi berdasarkan klasifikasi ARIA 2008 diurutkan dari yang terbanyak adalah RAPSB sebanyak 49,57%, RAIR sebanyak 40,17%, RAPR sebanyak 9,40%, dan RAISB sebanyak 0,85%.

Tabel 4. Distribusi penyakit penyerta RA berdasarkan klasifikasi ARIA 2008

| Penyakit penyerta | RAI R | (%) | RAISB | (%) | RAPR | (%) | RAPSB | (%) | Jumlah | (%) |
|---|-------|-------|-------|-----|------|-----|-------|------|--------|------|
| Rinosinusitis polip hidung | ± 10 | 8.55 | 0 | 0 | 1 | 0.8 | 11 | 9.40 | 22 | 18.8 |
| Hipertrofi Tonsil±Adenoid | 3 | 2.56 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 | 9.40 | 14 | 11.9 |
| Disfungsi Tuba | ± 5 | 4.27 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 4.27 | 10 | 8.55 |
| Otitis Media | | | | | | | | | | |
| Rinosinusitis Hipertrofi Tonsil ± Adenoid | + 1 | 0.85 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.85 | 2 | 1.71 |
| Rinosinusitis Disfungsi Tuba | + 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hipertrofi Tonsil ± Adenoid | ± 2 | 1.71 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1.71 |
| Disfungsi Tuba | | | | | | | | | | |
| Rinosinusitis Hipertrofi Tonsil ± Adenoid | + 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.00 |
| Disfungsi Tuba | | | | | | | | | | |
| Lain-lain | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.8 | 6 | 5.13 | 7 | 5.98 |
| Tanpa Penyakit Penyerta | 26 | 22.22 | 1 | 0.8 | 9 | 7.6 | 24 | 20.5 | 60 | 51.2 |
| Jumlah | 47 | 40.17 | 1 | 0.8 | 11 | 9.4 | 58 | 49.5 | 117 | 100 |

Data penelitian berdasarkan penyakit penyerta pada pasien RA yang paling banyak adalah rinosinusitis kronis baik dengan atau tanpa polip hidung yaitu sebanyak 18,80%.

Tabel 5. Distribusi penyakit penyerta RA dan jenis alergen

| Penyakit penyerta | Inhalan (n) | (%) | Ingestan (n) | (%) | Campuran (n) | (%) | Jumlah (n) | (%) |
|---|-------------|-------|--------------|------|--------------|-------|------------|-------|
| Rinosinusitis ± polip | 14 | 24.56 | 1 | 1.75 | 7 | 12.28 | 22 | 38.60 |
| Hipertrofi Tonsil± Adenoid | 9 | 15.79 | 0 | 0.00 | 5 | 8.77 | 14 | 24.56 |
| Disfungsi Tuba ± Otitis media | 5 | 8.77 | 0 | 0.00 | 5 | 8.77 | 10 | 17.54 |
| Rinosinusitis + Hipertrofi Tonsil±Adenoid | 2 | 3.51 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3.51 |
| Rinosinusitis + Disfungsi Tuba | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Rinosinusitis + Hipertrofi | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | | | | | |
|---|-----------|--------------|----------|-------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| Tonsil+Adenoid + Disfungsi Tuba | | | | | | | | |
| Hipertrofi Tonsil+_Adenoid + Disfungsi Tuba | 1 | 1.75 | 1 | 1.75 | 0 | 0 | 2 | 3.51 |
| Lain-lain | 4 | 7.02 | 0 | 0.00 | 3 | 5.26 | 7 | 12.28 |
| Jumlah | 35 | 61.40 | 2 | 3.51 | 20 | 35.09 | 57 | 100 |

Jenis alergen pada penyakit penyerta rinosinusitis dengan atau tanpa polip hidung yang paling banyak adalah alergen inhalan sebanyak 24,56%.

Tabel 6. Distribusi penyakit penyerta RA berdasarkan kelompok usia

| Penyakit Penyerta | Usia | | | | | | | | | | | | | | Jumlah | (%) |
|---|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-----|------|--------|-------|
| | 1-10 | (%) | 11-20 | (%) | 21-30 | (%) | 31-40 | (%) | 41-50 | (%) | 51-60 | (%) | >60 | (%) | | |
| Rhinosinusitis ± polip hidung | 2 | 1.71 | 5 | 4.27 | 5 | 4.27 | 3 | 2.56 | 5 | 4.27 | 2 | 1.71 | 0 | 0 | 22 | 18.80 |
| Hipertrofi Tonsil± Adenoid | 2 | 1.71 | 7 | 5.98 | 3 | 2.56 | 1 | 0.85 | 1 | 0.85 | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 | 11.97 |
| Disfungsi Tuba ± Otitis media | 0 | 0 | 3 | 2.56 | 3 | 2.56 | 3 | 2.56 | 1 | 0.85 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 8.55 |
| Rhinosinusitis + Hipertrofi Tonsil± Adenoid | 1 | 0.85 | 1 | 0.85 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1.71 |
| Hipertrofi Tonsil± Adenoid + Disfungsi Tuba | 0 | 0 | 1 | 0.85 | 1 | 0.85 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1.71 |
| Lain-lain | 0 | 0 | 2 | 1.71 | 2 | 1.71 | 1 | 0.85 | 2 | 1.71 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 5.98 |
| Tanpa Penyakit Penyerta | 3 | 2.56 | 24 | 20.51 | 17 | 14.53 | 8 | 6.84 | 6 | 5.13 | 0 | 0 | 2 | 1.71 | 60 | 51.28 |
| Jumlah | 8 | 6.84 | 43 | 36.75 | 31 | 26.50 | 16 | 13.68 | 15 | 12.82 | 2 | 1.71 | 2 | 1.71 | 117 | 100 |

Berdasarkan kelompok usia, pada penyakit penyerta rinosinusitis dengan atau tanpa polip hidung paling banyak pada kelompok usia 11-20 tahun, 21-30 tahun dan 41-50 tahun sebanyak 4,27%. Penyakit penyerta hipertrofi adenoid dan atau tonsil paling banyak pada kelompok usia 11-20 tahun sebanyak 5,98%. Penyakit penyerta disfungsi tuba dengan atau tanpa otitis media pada usia 11-20 tahun, 21-30 tahun, dan 31-40 tahun sebanyak 2,56%.

DISKUSI

Berdasarkan data rekam medis di poliklinik khusus Alergi Imunologi T.H.T RSUD dr. Saiful Anwar Malang periode 1 Januari sampai 31 Desember 2016 terdapat 117 penderita yang positif RA. Penderita perempuan didapatkan lebih banyak dari laki-laki dan usia terbanyak pada kelompok usia 11-20 tahun dan usia 21-30 tahun. Berdasarkan literatur, kelompok usia yang paling sering mengalami RA adalah kelompok usia remaja hingga dewasa muda. Hal ini dikaitkan dengan pada kelompok usia ini mengalami paparan alergen lebih tinggi.⁷

Data penelitian ini juga menunjukkan prevalensi RA pada kelompok usia 51-60 tahun dan kelompok usia lebih dari 60 tahun paling sedikit. Komponen penting dari sistem imun salah satunya adalah timus yang mengalami involusi dimulai saat usia remaja dengan rerata 1% per tahunnya. Penurunan massa timus ini menyebabkan berkurangnya produksi sel T naif yang menyebabkan terganggunya imunitas yang diperantarai oleh sel T salah satunya dalam aktivasi sel B sehingga mengakibatkan berkurangnya jumlah

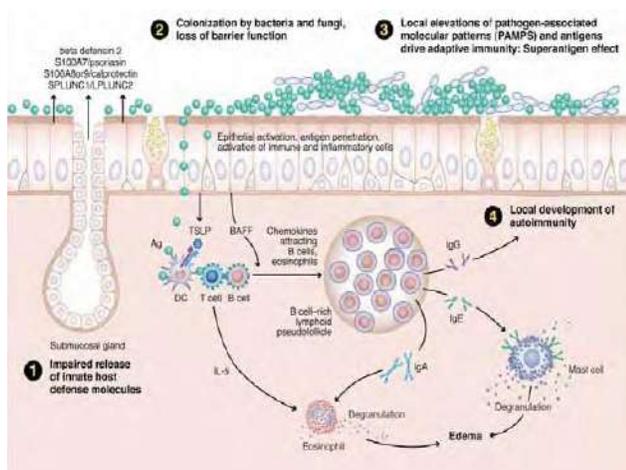
IgE spesifik.^{5, 9} Literatur menunjukkan seiring dengan penambahan usia, jumlah IgE total dan degranulasi eosinofil sebagai respon terhadap sitokin menurun serta dikatakan adanya paparan alergen terus-menerus dapat memicu toleransi.⁵

Evaluasi hasil tes alergi didapatkan jenis alergen yang paling banyak adalah alergen inhalan. Menurut literatur, aeroalergen atau alergen inhalan merupakan alergen yang paling sering menyebabkan RA. Alergen makanan atau alergen ingestan jarang menjadi penyebab utama RA. Pasien dengan RA yang memiliki sensitifitas terhadap alergen ingestan dikaitkan dengan adanya reaksi silang antara alergen inhalan dengan alergen ingestan seperti misalnya reaksi silang antara debu rumah dengan udang.^{2, 10}

Reaksi silang muncul saat imunitas adaptif bereaksi terhadap antigen yang menyebabkan reaktifitas pada antigen lain yang secara struktur berkaitan dengan antigen penginduksi. Konsep homologi berdasarkan fakta bahwa kemiripan susunan antar suatu molekul menyebabkan molekul tersebut memiliki fungsi yang serupa. *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa protein tertentu dapat menyebabkan reaksi silang dengan alergen apabila protein tersebut memiliki paling tidak 35% kemiripan struktur dengan fragmen asam amino alergen. Namun mengingat mastosit dan basofil teraktivasi bila IgE berikatan dengan reseptor sel yang memiliki 2 epitop dengan afinitas yang tinggi, reaksi silang antara IgE dan sel efektor tidak akan terjadi bila kemiripannya kurang dari 70%.¹⁴

Penyakit penyerta pada pasien RA yang paling banyak adalah rinosinusitis kronis baik dengan atau

tanpa polip hidung dengan klasifikasi RA berdasarkan ARIA 2008 pada penyakit rinosinusitis dengan atau tanpa polip nasi yang paling banyak adalah RAPS dengan jenis alergen yang paling banyak adalah alergen inhalan. Terjadinya inflamasi mukosa hidung yang disebabkan oleh mekanisme yang dimediasi IgE pada RA dapat menyumbat ostium sinus hingga menyebabkan gangguan ventilasi bahkan sumbatan ostium tersebut dapat menimbulkan retensi mukus dan infeksi sekunder oleh bakteri sehingga menyebabkan berkembangnya infeksi sinus akut maupun kronik.¹³

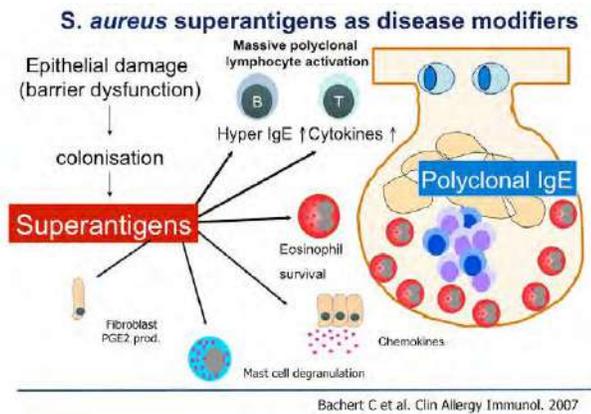


Gambar 3. Patofisiologi RSK. Dikutip dari EPOS 2012.¹³

Literatur menyebutkan bahwa molekul adhesi inflamatorik yaitu ICAM-1 sebagai reseptor rinovirus mengalami peningkatan pada pasien RA. Peningkatan ICAM-1 dianggap menjadi penyebab penderita RA lebih rentan terhadap infeksi saluran nafas. Penelitian oleh Melvin et al menyebutkan bahwa pasien dengan RA dan rekuren RSA mengalami peningkatan reseptor toll like 9 (TLR9) di epitel sinonasal yang menunjukkan bahwa TLR9 meningkat sebagai respon terhadap paparan mikrobial.^{11, 13}

Penelitian oleh An et al menyebutkan adanya penyakit RA meningkatkan kemungkinan terjadinya infeksi sinus akibat *S. pneumoniae*. Alho et al menunjukkan penderita dengan RA memiliki perubahan sinus paranasal yang lebih buruk pada pemeriksaan CT scan saat terjadi infeksi virus juga adanya gangguan aliran udara hidung dan mukosiliari pada penderita RA. Penelitian ini menjelaskan adanya gangguan fungsi pada sinus akibat RA menyebabkan peningkatan RSA akibat bakteri. Banyak bakteri patogen yang berkolonisasi di permukaan polip hidung dan membentuk biofilm. Biofilm bukan agen penyebab utama RSK dengan atau tanpa polip hidung tapi sebagai contributor yang secara signifikan menyebabkan inflamasi. Gangguan pada sistem imun dapat memfasilitasi pembentukan biofilm. Biofilm dari *S.aureus* memiliki kemampuan untuk merubah sitokin terhadap Th2 pada superantigen.¹³

Kerusakan epitel menyebabkan kolonisasi *S.aureus*. Sekresi toksin superantigen memiliki efek terhadap banyak sel termasuk sel epithelial, limfosit, eosinofil, fibroblast, dan sel mast. Polip hidung secara signifikan memiliki tingkat eosinofil yang lebih tinggi. Efek pejamu primer adalah mengubah respon inflamasi di sel Th2, membentuk IgE poliklonal lokal, mempromosikan eosinofil, dan degranulasi sel mast serta mengganggu metabolisme eikosanoid. Ringkasan dari efek ini diyakini mempercepat pembentukan polip hidung. Langkah selanjutnya adalah mengases apakah fenotipe Th2 pada RSK dengan polip hidung merupakan hasil dari status atopi, adanya RA, atau asma.¹³



Gambar 4. Gambaran hipotesis superantigen pada RSK.¹³

DAFTAR PUSTAKA

1. Brożek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126(3):466-76.
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens W, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy*. 2008;63(s86):8-160.
3. Kolegium IKHTBK. Modul III.2 Rinitis Alergi. Buku Acuan Alergi Immunologi. II ed 2015.
4. Izquierdo-Domínguez A, Valero AL, Mullol J. Comparative analysis of allergic rhinitis in children and adults. *Current allergy and asthma reports*. 2013;13(2):142-51.
5. Pinto JM, Jeswani S. Rhinitis in the geriatric population. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2010;6(1):10.
6. Chaaban MR, Naclerio RM. Immunology and Allergy. In: Johnson JT, Rosen CA, editors. *Bailey's head and neck surgery Otolaryngology*. 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 379-411.
7. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego L, Custovic A, Halken S, Hellings P, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68(9):1102-16.
8. Pitarini AP, Irawati N, Poerbonegoro NL, Wulandari D, Badarsono S. Perubahan kualitas hidup, eosinofil mukosa hidung, dan interleukin-5 serum pasien rinitis alergi pasca terapi. *Oto Rhino Laryngologica Indonesiana*. 2015;45(2):121-30.
9. Cazzoletti L, Ferrari M, Olivieri M, Verlato G, Antonicelli L, Bono R, et al. The gender, age and risk factor distribution differs in self-reported allergic and non-allergic rhinitis: a cross-sectional population-based study. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2015;11(1):36.
10. Popescu F-D. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World journal of methodology*. 2015;5(2):31.
11. Hellings P, Fokkens W. Allergic rhinitis and its impact on otorhinolaryngology. *Allergy*. 2006;61(6):656-64.
12. Georgalas C, Vlastos I, Picavet V, Drunen C, Garas G, Prokopakis E. Is chronic rhinosinusitis related to allergic rhinitis in adults and children? Applying epidemiological guidelines for causation. *Allergy*. 2014;69(7):828-33.
13. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*

Supplement. 2012 (23):3 p preceding table of contents, 1-298.

14. García B, Lizaso M. Cross-reactivity syndromes in food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(3):162-70.

TERAPI KOMBINASI GEL NIASINAMID 4% DAN ASAM GLIKOLAT PADA MELASMA TIPE EPIDERMAL-DERMAL

Dyah Ayu Savitri, Sinta Murlistyarini

Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, FKUB - RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

ABSTRAK

Latar belakang : Pilihan terapi melasma masih terbatas. Beberapa penelitian mempelajari penggunaan topikal selain hidrokuinon. Terapi kombinasi topikal dan pengelupasan kulit kimiawi dianjurkan untuk melasma. **Laporan kasus** : Perempuan 41 tahun mengeluh flek di kedua pipi sejak 5 tahun. Flek gelap baru berwarna coklat tua muncul di pipi kiri sejak 1 bulan. Pasien sering terpapar matahari, dan tidak pernah menggunakan pelindung fisik. Flek muncul sejak mengonsumsi pil hormonal selama 2 tahun. Terdapat riwayat pengobatan menggunakan krim Refaquin® dan hidrokuinon 4% selama 1 tahun namun semakin terlihat. Pemeriksaan dermatologis regio malar dekstra dan sinistra didapatkan makula hiperpigmentasi coklat muda batas tegas, tepi tidak teratur, simetris, berukuran diameter 0,5-1 cm. Regio malar sinistra didapatkan makula hiperpigmentasi coklat tua, batas tegas, tepi tidak teratur berukuran diameter 1 cm. Lampu wood menunjang melasma tipe campuran. Skor MASI 13,8. Pengobatan krim tabir surya SPF 33, krim asam glikolat 10%, gel niasinamid 4% dan pengelupasan kulit kimiawi asam glikolat 35% setelah 2 minggu. Evaluasi setelah 3 minggu skor MASI menjadi 10,8. **Diskusi** : Niasinamid digunakan sebagai agen depigmentasi dengan mekanisme supresi transfer melanosom dari melanosit ke keratinosit. Asam glikolat digunakan secara sinergis dengan niasinamid dengan cara mengikis stratum korneum dan membantu penetrasi niasinamid.

Kata kunci : Niasinamid, asam glikolat, melasma epidermal-dermal, terapi kombinasi

ABSTRACT

Introduction : Since limited uses of topical therapy in melasma, many previous study conducted effectiveness evaluation of non-hydroquinone. Treatment modalities such as topical depigmenting agents and chemical peels improve melasma. **Case Report** : A 41-year-old woman presented pigmentation on her both cheeks since 5 years followed by dark brown new pigmentation appeared over 1 month. Patient had been exposed to excessive sunlight without any physical protector. Pigmentation was induced by hormonal pill for 2 years. She had history of using depigmentation agent such as Refaquin® and hydroquinone 4% for 1 year. Dermatological examination on malar dextra and

sinistrae showed symmetric hyperpigmentation macules light brown, well defined, irregular border with diameter 0,5-1 cm. On malar sinistra region showed hyperpigmentation macule dark brown, well defined, irregular border with diameter 1 cm. Wood lamp showed mixed melasma type. MASI score showed 13,8. Therapy combination of sunscreen SPF 33 cream, glycolic acid 10% cream, niacinamide 4% gel and glycolic acid 35% chemical peel after 2 weeks decreased MASI score 10,8 after 3 weeks evaluation.

Discussion : Niacinamide is an effective depigmentation topical agent that suppressed melanosome transfer from melanocyte to keratinocyte. Glycolic acid helps niacinamide penetration by removing stratum corneum those had synergic effect.

Keywords : *Niacinamide, glycolic acid, melasma epidermal-dermal type, combination therapy*

Korespondensi:

dr. Dyah Ayu Savitri

J K M

vivjdyahayu@gmail.com

Jurnal Kesehatan Malang

Vol 4, No. 1, Jan – Apr 2019

PENDAHULUAN

Berbagai pigmen memberikan warna kulit manusia seperti oxyhaemoglobin (dalam darah) dan karoten¹, namun yang paling berperan adalah pigmen melanin.^{2,3} Pada penyakit kelainan pigmentasi, sebagian besar diakibatkan oleh gangguan pada melanosit. Kelainan pigmentasi dapat berupa hipopigmentasi atau hiperpigmentasi.¹

Melasma, yang dalam bahasa Yunani berarti "warna hitam",³ merupakan hipermelanosis dapatan yang tipikal timbul pada area wajah, distribusinya simetris, dengan gambaran klinis berupa makula kecoklatan dengan tepi iregular.^{2,4,5,6} Namun kadang-kadang dapat dijumpai pada leher dan lengan atas.^{3,4,5,7} Melasma, yang juga dikenal dengan nama *kloasma* atau *mask of pregnancy*.^{1-3,7} Pada

melasma umumnya didapatkan lesi yang simetris.^{1,2,4,6}

Meskipun melasma dapat mengenai semua orang, akan tetapi lebih sering pada wanita Asia dan Hispanik berkulit gelap. Menurut Prakoeswa (2002), tipe kulit orang Indonesia secara umum termasuk dalam tipe IV-V dalam klasifikasi *Fitzpatrick's skin phototype*, sehingga berisiko terkena melasma. Penderita melasma di Indonesia diperkirakan sekitar 0,2-4% dari penderita penyakit kulit.⁷

Pengobatan melasma memerlukan waktu yang cukup lama karena melasma bersifat kronis residitif.^{2,4} Terapi melasma bertujuan untuk mencegah perluasan melasma, mencegah atau mengurangi tingkat keparahan, mengurangi area yang terkena, memperbaiki kerusakan kosmetik, dan mempersingkat waktu

penyembuhan dengan efek samping yang lebih sedikit.⁵ Penggunaan tabir surya dapat membantu melindungi kulit dari sinar UV sedangkan pengobatan topikal efektif untuk mencerahkan kulit yang mengalami melasma.^{1,2,4}

Pilihan terapi topikal melasma saat ini terbatas, namun beberapa penelitian telah mempelajari penggunaan topikal lainnya sebagai pengganti hidrokuinon. Niasinamid merupakan golongan keluarga vitamin B3 dan dapat digunakan sebagai pelembab.⁶ Niasinamid mempunyai beberapa faktor yang berperan dalam berbagai reaksi pada tubuh termasuk digunakan pada beberapa kondisi kulit untuk mengurangi hiperpigmentasi.⁸ Pengelupasan kulit kimiawi superfisial dengan menggunakan asam glikolat telah digunakan sebagai pilihan terapi melasma dengan menghilangkan melanin dari epidermis secara langsung.⁹ Pada laporan kasus ini akan dilaporkan satu kasus pemberian terapi kombinasi gel niasinamide 4% dengan pengelupasan kulit asam glikolat melasma tipe epidermal dan dermal.

LAPORAN KASUS

Seorang perempuan 41 tahun mengeluh muncul flek di kedua pipi sejak 5 tahun sebelum datang ke poliklinik Rumah Sakit Saiful Anwar. Awalnya flek muncul di kedua pipi berukuran kecil yang semakin lama semakin melebar dan bertambah gelap. Flek gelap baru berwarna coklat tua muncul di pipi kiri sejak 1 bulan yang lalu. Pasien bekerja di suatu lembaga

survei yang sering terpapar matahari, dan tidak pernah menggunakan pelindung (payung, topi, tabir surya). Pasien adalah ibu dari 3 anak namun pasien tidak merasa flek timbul pada saat hamil melainkan muncul sejak mengkonsumsi pil kontrasepsi hormonal.

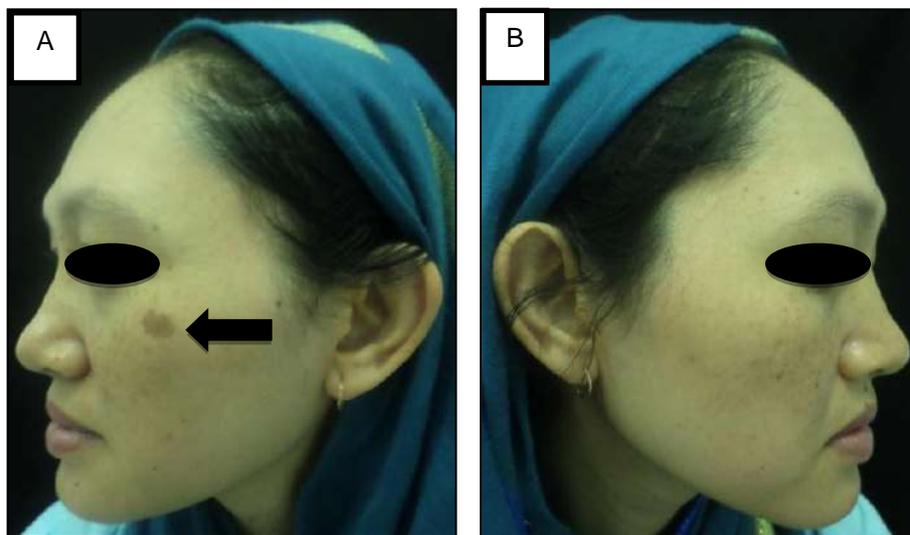
Keluhan flek ini dirasakan bertambah jelas pada saat menggunakan pil kontrasepsi selama 2 tahun. Riwayat keluarga menderita keluhan yang sama tidak ada. Pada riwayat pengobatan didapatkan adanya penggunaan krim Refaquin® (hidrokuinon 2%, tretinoin 0,05% dan Fluocinolone Acetonide 0,01%) dan hidrokuinon 4% selama 1 tahun namun flek terasa semakin terlihat. Pasien berhenti pengobatan selama 5 bulan dan menggantinya dengan merk lain tapi keluhan tetap dan muncul flek baru.

Pada pemeriksaan dermatologis di regio malar dekstra dan sinistra menunjukkan adanya makula hiperpigmentasi berwarna coklat muda dengan batas tegas, tepi yang tidak teratur, simetris berukuran bervariasi diameter 0,5-1 cm. Di regio malar sinistra didapatkan adanya makula hiperpigmentasi berwarna coklat tua dengan batas tegas, tepi yang tidak teratur, simetris berukuran bervariasi diameter 0,5-1 cm.



Gambar 1. Pemeriksaan dermatologis pada regio malar dekstra dan sinistra didapatkan makula hiperpigmentasi berwarna coklat muda dengan batas tegas, tepi yang tidak

teratur, simetris berukuran bervariasi diameter 0,5-1 cm.



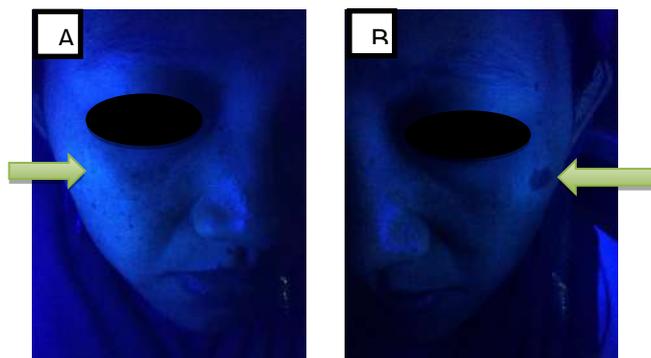
Gambar 2. (A) Pemeriksaan dermatologis pada regio malar sinistra didapatkan makula hiperpigmentasi berwarna coklat tua dengan batas tegas, tepi yang tidak teratur berukuran diameter 1 cm (panah hitam) dikelilingi oleh makula hiperpigmentasi berwarna coklat muda berukuran bervariasi diameter 0,5-1 cm. (B) Makula hiperpigmentasi berwarna coklat muda, tersebar pada regio malar dekstra berukuran bervariasi diameter 0,5-1 cm

Pemeriksaan lampu wood didapatkan gambaran makula hiperpigmentasi yang berbatas tegas dan tidak tegas menekankan pigmentasi ke arah tipe campuran epidermal dan dermal melasma (gambar 4). Skor MASI (*Melasma Area and Severity Index*) menunjukkan 13,8. Pemeriksaan fisik didapatkan pasien sadar tidak tampak sakit dan tidak didapatkan kelainan pada kepala, leher, thorak, abdomen maupun ekstremitas atas dan bawah.

Gambar 3. Pemeriksaan Lampu Wood pada regio malar dekstra (A) makula hiperpigmentasi dengan batas tidak tegas dan regio malar sinistra (B) didapatkan makula hiperpigmentasi dengan batas tegas, tepi yang tidak teratur, berukuran diameter 1cm.

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan lampu Wood. Pengobatan diberikan krim tabir surya SPF 33, krim asam glikolik 10% pada pagi hari, gel niasinamide 4% dioleskan pada malam hari, dan direncanakan dengan pengelupasan kulit kimiawi menggunakan asam glikolat 35% dengan jarak 2 minggu sekali.

Evaluasi terhadap efek dari kombinasi terapi digunakan skor MASI dan evaluasi foto menggunakan kamera digital resolusi 16,2



megapixel dengan cahaya normal posisi yang sama tampak depan, tampak samping dengan sudut 45° dan sudut 60° sebelum dan sesudah terapi. Perbaikan klinis didapatkan flek hitam memudar dan berkurang setelah 3 minggu (gambar 4 dan 5). Skor MASI mengalami penurunan menjadi 10,8% dengan penurunan skor 21,7%.

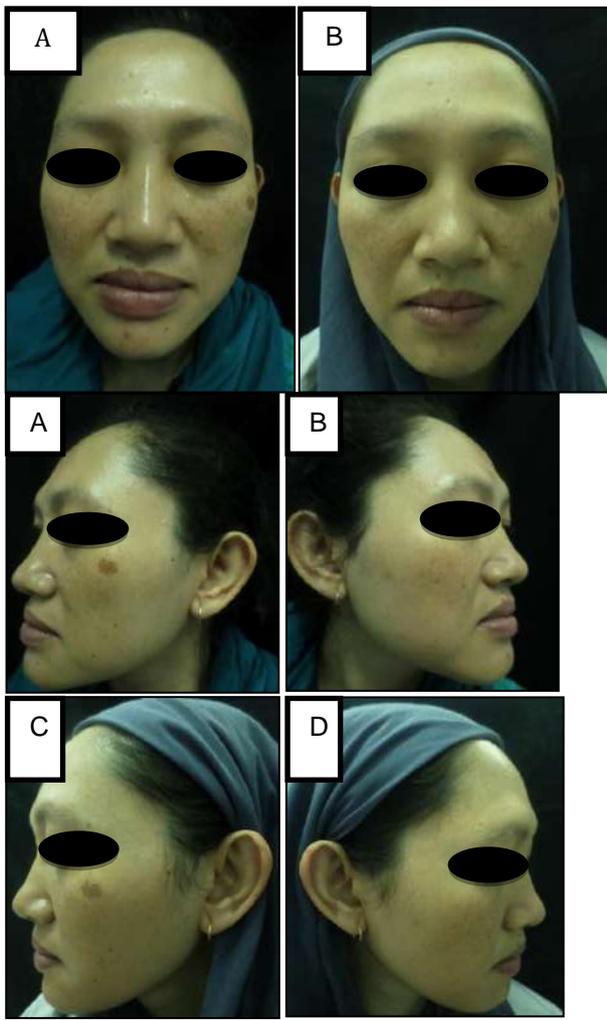
Gambar 5. (A) Evaluasi perbaikan klinis melasma setelah 2 minggu dengan gel niasinamid 4% dan krim asam glikolat 10% (B) Evaluasi perbaikan klinis melasma setelah 1 minggu setelah pengelupasan kimiawi asam glikolat 35% tampak homogenitas berkurang pada regio malar dekstra dan sinistra dengan skor MASI 10,8.

Gambar 6. (A) Evaluasi perbaikan klinis melasma setelah 2 minggu dengan gel niasinamid 4% dan krim asam glikolat 10% (B) Evaluasi perbaikan klinis melasma setelah 1 minggu setelah pengelupasan kimiawi asam glikolat 35% tampak *darkness* dan homogenitas berkurang pada regio malar dekstra dan sinistra dengan skor MASI 10,8.

DISKUSI

Melasma merupakan kelainan hiper melanosis yang sangat sering dijumpai, bersifat didapat, dengan distribusi simetris pada daerah yang sering terpapar sinar matahari dan biasanya dijumpai pada wanita usia reproduksi.^{2,4,5} Pada kasus ini dilaporkan seorang perempuan 41 tahun yang merupakan usia produktif mengeluh muncul flek di kedua pipi sejak 5 tahun yang lalu, yang semakin lama semakin melebar dan bertambah gelap. Flek gelap baru berwarna coklat tua muncul di pipi kiri sejak 1 bulan yang lalu. Munculnya flek baru dapat disebabkan berbagai faktor. Pada pasien ini munculnya flek dipicu dengan penggunaan obat-obatan hormonal seperti pil KB yang dikombinasi dengan paparan sinar matahari yang tinggi merupakan penyebab flek muncul kembali.

Faktor penyebab utama melasma adalah paparan sinar matahari. Radiasi sinar matahari dapat mengakibatkan peroksidasi lemak di membran sel, menyebabkan generasi radikal bebas, yang dapat menstimulasi melanosit untuk memproduksi melanin secara berlebih. Faktor



hormonal juga berperan pada beberapa individu. Mekanisme secara tepat menyebabkan melasma masih belum diketahui. Pengaruh hormonal dan genetik yang di kombinasi dengan radiasi ultraviolet merupakan penyebab melasma yang sangat penting, namun fototoksik, medikasi fotoalergik dan kosmetik tertentu di laporkan sebagai penyebab melasma yang jarang.¹⁰

Lesi melasma tampak sebagai makula coklat terang sampai gelap, dengan pinggir iregular, dan distribusi biasanya simetris pada wajah, menyatu dengan pola retikular. Terdapat tiga pola utama dari distribusi lesi tersebut, yaitu sentrofasial (63%) mengenai daerah pipi, dahi, hidung, di atas bibir dan dagu, merupakan bentuk yang paling sering ditemukan, malar (21%) mengenai pipi dan hidung, dan mandibular (16%) mengenai ramus mandibula.^{2,4,5} Melasma tidak mengenai membran mukosa. Jumlah makula hiperpigmentasi berkisar antara satu lesi sampai multipel dengan distribusi simetris.^{6,10}

Pada kasus ini pemeriksaan dermatologis di regio malar dekstra dan sinistra menunjukkan adanya makula hiperpigmentasi berwarna coklat muda dengan batas tegas, tepi yang tidak teratur, simetris berukuran bervariasi diameter 0,5-1 cm. Di regio malar sinistra didapatkan adanya makula hiperpigmentasi berwarna coklat tua dengan batas tegas, tepi yang tidak teratur, simetris berukuran bervariasi diameter 0,5-1 cm. Gambaran klinis ini sesuai dengan gambaran klinis melasma pada regio malar.

Pemeriksaan lampu wood pada kasus ini didapatkan gambaran makula hiperpigmentasi yang berbatas tegas dan tidak tegas menekankan

pigmentasi ke arah tipe campuran epidermal dan dermal.^{10,11} Dengan lampu wood, pigmen tipe epidermis terlihat batas jelas, di mana pada tipe dermis pigmen tidak mengalami hal tersebut. Secara klinis, jumlah melanin yang banyak di dermis kemungkinan hiperpigmentasi hitam kebiruan.^{2,10}

Pada tipe dermal, lokasi pigmen dominasi pada makrofag melanin pada dermis atas dan dermis dalam, sehingga dengan pemeriksaan lampu Wood tidak berpendar dan batas antara kulit normal dan lesi melasma tidak jelas terlihat. Pada tipe melanosis campuran, terdapat elemen pigmen dermal dan epidermal sehingga hanya lesi yang berwarna coklat tua sebagai elemen tipe epidermal yang terlihat pada lampu Wood. Perbedaan melanosis pada ketiga tipe melasma penting dalam menentukan prognosis, pasien dengan tipe melasma epidermal merespon terapi depigmentasi lebih baik dibandingkan dengan melasma tipe dermal.¹²

Pengetahuan tentang patogenesis melasma banyak berkaitan dengan biologi, biokimia, patofisiologi dan patologi dari proses pigmentasi kulit, baik ditingkat selular, biomolekular dan jaringan kulit. Juga berhubungan langsung dengan faktor penyebab melalui beberapa mekanisme yang bersifat spesifik.^{10,13}

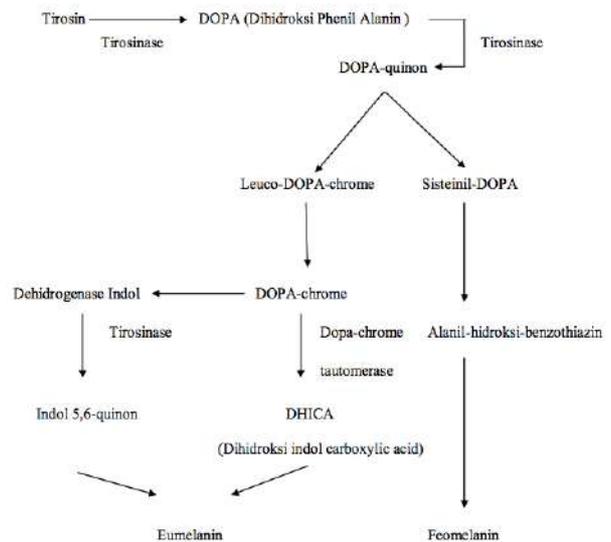
Proses pembentukan melanin dan transfernya melalui pengaturan yang sangat kompleks pada tingkat sel, sub sel, molekul dan genetik. Produk melanin yang dihasilkan akan menentukan warna kulit, rambut dan mata, karena selain epidermis melanin juga terdapat di folikel rambut, retina,

leptomeningal, telinga bagian dalam dan lain-lain jaringan. Densitas melanosit pada bagian bagian tubuh bervariasi tergantung lokasi, seperti di kulit kepala dan lengan bawah terdapat kurang lebih 2000 melanosit setiap millimeter kubik, sedangkan selain kedua tempat itu hanya kurang lebih 1000 melanosit. Jumlah melanosit tidak dipengaruhi oleh perbedaan ras, tetapi warna kulit manusia lebih ditentukan oleh aktivitas melanogenik didalam melanosit seperti sintesis melanin, produksi melanosom, besar, bentuk, warna dan tipe melanosom serta model transfer dan distribusinya ke keratinosit. Sebagai contoh pada kulit Kaukasia didapatkan 3-8 melanosom menjadi satu didalam keratinosit sedangkan pada kulit hitam jumlahnya lebih banyak dan didistribusikan merata ke seluruh sitoplasma keratinosit.²⁰

Dengan semakin bertambah usia jumlah melanosit epidermis akan menurun terutama di tempat yang tidak terpapar sinar matahari, 8-10% densitasnya berkurang setiap dekade usia, kecuali pada daerah genitalia. Diduga pengaruh hormon seks yang mempertahankan warna kulit dan rambut genital sehingga relatif konstan. Biosintesis melanin terjadi didalam melanosom, dibawah pengaruh genetik dan dapat dipengaruhi pula oleh stimulus dari luar seperti sinar matahari.²⁰

Patofisiologi dari melasma diawali dengan biosintesis dari melanin di mana Biosintesis ini di mulai dari asam amino tirosin yang di konversikan menjadi L-DOPA (3,4 dihidroksifenilalanin) pada tahap biosintesis melanin terbatas yang di katalisis tirosinase. Setelah itu L-DOPA di ubah menjadi DOPAquinon

oleh beberapa enzim. DHI (5,6-dihidroksiindol) dan DHICA (5,6-dihydroxyindole2-carboxylic acid) di bentuk untuk menghasilkan eumelanin hitam atau coklat. Melalui penggabungan glutation atau sistein, DOPAquinon dapat membentuk feomelanin (gambar 7).¹³



Gambar 7. Biosintesis melanin.asam amino tirosin yang di konversikan menjadi L-DOPA (3,4 dihidroksifenilalanin) pada tahap biosintesis melanin terbatas yang di katalisis tirosinase. Setelah itu L-DOPA di ubah menjadi DOPAquinon oleh beberapa enzim. DHI (5,6-dihidroksiindol) dan DHICA (5,6-dihydroxyindole2-carboxylic acid) di bentuk untuk menghasilkan eumelanin hitam atau coklat. Melalui penggabungan glutation atau sistein, DOPAquinon dapat membentuk feomelanin.¹³

Pada melasma terjadi produksi pigmentasi akibat peningkatan produksi melanin atau peningkatan proliferasi melanosit yang aktif.Peningkatan produksi melanin ini terjadi tanpa perubahan jumlah melanosit. Mekanisme timbulnya melasma yang terjadi dalam berupa proses pembentukan melanin, dapat berupa

peningkatan produksi melanosom, peningkatan melanisasi melanosom, pembentukan melanosom yang lebih besar, peningkatan pemindahan melanosom dari melanosit ke keratinosit, serta peningkatan ketahanan melanosom dalam keratinosit.²⁰

Pada kasus ini diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan lampu Wood. Pengobatan diberikan krim tabir surya SPF 33, krim asam glikolik 10% pada pagi hari, gel niasinamide 4% dioleskan pada malam hari, dan direncanakan dengan pengelupasan kulit kimiawi menggunakan asam glikolat 35% dengan jarak 2 minggu sekali. Evaluasi perbaikan klinis didapatkan flek hitam memudar dan berkurang setelah 3 minggu skor MASI menjadi 10,8% dengan penurunan skor MASI sebesar 21,7%.

Hingga saat ini tidak ada terapi universal yang efektif sebagai agen terapi melanositis. Kebanyakan terapi hanya memberikan efek depigmentasi yang sementara, sehingga melanositis sering kali kambuh kembali.^{9,12} Melasma membuat kondisi yang terlihat pada wajah sehingga seringkali membuat pasien merasa stres emosional dan dapat mengganggu performa dalam bekerja.¹⁸

Berbagai modalitas terapi memberikan keberhasilan terapi yang signifikan. Prinsip dasar terapi melasma adalah menghindari paparan langsung sinar matahari, mengurangi proliferasi melanosit, menghambat formasi melanositis dan memicu degradasi melanosom. Modalitas terapi melasma antara lain penggunaan tabir surya spektrum luas dan aplikasi reguler hidrokuinon

baik digunakan sendiri maupun dengan kombinasi dengan agen keratolitik seperti asam tretinoin, asam salisilat atau asam glikolik. Asam azelaik, asam kojik, pengelupasan kulit kimiawi dan laser juga digunakan dengan berbagai macam tingkat keberhasilan.¹²

Permintaan akan terapi yang aman dan efektif terhadap agen pencerah kulit dengan berbagai kondisi kulit semakin meningkat. Standar baku emas sebelumnya untuk agen pencerah adalah hidrokuinon dengan segala efek samping yang telah dilaporkan.^{14,15} Akibat risiko kesehatan yang potensial, penggunaan hidrokuinon dilarang untuk penggunaan kosmetik dan pemilihan agen alternatif yang lebih aman telah dipertimbangkan.¹⁶ Agen alternatif yang sering digunakan yaitu arbutin, asam askorbat, asam azelaik, asam kojik, licorice, niasinamid, resveratrol dan berbagai peptida dan kedelai yang mempunyai properti pencerah. Saat ini, berbagai kombinasi terapi topikal dipelajari dan dikembangkan untuk mengobati kelainan hiperpigmentasi (gambar 6).¹⁷

Nicotinamide atau dikenal dengan Niasinamid merupakan bentuk aktif dan *water soluble* dari vitamin B3. Niasinamid stabil pada panas dan cahaya dan merupakan produk yang efektif.⁷ Asam Nikotinat yang dikenal juga dengan Niasin diubah menjadi niasinamid pada tubuh. Niasinamid berperan penting sebagai koenzim NADH dan NADPH juga terlibat dalam lebih dari 200 reaksi enzimatik pada tubuh termasuk formasi ATP. Niasin dan Niasinamid ditemukan identik fungsinya sebagai vitamin namun melalui jalur farmakologis yang berbeda. Tidak seperti niacinamid, niasin menurunkan

Suatu studi *double-blind* pada 27 pasien menggunakan niasinamid 4% pada separuh dari wajah dan hidrokuinon 4% pada separuh wajah lainnya selama 8 minggu menunjukkan perbaikan pada melasma pada semua pasien. Perbaikan yang baik pada pigmentasi sekitar 44% pada wajah yang diterapi dengan niasinamid 4% dan sekitar 55% perbaikan dicapai pada wajah yang diberikan hidrokuinon 4%. Efek samping seperti eritema, gatal dan panas seperti terbakar pada niasinamid lebih minimal dibandingkan dengan hidrokuinon (18% dibandingkan dengan 29%). Niasinamid mengurangi pigmentasi kulit dengan menekan transfer melanosom dari melanosit ke keratinosit.²²

Efek depigmentasi niasinamid bukan merupakan efek langsung pada sintesis melanin pada melanosit. Suatu studi menunjukkan niasinamid pada sistem kokultur menurunkan transfer melanosom dari melanosit ke keratinosit. Studi tersebut menunjukkan penggunaan niasinamid sehari-hari efektif mengurangi hiperpigmentasi dan mencerahkan kulit dari warna kulit awal dibandingkan dengan penggunaan pelembab saja. Meski mekanisme selular spesifik niasinamid masih belum jelas, namun studi ini menunjukkan niasinamid efektif digunakan sebagai agen pencerah yang bekerja melalui supresi transfer melanosom dari melanosit ke keratinosit.^{7,22,23}

Pengelupasan kulit kimiawi juga disebut *chemoexfoliation*, *chemosurgery*, atau *derm peeling*. Pengelupasan kulit kimiawi adalah penggunaan dari satu atau lebih bahan pengelupasan kulit, hasilnya adalah destruksi pada bagian epidermis dan atau dermis dengan regenerasi dari epidermis baru dan jaringan dermis. Teknik penggunaan atau aplikasi dari pengelupasan kulit kimiawi dapat mengontrol luka yang dihasilkan melalui koagulasi pembuluh darah vaskular, sehingga terbentuk peremajaan kulit dengan berkurangnya atau hilangnya aktinik keratosis, dyschromias pigmentary, kerutan dan jaringan parut yang superfisial. Terlepas dari munculnya teknik baru dan laser, pengelupasan kulit kimiawi merupakan prosedur yang sederhana, hampir tidak menggunakan instrumen apa pun untuk proses peremajaan kulit.¹⁰

Mekanisme kerja dari pengelupasan kulit kimiawi adalah merangsang pertumbuhan epidermis melalui pergantian stratum korneum, menghancurkan lapisan kulit yang rusak dan menggantikannya dengan jaringan normal, menyebabkan reaksi inflamasi yang dalam pada jaringan kemudian menyebabkan nekrosis yang disebabkan oleh bahan-bahan pengelupasan kulit kimiawi. Aktivasi dari mediator inflamasi dapat memproduksi kolagen baru pada dermis serta substansi dasar seperti glikosaminoglikan.¹⁰

Molekul yang di temukan pada pengelupasan kulit kimiawi mengandung kelompok karboksil (-COOH) dan kelompok hidroksil (-OH) atau asam biasa. Asam Hidroksi Alfa (AHA) adalah asam lemah yang menginduksi aktivitas peremajaan baik karena efek metabolik atau membakar kulit. Pada konsentrasi rendah (< 30%), AHA mengurangi sulfat dan fosfat dari permukaan korneosit. Dengan mengurangi kohesi korneosit, maka menginduksi pengelupasan di epidermis. Pada konsentrasi yang lebih tinggi, terutama efeknya destruktif, karena AHA keasamannya rendah, sehingga tidak terjadi

koagulasi protein dari kulit dan tidak dapat menetralkan dan dinetralkan dengan air atau buffer lemah. Fenol adalah hidrokarbon aromatik dengan sifat asam lemah. Mekanisme kerjanya pada kulit secara langsung melalui toksisitas pada protein, membran sel dan inaktivasi enzim.^{10,21}

Menurut *Level and quality of evidence* untuk terapi melasma dengan menggunakan pengelupasan kulit kimiawi termasuk dalam level II ataupun III, dan *quality of evidence* B dan C. Pengelupasan kulit kimiawi terbaik dengan menggunakan Asam Glikolat 70% atau dengan kimiawi pengelupasan kulit Asam Glikolat 20–30% di tambah dengan hidroquinon 4%.¹⁰ Untuk penatalaksanaan pengelupasan kulit kimiawi pada melasma berdasarkan tipenya, di bagi 3 yaitu, pada melasma tipe epidermal lebih mudah untuk diobati daripada melasma tipe dermal, karena melanin berada pada tingkat yang lebih tinggi di kulit, sehingga dapat lebih mudah dicapai dengan penggunaan produk topikal. Komponen epidermal bisa menerima menggunakan pengobatan sementara, sedangkan pada komponen dermal biasanya tidak bisa dengan pengobatan sementara. Penentuan sejauh mana komponen yang terkena akan sangat membantu untuk memprediksi respons pengobatan pasien secara akurat dan untuk memberikan pasien dengan harapan yang tepat. Melasma tipe epidemal, pengelupasan kulit kimiawi yang di gunakan adalah tipe superfisial antara lain adalah kimiawi pengelupasan kulit Asam Glikolat 50–70% (5–20 menit), solusio Jessner (5–10 lapisan), TCA 10–35% (1 lapis).¹⁰

Pengelupasan kulit kimiawi kedalaman superfisial dan medium telah digunakan sebagai terapi melasma, terutama pada kulit putih. Beberapa tipe pengelupasan kulit kimiawi seperti asam glikolat, asam trikloroasetat digunakan dengan berbagai konsentrasi baik sendiri maupun digunakan dengan kombinasi dengan agen depigmentasi topikal. Pengelupasan kulit dalam biasanya dihindari pada pasien dengan melanosis karena resiko tinggi terjadinya hipopigmentasi, hiperpigmentasi, skar dan formasi keloid. Asam glikolat merupakan asam α -hidroksi yang mempunyai efek mengganggu kohesi epidermis pada konsentrasi rendah namun menyebabkan epidermolisis pada konsentrasi yang tinggi.¹²

Asam glikolat (*Glycolic Acid*, GA, asam hidroksiasetat atau asam hidroksietanoat) merupakan AHA dengan ukuran terkecil, yang diisolasi dengan *sugar cane*, *sugar beet* serta *unripe grapes* dan yang paling sering digunakan untuk pengelupasan superfisial. Selain itu, GA dapat diproduksi dari mikroorganisme *ethylene glycol-oxidizing* seperti *Pichia naganishii* AKU 4267 dan *Rhodotorula sp.3Pr-126*. Karena GA merupakan kelompok AHA yang memiliki molekul paling kecil, kerja GA paling agresif bila dibandingkan dengan AHA lainnya.²⁵

Beberapa studi menunjukkan perbaikan pada pasien melasma dapat dicapai dengan pengikisan lapisan superfisial dari epidermis yang dikombinasikan dengan agen depigmentasi. Penggunaan sehari-hari losion asam glikolat 10% dan hidroquinon 2% dikombinasi dengan pengelupasan kulit asam glikolat 70% selama 3 minggu pada suatu studi menunjukkan perbaikan dari melasma dan kerutan halus pada wanita Asia.¹³ Satu studi menunjukkan asam glikolat berperan penting dengan cara

mengikis stratum korneum dan membantu penetrasi hidrokuinon, namun konsentrasi asam glikolat 10% dapat menyebabkan iritasi, oleh karena itu pasien harus dimonitor dengan hati-hati dan pelembab dapat digunakan untuk mengurangi iritasi.¹⁹

Asam glikolat semakin banyak digunakan untuk terapi melasma, dimana efikasinya tergantung pada konsentrasinya yang tinggi seperti asam glikolat 50%. Namun, asam glikolat 10% dapat digunakan sebagai kombinasi terapi melasma untuk meningkatkan keefektifan agen depigmentasi topikal.⁹ Keuntungan yang paling baik pengelupasan kulit kimiawi pada kenyataannya adalah menambah kepercayaan pasien, dan dapat digunakan secara sinergis dengan agen depigmentasi topikal sehingga mencapai terapi yang sinergis.^{9,19,25}

Melasma merupakan kelainan kulit yang sulit disembuhkan, sehingga muncul berbagai modalitas terapi yang digunakan untuk mengobatinya. Tetapi dari banyaknya terapi yang ada, berbagai literatur menyatakan terapi kombinasi antara topikal, kimiawi pengelupasan kulit dan bisa juga dengan laser adalah yang sangat dianjurkan untuk pengobatan melasma untuk mendapatkan hasil yang maksimal.¹⁰

KESIMPULAN

Telah dilaporkan seorang perempuan 41 tahun mengeluh muncul flek di di kedua pipi sejak 5 tahun. Flek gelap baru berwarna coklat tua muncul di pipi kiri sejak 1 bulan yang lalu. Riwayat dengan penggunaan krim Refaquin® (hidrokuinon 2%, tretinoin 0,05% dan Fluocinolone Acetonide 0,01%) dan hidrokuinon 4% selama 1 tahun namun flek semakin terlihat. Perbaikan klinis dicapai dengan pemberian kombinasi krim tabir surya SPF 33, gel niasinamide 4%, krim asam glikolat 10% dan pengelupasan kulit asam glikolat 35% dengan jarak 2 minggu. Skor MASI menjadi 10,8% dengan penurunan skor MASI sebesar 21,7%. Niasinamid mempunyai efek depigmentasi secara tidak langsung yaitu melalui jalur supresi transfer melanosom dari melanosit ke keratinosit. Asam glikolat 10% dan pengelupasan kulit asam glikolat 35% bekerja secara sinergis bersama niasinamid dengan mengikis stratum korneum sehingga membantu penetrasi dari niasinamid. Melasma merupakan kelainan kulit yang sulit disembuhkan, tetapi dari banyaknya terapi yang ada, berbagai literatur menyatakan terapi kombinasi antara topikal, kimiawi pengelupasan kulit dan bisa juga dengan laser adalah yang sangat dianjurkan untuk pengobatan melasma untuk mendapatkan hasil yang maksimal

DAFTAR PUSTAKA

1. Gawkrodger DJ. Pigmentation. In: *Dermatology an Illustrated Colour Text*. 3rd ed. British: Crurchill Livingstone; 2002: p.70-1
2. Soepardiman L. Kelainan Pigmen. In: Djuanda A, Hamzah M, Aisah S, editors. *Ilmu Penyakit Kulit Dan Kelamin*. Edisi Kelima. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2007. p.289-95
3. Damoa AS, Lambert WC, Schwartz RA. Melasma: Insight into a distressing dyschromia. *Aesthetic Dermatology*. 2006; 8(1): p.1-6
4. Hendritiani, R. Melasma. In : Wasitaatmaja, SM, editors. *Pigmentasi Kulit*. Edisi Pertama. Jakarta : Balai Penerbit FKUI; 2015. p.114-126
5. Salim A, Rengifo-Pardo M, Vincent S, Cuervo-Amore LG. Melasma. In: Williams H, Bigby M, Diepgen T et al, editors. *Evidence-based Dermatology*. London: BMJ Books. 2003. p. 552-67
6. Do Hyun Lee, In Young Oh, Kyo Tan Koo, Jang Mi Suk, Sang Wook Jung, Jin Oh Park, Beom Joon Kim et al. Reduction in facial hyperpigmentation after treatment with a combination of topical niasinamid and tranexamic acid: a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *Skin Research and Technology* 2014; 20: 208–212
7. Prakoeswa S. Colorimetric measurements and light sensitivity from ultraviolet light of the three variants of the skin color of Indonesia: light brown, moderate, and dark brown. 2002.*Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga*.
8. Bissett DL, Miyamoto K, Sun P, Li J, Berge CA. Topical niasinamid reduces yellowing, wrinkling, red blotchiness, and hyperpigmented spots in aging facial skin. *Int J Cosmet Sci* 2004; 26: 231–238.
9. Sabancilar E, Aydin F, Bek Y, Ozden MG, Ozcan M, Senturk N, Canturk T et al. Treatment of melasma with a depigmentation cream determined with colorimetry. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 2011; 13: 255–259
10. Pravitasari DW dan Setyaningrum T. Chemical Peeling pada Melasma. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin*. April 2012. Vol. 24 No. 1
11. Diagnosis melasma dengan anamnesis. Dalam: Rachmawati A. *Patomekanisme dan manifestasi hiperpigmentasi*. Garut: Klinik SMF Ilmu kulit dan kelamin RSU dr Slamet Garut; 2011. hal.15.
12. Alexander J. Stratigos dan Andreas D. Katsambas. Optimal Management of Recalcitrant Disorders of Hyperpigmentation in Dark-Skinned Patients. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5 (3): 161-168
13. Hilde L, Barbara B., Sofie De S. Hypomelanosis and hypermelanosis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, editors. *Fitzpatrick dermatology in general medicine*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2008. P. 635
14. Draelos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatol Ther* 2007; 20: 308–313.
15. Levin CY, Maibach H. Exogenous ochronosis an update on clinical features, causative agents and treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 213–217.
16. O'Donoghue JL. Hydroquinone and its analogues in dermatology - a risk-benefit viewpoint. *J Cosmet Dermatol* 2006; 5: 196–203

17. Kimball AB, Kaczvinsky JR, Li J, Robinson LR, Matts PJ, Berge CA, Miyamoto K, Bissett DL. Reduction in the appearance of facial hyper-pigmentation after use of moisturizers with a combination of topical niacinamid and N-acetyl glucosamine: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *Br J Dermatol* 2010; 162: 435–441.
18. Jean Luc Levy, Frédéric Pons, Lise Agopian, Regis Besson. A double-blind controlled study of a nonhydroquinone bleaching cream in the treatment of melasma. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 4, 272–276
19. Ian L. Guevara, dan Amit G. Pandya. Safety and efficacy of 4% hydroquinone combined with 10% glycolic acid, antioxidants, and sunscreen in the treatment of melasma. *International Journal of Dermatology* 2003, 42, 966–972
20. Kariosentono H. *Kelainan pigmentasi dan penuaan dini serta peran pendidikan kedokteran di bidang ilmu kesehatan kulit dan kelamin*. Universitas Sebelas Maret “Pidato pengukuhan guru besar fakultas kedokteran universitas sebelas maret”. 2002.
21. Rigorpoulus D, Gregoriou S, Katsambas A. Hiperpigmentation and melasma. *J of Cosm Dermatol* 2007; 6: 195–202.
22. Heidi M Rolfe. A review of nicotinamide: treatment of skin diseases and potential side effects. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2014. 13, 324-328
23. Hakozaiki T, Minwalla L, Zhuang J, Chhoa M, Matsubara M, Miyamoto M, Greatens A et al. The effect of niacinamid on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *British Journal of Dermatology* 2002; 147: 20–31.
24. Ortonne JP dan Bissett DL. Latest Insights into Skin Hyperpigmentation. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* (2008) 13, 10–14
25. Murlistyarini, S. *Step by Step Pengelupasan Kulit secara Kimiawi*. 2015. UB Press : Malang. Hal 33-34

PERAN EKSTRAK BAWANG BOMBAY (*Allium cepa L.*) PADA JARINGAN PARUT HIPERTROFIK DAN KELOID

Lita Setyowatie, Faradiani Rasyidi

Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, FKUB - RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

ABSTRAK

Ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) banyak diteliti sebagai agen yang dapat mengurangi pembentukan bekas luka yang berlebihan. Beberapa studi *in vitro* menyebutkan bahwa quercetin dan kaempferol pada ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) memiliki efek antiinflamasi dan antiproliferasi. Quercetin bekerja menghambat proliferasi fibroblast dengan cara memblokir jalur pensinyalan TGF- β , memiliki efek antiinflamasi dengan menstabilkan membran sel mast dan efek antihistaminnya berperan dalam mengatur *down* regulasi produksi yang berlebih dari kolagen fibroblas. Kaempferol dapat menekan ekspresi kolagen tipe I dan tipe III di fibroblas, mengurangi kepadatan kolagen dalam jaringan parut, serta menghambat aktivasi katalitik TGF β RI dengan langsung mengikat ke domain kinase TGF β RI. Quercetin dan kaempferol dapat menginduksi regulasi ekspresi MMP-1 pada fibroblas kulit manusia. Ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) sudah ada dalam bentuk sediaan komersil seperti gel dan beberapa tahun ini dipakai dalam penelitian.

Kata Kunci : Ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*), Quercetin, Kaempferol, Jaringan parut hipertrofik, Keloid

THE ROLE OF ONION EXTRACT (*Allium cepa L.*) FOR HYPERTROPHIC SCAR AND KELOID

ABSTRACT

Onion extract (*Allium cepa L.*) has been tested as an agent for decreasing the excessive formation of scar. A few *in vitro* studies stated that quercetin and kaempferol in onion (*Allium cepa L.*) extract had anti-inflammatory and anti-proliferation effect. Quercetin inhibited fibroblast proliferation by blocking the TGF- β signaling pathway, having anti-inflammatory effect by stabilizing mast cell membrane, and antihistamine effect from quercetin product had a role in modulating the downregulation of excessive collagen fibroblast production. Kaempferol could suppress the expression of collagen type I and type III in fibroblast, could significantly reduce collagen density inside the scar tissue, and also inhibited catalytic activation of TGF β RI by directly binding to kinase domain TGF β RI. Quercetin and kaempferol could induce the regulation of MMP-1 expression in the human skin fibroblast. Onion extract (*Allium cepa L.*) is already available commercially in gel form and has been used in many studies in the last few years.

Keywords : Onion extract (*Allium cepa L.*), Quercetin, Kaempferol, Hypertrophic scar, Keloid

Korespondensi:

dr. Lita Setyowatie, SpKK

lidina_dr@yahoo.com

J K M

Jurnal Kesehatan Malang

Vol14, No. 1, Jan – Apr 2019

PENDAHULUAN

Kulit adalah organ terbesar dalam tubuh manusia yang terus-menerus bersentuhan dengan lingkungan, memiliki peran utama beradaptasi dengan tekanan dan ketegangan serta melindungi sistem lain di dalam tubuh. Ketika terluka, kulit harus dengan cepat memperbaiki dirinya untuk menjaga integritas kulit dan fungsi pertahanan luarnya. Sebagai respon terhadap cedera, di lokasi gangguan jaringan, proses penyembuhan luka yang sangat terorganisir dimulai dan pada akhirnya menghasilkan pembentukan bekas luka.¹ Bekas luka yang berlebihan terbentuk sebagai akibat dari penyimpangan penyembuhan luka fisiologis dan dapat berkembang setelah adanya kerusakan kulit akibat luka bakar, laserasi, lecet, dan operasi.²

Di negara-negara maju sekitar 100 juta orang per tahun mengeluh bekas luka sebagai akibat dari operasi elektif atau cedera.¹ Bekas luka patologis seperti jaringan parut hipertrofik dan keloid dapat terjadi di semua jenis kelamin dan semua ras.³ Beberapa literatur menyebutkan pasien dengan kulit hitam akan memiliki risiko keloid dua kali lipat dibandingkan dengan pasien Hispanik dan Asia.^{4,5} Sebagian besar keloid dapat terjadi diantara 10-30 tahun namun tidak menutup kemungkinan keloid dapat terjadi di semua usia.⁴ Bekas luka patologis seperti jaringan parut hipertrofik dan keloid dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien, baik secara fisik maupun secara psikologis.²

Tidak ada modalitas terapi tunggal yang terbaik untuk jaringan parut hipertrofik dan keloid. Lokasi, ukuran, kedalaman lesi dan usia pasien serta respon masa lampau terhadap pengobatan menentukan jenis terapi yang digunakan.⁶ Beberapa pilihan

terapi antara lain steroid intralesi, *cryotherapy*, eksisi bedah, interferon, 5-fluorourasil, bleomycin, gel silikon, dan terapi laser.⁷ Dalam beberapa tahun terakhir, ada lebih banyak penelitian yang mengeksplorasi sifat antikeloid dari senyawa fitokimia dan ekstrak herbal. Terapi ekstrak herbal memiliki efek yang menjanjikan dalam pentargetan jalur sinyal molekuler dalam terjadinya keloid dan mampu menekan perkembangan jaringan parut. Contoh ekstrak herbal dengan antiproliferasi, dan antiinflamasi yaitu bawang bombay (*Allium cepa L.*).⁸

Bawang bombay (*Allium cepa L.*) telah dikenal sebagai makanan dan tanaman obat sejak zaman kuno. Bawang bombay ini dibudidayakan secara luas dan dikonsumsi di seluruh dunia. Baru-baru ini banyak penelitian tentang ekstrak bawang bombay sebagai pengobatan terhadap jaringan parut hipertrofik dan keloid. Bawang bombay adalah sumber yang kaya flavonoid.⁹ Flavonol adalah subkelas flavonoid. Quercetin dan kaempferol merupakan contoh flavonol.¹⁰ Beberapa studi in vitro menyebutkan bahwa quercetin dan kaempferol pada ekstrak bawang bombay memiliki efek antiinflamasi dan antiproliferasi. Data ini menunjukkan bahwa ekstrak bawang bombay merupakan bahan yang menjanjikan dalam memperbaiki penampilan bekas luka.¹¹ Pada tinjauan pustaka ini akan dibahas tentang peran ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) pada jaringan parut hipertrofik dan keloid.

DISKUSI

Jaringan parut hipertrofik dan keloid adalah kelainan kulit pada manusia yang ditandai dengan penumpukan kolagen berlebihan pada dermis dan subkutan akibat dari trauma atau operasi. Secara klinis jaringan parut hipertrofik adalah bekas luka yang muncul namun masih dalam batas luka sedangkan keloid adalah bekas luka yang muncul melebihi batas luka asli.¹² Konsekuensi kosmetik, rasa gatal, nyeri dari jaringan parut hipertrofik dan keloid dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien baik secara fisik dan psikologis.²

Penatalaksanaan jaringan parut hipertrofik dan keloid bermacam-macam. Terapi kombinasi kerap digunakan.⁸ Tidak ada modalitas terapi tunggal yang terbaik. Lokasi, ukuran, kedalaman lesi dan usia pasien serta respon masa lampau terhadap pengobatan menentukan jenis terapi yang digunakan.⁶ Beberapa pilihan terapi antara lain steroid intralesi, *cryotherapy*, eksisi bedah, interferon, 5-fluorourasil, bleomycin, gel silikon, dan terapi laser.¹³ Terapi yang ada saat ini masih memiliki batasan dan efek samping yang tidak diinginkan.¹⁴ Angka rekurensi pembedahan eksisi pada keloid berkisar antara 45% sampai 100%. Contoh efek samping yang didapat setelah injeksi steroid intralesi yakni nyeri pasca injeksi, telangiectasis, dan atrofi kulit.¹⁵ Oleh karena itu peneliti mulai tertarik meneliti tentang senyawa herbal yang berpotensi untuk mencegah pertumbuhan jaringan parut berlebihan tanpa efek samping yang berbahaya.

Dalam beberapa tahun terakhir, terdapat lebih banyak penelitian yang mengeksplorasi sifat antikeloid dari senyawa fitokimia dan ekstrak herbal. Terapi senyawa herbal memiliki efek yang

menjanjikan dalam pentargetan jalur sinyal molekuler dalam terjadinya keloid dan mampu menekan perkembangan jaringan parut. Contoh senyawa dengan antiproliferasi, dan antiinflamasi yaitu bawang bombay (*Allium cepa L.*).⁸ Ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) digunakan secara luas dalam sediaan topikal untuk penyembuhan luka, dan sudah terdapat bentuk sediaan komersil seperti gel. Seperti diketahui gel merupakan vehikulum yang cocok untuk banyak zat aktif. Gel juga relatif mudah diaplikasikan pada kulit, dapat digunakan pada daerah berambut, serta memiliki penetrasi yang baik.¹⁶

Tabel 1. Ringkasan *Level of Evidence* untuk Pencegahan dan Pengobatan Jaringan Parut¹⁷

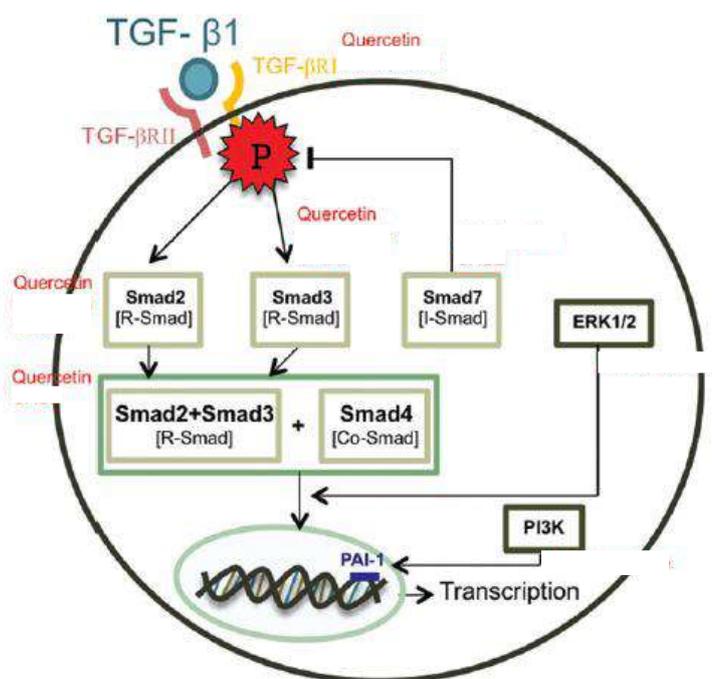
| | <i>Level of Evidence</i> |
|---|--------------------------|
| Jaringan parut hipertrofik | |
| - Ekstrak bawang bombay | I, II |
| - Vitamin E | I |
| - Silikon | I, II |
| - <i>Pulse dye laser</i> (PDL) | I |
| - <i>Pressure garments</i> | I |
| - Massage jaringan parut | II |
| - Recombinant TGF- β 3 | I |
| - Pengurangan ketegangan (<i>tension reduction</i>) | I |
| - Eversi tepi luka (<i>wound edge eversion</i>) | I |
| - Laser CO ₂ | II |
| - Kortikosteroid | I |
| - <i>5-fluorouracil</i> (5-FU) | I |
| - Bleomycin | I |
| - Antibodi anti-TGF- β 3 | I |
| - <i>Fat grafting</i> | III, IV, V |
| Keloid | |
| Tambahkan setelah eksisi : | |
| - Kortikosteroid | III |
| - Mitomycin C | III |
| - Bleomycin | III |
| - Radiasi | III |
| - PDL | III |

Taksonomi bawang bombay (*Allium cepa L.*) yaitu Kingdom : *Plantae*, Subkingdom : *Tracheobionta*, Super divisi : *Spermatophyta*, Divisi : *Magnoliophyta*, Kelas : *Liliopsida*, Sub kelas : *Liliidae*, Ordo : *Liliales*, Famili : *Liliaceae*, Genus : *Allium*, dan Spesies : *Allium cepa L.*¹⁰ Bawang bombay mengandung sumber yang kaya flavonoid serta mengandung tiga fitokimia yang berharga dalam jumlah besar yakni flavonoid, fruktan dan senyawa organosulfur. Bawang bombay memiliki dua tipe flavonoid yakni flavonol dan anthocyanin. Kandungan flavonol dalam bawang bombay terdiri dari quercetin, kaempferol, isorhamnetin, myricetin, rutin, dan morin. Kandungan flavonol dalam bawang bombay yang terbanyak adalah quercetin dan kaempferol.¹⁰

Mekanisme ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) terhadap jaringan parut hipertrofik dan keloid belum secara pasti diketahui. Namun beberapa penelitian menyebutkan quercetin dan kaempferol pada ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) memiliki efek antiinflamasi dan antiproliferasi yang berpotensi dalam memperbaiki penampilan bekas luka.¹¹ Quercetin dalam studi in vitro menunjukkan peran dalam menghambat proliferasi fibroblas, inflamasi, deposisi matriks ekstraseluler, dan penstabilan sel mast.¹⁸ Quercetin bekerja dengan cara menekan TGF- β / pesinyalan SMAD pada fibroblas keloid. Telah diketahui bahwa pensinyalan TGF- β memainkan peran mendasar dalam patologi fibroproliferasi dan pembentukan parut yang abnormal.¹⁹ Telah dihipotesiskan bahwa TGF- β merangsang transkripsi gen prokolagen A2(I)

(COL1A2), yang mengarah ke produksi kolagen, komponen struktural utama dari matriks ekstraseluler. Setelah fosforilasi oleh reseptor TGF- β , Smad2 dan Smad3, yang dikenal sebagai reseptor Smads (R-Smads), membentuk kompleks heteromer dengan co-Smad atau Smad4. Co-Smad bertindak sebagai simpul konvergen di jalur Smad di hilir reseptor TGF- β , membentuk kompleks dengan Smad2 dan Smad3. Kompleks Smad2-Smad3-Smad4 kemudian ditranslasikan ke dalam nukleus, di mana ia berfungsi sebagai faktor transkripsi, yang mengikat DNA baik secara langsung atau dalam hubungan dengan protein DNA lain.²⁰ Dapat disimpulkan bahwa pensinyalan TGF- β / Smad memiliki peran dalam patogenesis keloid. Suatu studi *in vitro* oleh Phan dkk menunjukkan analisis *western blot* pada reseptor TGF- β tipe 1 dan tipe 2 menunjukkan bahwa quercetin mengurangi

ekspresi reseptor TGF- β dalam kultur sel fibroblas keloid. Analisis kadar protein Smad2, Smad3, dan Smad4 memperkuat temuan ini dengan menunjukkan bahwa quercetin sangat menekan ekspresi protein ini dalam fibroblas keloid dan juga menghambat fosforilasi Smad2 dan Smad3. Bersama-sama, data ini menunjukkan bahwa quercetin secara negatif mengatur pensinyalan TGF- β / Smad dalam fibroblas keloid pada tingkat reseptor dan juga menghambat molekul pensinyalan hilirnya. Dalam percobaan imunopresipitasi pada studi oleh Phan dkk, quercetin memblokir pengikatan Smad2, Smad3, dan Smad4, tanpa bukti ekspresi Smad2 dan Smad4 pada fibroblas keloid yang diobati dengan senyawa tersebut. Sebagai kesimpulan dalam studi ini menunjukkan bahwa quercetin secara efektif memblokir jalur pensinyalan TGF- β .²⁰



Gambar 1. Pendekatan Terapeutik Quercetin⁸

Quercetin dalam ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) telah dipelajari dan tampaknya

memiliki efek antiinflamasi dengan menstabilkan membran sel mast dan efek antiproliferatif. Efek

antihistamin dari produk quercetin memiliki peran dalam mengatur down regulasi dari produksi yang berlebih dari kolagen fibroblas.²¹ Beberapa penelitian telah mengidentifikasi peningkatan jumlah histamin dalam jaringan parut hipertrofik dan keloid serta peningkatan produksi kolagen fibroblas sebagai respons terhadap histamin.²² Tampaknya logis bahwa suatu produk yang menghambat pelepasan histamin mungkin dapat menormalkan atau setidaknya mengurangi produksi kolagen oleh fibroblas parut hipertrofik, yang selanjutnya pengurangan volume jaringan parut kulit dan normalisasi relatif dari proses pematangan jaringan parut. Selain itu, penurunan peradangan bekas luka dan eritema juga diharapkan dari produk dengan efek antihistamin.²¹

Dalam studi yang dilakukan oleh Li dkk, kaempferol dapat menekan ekspresi kolagen tipe I dan tipe III di fibroblas dan secara signifikan dapat mengurangi kepadatan kolagen dalam jaringan parut. Analisis *western blot* selanjutnya mengungkapkan bahwa kaempferol secara signifikan menurunkan fosforilasi Smad2 dan Smad3 dalam cara yang tergantung pada dosis. Telah diketahui dalam pensinyalan TGF- β 1 / Smad, Smad2 atau Smad3 berikatan dengan TGF β RI spesifiknya dan difosforilasi oleh domain kinase-nya.¹⁹ Mempertimbangkan interaksi antara banyak molekul kecil dan TGF β RI terkait dengan pensinyalan TGF- β 1 / Smad, Li dkk juga melakukan uji ikatan LanthaScreen™ Eu kinase untuk menyelidiki interaksi antara kaempferol dan TGF β RI. Data dari uji ikatan kinase menunjukkan ikatan kompetitif kaempferol ke situs ATP-binding

TGF β RI. Studi ini menunjukkan hasil bahwa kaempferol dapat menghambat aktivasi katalitik TGF β RI dengan langsung mengikat ke domain kinase TGF β RI.²³

Studi *in vitro* yang dilakukan oleh Cho dkk menunjukkan quercetin dan kaempferol dalam ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) menginduksi regulasi ekspresi MMP-1 pada fibroblas kulit manusia. Telah diketahui bahwa ekspresi *matrix metalloproteinase* (MMP)-1 menginduksi degradasi komponen *extracellular matrix* (ECM), termasuk kolagen tipe I selama proses penyembuhan luka.²⁴ *Matrix metalloproteinase* (MMP) dapat memotong komponen persimpangan sel-sel dan kontak matriks sel dalam epitel untuk mempromosikan reepitalisasi. *Matrix metalloproteinase* (MMP)-1 hadir dalam luka kulit manusia selama reepitalisasi tetapi berhenti begitu penutupan luka selesai. Jika terjadi ketidakseimbangan aktivitas MMP-1 antara sintesis ECM selama proses penyembuhan luka, akumulasi matriks ekstraseluler yang berlebihan dapat menyebabkan pembentukan jaringan parut hipertrofik atau pembentukan keloid. Kedua kondisi patologis dapat dimediasi oleh akumulasi berlebihan dari kolagen tipe I, penurunan aktivitas MMP-1, dan peningkatan ekspresi TIMP-1.²⁵ *Tissue inhibitor matrix metalloproteinase-1* atau matriks penghambat jaringan metalloproteinase-1 (TIMP-1) adalah penghambat MMP-1 dalam jaringan. Kesimpulan dalam studi ini adalah ekstrak bawang bombay berperan dalam efek antifibrotik dan promosi penyembuhan luka pada kulit melalui up regulasi MMP-1.²⁶

Dalam beberapa tahun ini sudah ada beberapa penelitian menggunakan topikal ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) dalam bentuk gel terhadap jaringan parut hipertrofik dan keloid.²⁷ Sebuah studi prospektif, *double-blinded, split-scar* yang dilakukan oleh Chanprapaph dkk (2012) untuk mengevaluasi efektivitas gel 12% ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) dalam memperbaiki penampilan kosmetik dan gejala bekas luka bedah di Asia. Pasien pada studi ini adalah dua puluh orang Asia yang memiliki bekas luka sesar. Masing-masing pasien diberikan pengobatan secara acak dengan gel mengandung bahan aktif 12% ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) atau plasebo pada tujuh hari setelah operasi. Setiap sisi bekas luka secara acak diberi gel mengandung bahan aktif 12% ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) atau plasebo. Setiap bekas luka dibagi tiga bagian yaitu kiri, tengah, dan kanan. Untuk mencegah obat berdifusi, diberi jarak 1 cm di tengah tidak diobati. Kedua agen identik dan terkandung dalam tabung buram yang diberi label “kanan” atau “kiri”. Setiap gel dioleskan di sisi yang sesuai bekas luka tiga kali sehari selama 12 minggu dimulai dari post operasi hari ketujuh. Subjek dievaluasi pada minggu pertama, minggu keempat dan minggu keduabelas. Kemerahan jaringan parut dinilai dengan kolorimeter. Ketinggian dan kelenturan jaringan parut dinilai oleh *blinded investigator*. Ketinggian jaringan parut dinilai dengan 0 (datar), 1 (<2mm), 2 (2-5 mm) dan 3 (>5mm). Kelenturan jaringan parut dinilai dengan nilai 0 : kelenturan normal, 1 : lunak, fleksibel dengan minimal resistansi, 2 : kenyal dan resistansi moderat tetapi

tidak tampak seperti massa parut yang padat, 3 : tegas, padat, tahan terhadap tekanan manual, 4 : keras, bergurat seperti tali, tidak membatasi ruang gerak (ROM), 5 : kontraktur, membatasi ruang gerak (ROM). Gejala bekas luka dan perbaikan kosmetik secara keseluruhan dinilai oleh subjek. Gejala bekas luka seperti gatal, nyeri, rasa tidak nyaman, ketat dan keras dinilai dengan VAS 0 (absen) hingga 3 (parah). Perbaikan kosmetik secara keseluruhan dinilai dengan skor -1 (lebih buruk), 0 (tidak ada perbaikan), 1 (perbaikan minimal), 2 (perbaikan sedang), dan 3 (perbaikan nyata). Enam belas subjek menyelesaikan studi. Hasil dari studi ini menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan secara statistik antara dua sisi bekas luka dalam hal ketinggian bekas luka dan gejala bekas luka namun tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik dalam kemerahan bekas luka, kelenturan bekas luka, dan penampilan kosmetik keseluruhan antara dua sisi. Kesimpulan pada studi ini adalah penggunaan awal gel 12% ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) pada bekas luka sesar di Asia menghasilkan perbaikan tinggi dan gejala bekas luka.¹⁸

Sebuah studi acak, terkontrol, dan *single-blinded* yang dilakukan oleh Draelos dkk (2012) untuk mengevaluasi penampilan bekas luka kulit baru setelah delapan minggu aplikasi sekali sehari dari formulasi baru gel ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) dibandingkan dengan kontrol (tidak ada aplikasi). Pada kunjungan pertama, 44 subjek pria dan perempuan yang sehat berusia 18 hingga 70 tahun memberikan persetujuan, disaring, dan terdaftar dalam penelitian ini. Dua

keratosis seboroik bilateral 8 mm, satu di kanan dan satu di dada kiri, diambil dengan operasi dari setiap subjek. Luka-luka tersebut difoto pada setiap kunjungan. Pada kunjungan kedua masing-masing subjek ditugaskan secara acak untuk menerapkan gel tersebut ke area luka sisi kanan atau kiri sekali sehari selama delapan minggu dan tidak ada pengobatan pada luka yang berlawanan. Peneliti tidak tahu pengaplikasian gel tersebut ke suatu situs luka. Pada dua, empat, dan delapan minggu setelah aplikasi gel, bekas luka kanan dan kiri dinilai oleh peneliti dan subjek untuk perbaikan dari awal dalam keseluruhan penampilan, tekstur, kemerahan, dan kelembutan menggunakan skala ordinal 4 titik (0 = tidak ada perbaikan, 1 = perbaikan ringan, 2 = perbaikan sedang, 3 = perbaikan signifikan). Efek samping juga dinilai. Hasil studi ini menunjukkan enam subjek (13,6%) mengalami gatal dan panas ringan pada area yang dioleskan gel yang sembuh secara spontan. Pada dua minggu, subjek menilai bekas luka yang dioleskan gel secara signifikan lebih lembut daripada bekas luka kontrol. Setelah empat dan delapan minggu aplikasi, peneliti dan subjek menilai semua variabel penampilan dari bekas luka yang dioleskan gel lebih baik dari awal dibandingkan dengan kontrol dan hasilnya signifikan secara statistik. Formulasi produk pada penelitian ini lebih tinggi kandungan konsentrasi ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) dibandingkan produk yang ada sebelumnya. Kesimpulan pada studi ini adalah gel ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) merupakan terobosan baru yang aman dan secara signifikan

meningkatkan penampilan bekas luka setelah empat minggu dengan aplikasi sekali sehari.²⁸

Sebuah studi eksperimental prospektif acak, *double-blinded, placebo-controlled split scar* yang dilakukan oleh Wananukul dkk (2013) untuk mempelajari keampuhan 10% ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) dalam gel turunan silikon untuk pencegahan bekas luka hipertrofik dan keloid pada luka sternotomi median akibat operasi jantung terbuka pada pasien anak. Tiga puluh sembilan pasien anak direkrut dalam studi ini. Luka pada setiap pasien dibagi menjadi bagian atas dan bawah. Setiap bagian luka diacak dan diaplikasikan dengan 10% ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) dalam gel turunan silikon. Gel tersebut diaplikasikan dua kali sehari dimulai setelah hari ketujuh pasca operasi rutin selama enam bulan. Bentuk bekas luka, foto seri luka, *Vancouver Scar Scale* (VSS) seperti pigmentasi bekas luka, vaskular, kelenturan, dan tinggi luka, serta efek samping dinilai pada setiap kunjungan mulai dari kunjungan awal, minggu ketiga, bulan kedua, bulan keempat dan bulan keenam. Tiga puluh peserta menyelesaikan studi. Enam pasien (20%) dalam kelompok gel ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) dalam turunan silikon tidak mendapatkan bekas luka yang berlebihan dibandingkan dengan satu pasien (3,3%) pada bagian plasebo ($p = 0,04$). Jaringan parut hipertrofik didapatkan pada bagian yang menggunakan gel ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) dalam turunan silikon (30%) signifikan lebih rendah daripada bagian plasebo (60%) ($p = 0,02$). Keloid di bagian yang menggunakan gel ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) dalam

turunan silikon (50%) tidak berbeda secara signifikan dengan bagian plasebo (37%) ($p = 0,29$). Kesimpulan studi ini menunjukkan bahwa gel ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) secara signifikan mengurangi insiden jaringan parut hipertrofik, namun tidak ada perbedaan yang signifikan dalam kejadian keloid.¹¹ Beberapa penelitian menggunakan gel ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) menunjukkan hasil aman dan dapat memperbaiki penampilan bekas luka.^{29,30}

DAFTAR PUSTAKA

1. Mokos BZ, Jovic Anamaria, Grgurevic Lovorka, et al. Current Therapeutic Approach to Hypertrophic Scars. *Frontiers in Medicine*. 2017;4(83):1-11.
2. Gauglit GG, Korting HC, Pavicic Tatiana, et al. Hypertrophic Scarring and Keloids: Pathomechanisms and Current and Emerging Treatment Strategies. *Molecular Medicine*. 2011;17(1-2):113-125.
3. Murray JC. Keloids and Hypertrophic Scars. *Clinics in Dermatology*. 1994;12:27-37.
4. Gangemi EN, Gregori Dario, Berchiala Paola, et al. Epidemiologic and Risk Factor for Pathologic Scarring After Burn Wounds. *American Academy of Facial Plastic and Reconstructive Surgery*. 2008;10(2):93-102.
5. Seifert, O. Keloids: A Fibroproliferative Disease. *Doctoral dissertation*. 2008;1:1-64.
6. Shaheen Abreer. 2017 Risk Factors of Keloids: A Mini Review. *Austin Journal of Dermatology*. 2017;4(2):1-7.
7. Kakar AK, Shahzad Muhammad, Haroon TS. Keloids: Clinical Features and Management. Part II. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2006; 16: 162-172.
8. Unahabhokha Thitita, Sucontphunt Apirada, Nimmannit Ubonthip, et al. Molecular Signalings in Keloid Disease and Current Therapeutic Approaches from Natural Based Compounds. *Pharmaceutical Biology*. 2015;53(3):457-463.
9. Slimestad Rune, Fossen torgils, Vagen IM. Onion: A Source of Unique Dietary Flavonoid. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2007;55:10067-10080.
10. Pareek Sunil, Sagar NA, Sharma Sunil. Onion (*Allium cepa L.*). In : Yahia EM, editor. *Fruit and Vegetable Phytochemicals : Chemistry and Human Health Volume II*, 2nd ed. United States, John Wiley and Sons Ltd. 2018:1145-1161.
11. Wananukul Siriwan, Chatpreodprai Susheera, Peongsujarit Danayawan, et al. A Prospective Placebo-Controlled Study on the Efficacy of Onion Extract in Silicone Derivative Gel for the Prevention of Hypertrophic Scar and Keloid in Median Sternotomy Wound in Pediatric Patients. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2013;96(11):1428-1432.
12. Tuan Tai-Lan, Nichter Larry. The Molecular Basic of Keloid and Hypertrophic Scar Formation. *Molecular Medicine Today*. 1998;97:19-24.
13. Brissett, A.E., Sherris, D.A. Scar Contractures, Hypertrophic Scars, and Keloids. *Facial Plastic Surgery*. 2001;17:263-271.

14. Shaheen Abeer, Khaddam Jamal, Kesh Fadi. Risk Factors of Keloids In Syrians. *BMC Dermatology*. 2016;16:1-13.
15. Alster, T.S, Tanzi, E.L. Hypertrophic Scars and Keloids : Etiology and Management. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2003;4:235-243.
16. Asmara Agnes, Daili SF, Noegrohowati Tantien. Vehikulum dalam Dermatoterapi Topikal. *Media Dermato-Venereologica Indonesiana*. 2012;39(1):25-35.
17. Khesa Ibrahim, Harrison Bridget, Jannis JE. Evidence-Based Scar Management: How to Improve Results with Technique and Technology. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2016;138(3):165-178.
18. Chanprapaph Kumutnart, Tanrattanakorn Somsak, Wattanakrai Penpun, et al. Effectiveness of Onion Extract Gel on Surgical Scars in Asians. *Dermatology Research and Practice*. 2012;2012:1-6.
19. Akhurst, R.J, Hata Akiko. Targeting the TGF β signalling pathway in disease. *Nature Review*. 2012;11:790-811.
20. Phan TT, Lim IJ, Chan SY, et al. Suppression of Transforming Growth Factor Beta/Smad Signaling in Keloid-Derived Fibroblast by Quercetin: Implications for the Treatment of Excessive Scars. *The Journal of TRAUMA® Injury, Infection, and Critical Care*. 2004;57:1032-1037.
21. Saulis AS, Mogford JH, Mustoe TA. Effect of Mederma on Hypertrophic Scarring in The Rabbit Ear Model. *Plastic And Reconstruction Surgery*. 2002;110:177-183.
22. Kikuchi, J. C., Kadono, T., Takehara, K. Effects of Various Growth Factors and Histamine on Cultured Keloid Fibroblasts. *Dermatology*. 1995;190:4-8.
23. Li Hongwei, Yang Liu, Zhang Yuebing, et al. Kaempferol Inhibits Fibroblast Collagen Synthesis, Proliferation and Activation In Hypertrophic Scar Via Targeting TGF- β Receptor Type I. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016;83:967-974.
24. Shih B, Garside E, McGruther, D.A., Bayat A. Molecular dissection of abnormal wound healing processes resulting in keloid disease. *Wound repair and regeneration*. 2010;18:139-153.
25. Shaheen Abeer. Comprehensive Review of Keloid Formation. *Clinical Research in Dermatology : Open Acces*. 2017;45:1-18.
26. Cho JW, Cho SY, Lee SR, et al. Onion Extract and Quercetin Induce Matrix Metalloproteinase-1 *In Vitro* and *In Vivo*. *International Journal of Molecular Medicine*. 2010;25:347-352.
27. Zurada JM, Kriegel David, Davis IC. Topical Treatment for Hypertrophic Scar. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(6):1024-1031.
28. Draelos ZD, Bauman Leslie, Fleischer AB, et al. A New Proprietary Onion Extract Gel Improves the Appearance of New Scars A Randomized, Controlled, Blinded-Investigator Study. *The Journal of Clinical Aesthetic Dermatology*. 2012;5(6):18-24.
29. Hosnuter M, Payasli C, Isikdemir A, Tekerekoglu B. The Effect of Onion Extract on

Hypertrophic and Keloid Scar. *Journal of Wound Care*. 2007;16(6):251-254.

30. Draelos ZD. The Ability of Onion Extract Gel to Improve The Cosmetic Appearance of Postsurgical Scars. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2008;7:101-104.

