

VOLUME 1 | ISSUE 2

E-ISSN 2809-0039

P-ISSN 2809-2678

JURNAL KLINIK DAN RISET KESEHATAN (JK-RISK)



*JOURNAL OF CLINICAL AND HEALTH RESEARCH
(JOUCHER)*

**Editorial
Siti Fatma**

DAFTAR ISI

1.Covid di Indonesia: Pandemi masih Berlangsung

(Siti Fatma Prehatiningsih)

2.Pengaruh Makanan Kaya Gizi (KAYAZI) sebagai Variasi Diet Energi Protein Tinggi terhadap Daya Terima Makanan Pasien Covid-19

(Ruliana, Nur Anggraeny Putri Basuki, Chintya Yulianingrum)

3.Hubungan Antara Status Kemoterapi, Jumlah Netrofil dengan IgM dan IgG Antimannan pada Pasien Kanker Paru yang Mengalami Kolonisasi Candida spp

(lin Noor Chozin, Muhamad Yusuf Musthafa, Ungky Agus Setyawan, Sastia Rakhma,Teguh Wahyu Sardjono, Noorhamdani AS)

4.Potensi Physalis Angulata (Ciplukan) sebagai Manajemen Kelainan pada Kulit

(Wuriandaru Kurniasih , Anggun Putri Yuniaswan)

5.CPET : Gambaran Umum dan Penggunaan pada Pasien Gagal Jantung

(Aloysius Yuwono Suprpta, Aditya Sri Listyoko, Susanthly Djajalaksana)

6.Manfaat Vitamin E pada Kulit

(Santosa Basuki, Rizky Devitasari)

7.Peranan Ultrasonografi dalam Diagnosis Trauma Testis

(Putri Amelia Rizqi, Dini Rachma Erawati, Paksi Satyagraha)

8.Adenoid Cystic Carcinoma Nasal

(Yohanes Sudarmanto, Soehartono, Aina Angelina)

Covid di Indonesia: Pandemi masih Berlangsung ***Covid in Indonesia: The pandemic is still Going On***

Siti Fatma P.

Divisi Psikosomatik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia

Penulis Koresponding:

Siti Fatma P., Divisi Psikosomatik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia, Jl. Jaksa Agung Suprpto No. 2, Malang 65112, Jawa Timur – Indonesia.

Email: stfatma@yahoo.com

Sejak pertama kali ditemukannya coronavirus di China pada akhir tahun 2019, sampai dengan saat ini yaitu kurang lebih 2 tahun, terjadi situasi pandemi global termasuk juga di Indonesia. Beberapa kali telah terjadi fluktuasi kasus baik di tahun 2020 dan 2021. Secara global sudah tercatat melebihi 183 juta kasus dan hampir 4 juta kematian¹ dan terdapat varian mutan baru yang terus bermunculan, yang menuntut seluruh rumah sakit harus selalu siap siaga menghadapi kemungkinan lonjakan kasus covid baru, termasuk di RS Saiful Anwar.

Dari penelitian kesehatan masyarakat di Inggris sendiri didapatkan tingkat fatalitas kasus setelah evaluasi selama 28 hari pada bulan Juni 2021 yaitu varian Alpha sebanyak 2 persen, varian beta 1.5 persen, dan varian delta 0.3 persen.² Pada negara – negara berkembang terdapat tingkat kematian yang lebih besar pada usia dewasa muda dibanding di negara maju. Dimana kemungkinan penyebabnya yaitu lingkungan tempat tinggal yang padat yang menyebabkan penyebaran yang lebih cepat, akses lingkungan bersih seperti air dan udara bersih yang lebih sedikit, dan juga resiko dari pekerjaan yang kebanyakan dari sektor informal.³

Untuk menghadapi resiko peningkatan kasus baru tersebut dan juga

varian – varian mutan baru, diperlukan riset – riset berkesinambungan mengenai covid ini, dengan tujuan meningkatkan pemahaman tentang diagnostik, faktor resiko, faktor prognostik, dan penatalaksanaan terbaru sehingga hasil riset tersebut dapat meningkatkan kualitas pelayanan dan memperbaiki harapan hidup, serta mengurangi kecacatan akibat paparan covid 19 ini.

Diharapkan riset – riset ini lebih banyak dikerjakan di RS Saiful Anwar Malang ini dan bisa menggunakan sampel dari pasien – pasien yang dirawat di ruang incovit dan klinik incovit. Dengan demikian hasil – hasil riset di lingkungan internal RSSA ini selain bisa dimanfaatkan untuk meningkatkan kualitas pelayanan covid di RSSA sekaligus berperan menambah informasi keilmuan di level nasional.

JK-RISK volume 2 ini memuat salah satu penelitian covid di bidang gizi, yaitu pengaruh pemberian makanan kaya gizi sebagai variasi diet energy protein tinggi terhadap daya terima makanan ditinjau dari sisa makanan dan kepuasan diet pada PDP Covid 19 di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Riset ini merupakan inovasi gizi untuk pasien covid 19 sebagai dukungan gizi terapi infeksi.

Sesuai tujuan utama JK-RISK

diharapkan edisi kali ini dapat membantu menyebarluaskan informasi dibidang Kesehatan dan Kedokteran, sehingga menambah khazanah ilmu pengetahuan, mengembangkan ilmu pengetahuan dan teknologi serta mendorong semakin meningkatnya kuantitas dan kualitas penulisan artikel ilmiah di Indonesia pada umumnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update 47. World Heal Organ [Internet]. 2021;(July):1–3.
https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/weekly_epidemiological_update_22.pdf
2. Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Sage. 2021;(April):1–50.
3. Klugman KP, Zewdu S, Mahon BE, Dowell SF, Srikantiah P, Laserson KF, dkk. Younger ages at risk of Covid-19 mortality in communities of color. Gates Open Research. 2020.

Laporan Penelitian

Pengaruh Makanan Kaya Gizi (KAYAZI) sebagai Variasi Diet Energi Protein Tinggi terhadap Daya Terima Makanan Pasien Covid-19

The Effect of Makanan Kaya Gizi (KAYAZI Diet) as a Variation of High Protein Energy Diet on Food Acceptance in Patients of Covid-19

Ruliana¹, Nur Anggraeny Putri Basuki¹, Chintya Yulianingrum¹

¹ Instalasi Gizi RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Diterima 11 Januari 2022; direvisi 2 Januari 2022; publikasi 5 Februari 2022

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Ruliana, Instalasi Gizi RSUD Dr.
Saiful Anwar Malang

Email:

rulianasukoco05@gmail.com

ABSTRAK

LATAR BELAKANG: Diet Energi Protein Tinggi (EPT) diberikan sebagai dukungan gizi terapi infeksi, termasuk pada Covid-19. Daya terima diet (sisa makanan dan tingkat kepuasan) yang rendah dapat berdampak buruk bagi penyembuhan pasien, namun dapat diselesaikan dengan modifikasi menu. Variasi menu diet EPT berupa KAYAZI (Makanan Kaya Gizi) menjadi inovasi gizi, termasuk bagi pasien Covid-19.

TUJUAN: Mengetahui pengaruh pemberian KAYAZI sebagai variasi diet EPT terhadap daya terima ditinjau dari sisa makanan dan kepuasan diet PDP Covid-19 di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

METODE: Penelitian *Quasy Experimental*, metode *purposive sampling*. Didapatkan 33 sampel tiap kelompok (diet TKTP standar; diet KAYAZI) sesuai kriteria inklusi-eksklusi. Data sisa makanan dari pengamatan dan pengisian form *visual Comstock*. Data kepuasan diet didapat dari pengisian kuesioner skala *likert* metode *hedonic scale test*. Data diolah menggunakan *software* statistik SPSS ver.16; uji hipotesis nonparametrik *Mann-Whitney test* nilai $p < 0,05$.

HASIL: persentase sisa makanan diet KAYAZI lebih kecil (10,5%) dibanding diet TKTP (25,03%); rerata nilai tingkat kepuasan diet KAYAZI lebih tinggi di semua kategori penilaian dibanding diet TKTP. Dari uji *Mann-Whitney*, nilai $p < 0,05$ pada variabel sisa makanan dan kepuasan diet (parameter: aroma, rasa, warna, bentuk, tempat makan, alat makan). Untuk kepuasan diet pada parameter tekstur dan cara penyajian makanan, didapatkan nilai $p > 0,05$.

KESIMPULAN: Pemberian KAYAZI berpengaruh terhadap daya terima ditinjau dari sisa makanan dan kepuasan diet; kategori citarasa makanan (aroma, rasa), tampilan makanan (bentuk, warna), penyajian makanan (tempat makanan, alat makan). Namun tidak berpengaruh dari segi kepuasan diet untuk parameter tekstur makanan (kategori citarasa makanan) dan cara penyajian diet (kategori penyajian makanan).

Kata Kunci: Covid-19; Diet KAYAZI; Diet Energi Protein Tinggi; Sisa Makanan; Kepuasan Diet.

ABSTRACT

Background: Energy-Protein High (EPH) diet given as nutrition support in infection cases, including Covid-19. Low diet acceptance impact the patient's recovery; but it can be solved by modified the diet menu. KAYAZI (Makanan Kaya Gizi) as innovation of EPH diet menu can be applied too for covid-19's patients.

Objective: Knowing the effect of KAYAZI as EPH diet variation on food acceptability in terms of food waste and dietary satisfaction in PUS at General Hospital Dr. Saiful Anwar Malang.

Method: Quasi-Experimental with *purposive sampling*. Total 33 samples for each

group (standard-TKTP diet; KAYAZI diet) based on inclusion-exclusion criteria. Food waste data obtained from observing and filling in Comstock visual form. Dietary satisfaction data obtained from filling out Likert-scale questionnaire in hedonic-scale test. Data processed by software SPSS ver.16, with hypothesis testing nonparametric Mann-Whitney test (p value <0.05).

Result: percentage of food waste from KAYAZI was smaller (10.5%) than TKTP diet (25.03%); the mean value of KAYAZI satisfaction level was higher in all assessment categories than the TKTP diet. From the Mann-Whitney, p value <0.05 on food waste and dietary satisfaction for parameters: aroma, taste, color, shape, food containers and cutlery. Meanwhile, dietary satisfaction on parameters of texture and way of food presenting, the value of $p > 0.05$.

Conclusion: The provision of KAYAZI as diet variation affects food acceptability in term of food waste and dietary satisfaction for parameters: aroma, taste, color, shape, food containers and cutlery. But it has no effect in food texture parameter and way of food presenting.

Keywords: COVID-19; KAYAZI Diet; Energy-Protein High Diet; Food Waste; Dietary Satisfaction.

PENDAHULUAN

Penyakit Coronavirus 2019 (Covid-19) adalah penyakit baru yang muncul dan telah menjadi sebuah pandemi, yaitu menjadi masalah kesehatan masyarakat global di seluruh dunia. Hingga awal bulan Juli 2020, berdasarkan data terbaru dari Center for Systems Science and Engineering (CSSE) Universitas John Hopkins, sebanyak 188 negara telah terjangkit penyakit ini, dengan total kasus terkonfirmasi lebih dari 10 juta orang. Di Indonesia sendiri, hingga awal Juli 2020 telah tercatat kasus terkonfirmasi positif Coronavirus Disease (Covid-19) 60.695 jiwa, dengan total kematian mencapai 3.036 jiwa (tingkat kematian sebesar 5%)¹. Provinsi Jawa Timur sendiri menempati peringkat pertama jumlah kasus positif maupun kematian terbanyak di Indonesia, yaitu 16.862 jiwa terkonfirmasi positif Covid-19, dan total kematian mencapai 1.261 jiwa per data tanggal 13 Juli 2020.

Berdasarkan Surat Edaran Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Nomor HK.02.02/II/753/2020 Tentang Revisi Ke-3 Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (Covid-19) dan Kepmenkes No. HK.01.07/MENKES/169/2020 tentang

Penetapan Rumah Sakit Rujukan Penanggulangan Penyakit Infeksi Emerging tertentu sebagai salah satu upaya pemerintah menangani pandemi Covid-19; RSUD Dr. Saiful Anwar Malang ditetapkan sebagai salah satu rumah sakit rujukan utama di Provinsi Jawa Timur. Dalam kaitan tersebut, pelayanan Gizi dan Dietetik sebagai bagian integral dari pelayanan rumah sakit harus disiapkan sesuai dengan situasi dan kondisi, sebagai upaya memperbaiki keadaan gizi pasien yang secara khusus berdampak pada pencegahan, perlambatan atau pengelolaan penyakit dan atau kondisi kesehatan.

Pelayanan gizi merupakan salah satu bagian terapi yang penting dalam kasus infeksi seperti pada kondisi Covid-19, karena asupan nutrisi berhubungan dengan perbaikan fungsi imunitas dan status gizi pasien. Nutrisi berperan dalam mendorong respon imunitas alami tubuh, sehingga penting memastikan bahwa pasien menerima asupan makan yang sesuai dengan kebutuhannya.

Tim Gugus Tugas Nasional Covid-19 melalui perwakilan profesi gizi menjelaskan bahwa pasien dalam pengawasan covid-19 yang dirawat di rumah sakit mendapatkan diet khusus, yaitu diet dengan kandungan protein

dan kalori tinggi. Protein yang lebih tinggi daripada kebutuhan orang normal dikarenakan protein berfungsi untuk meningkatkan atau mengoptimalkan imunitas dari tubuh, mengganti jaringan yang rusak, dan menguatkan otot-otot supaya tidak jatuh ke dalam kondisi malnutrisi. Selain protein, kalori yang diberikan juga lebih tinggi daripada kebutuhan normal, disebabkan proses metabolisme tubuh juga meningkat karena adanya proses infeksi, dengan panduan tiap terdapat kenaikan suhu tubuh satu derajat di atas 37 derajat celcius, maka pasien membutuhkan tambahan energi sebesar 13 persen. Untuk pemberian bentuk dan volume makanan bagi pasien disesuaikan dengan kondisi klinisnya, dimana pasien yang sadar penuh diet akan diberikan secara per oral, namun bila tidak sadar atau dalam kondisi kritis akan diberikan rekomendasi diet yang berbeda³.

Penerimaan makanan oleh pasien dapat dilihat dari jumlah sisa makanan di rumah sakit. Faktor-faktor yang mempengaruhi daya terima makanan pasien adalah makanan tambahan diluar diet rumah sakit, citarasa makanan yang kurang enak, tingkat adaptasi terhadap lingkungan rumah sakit yang berbeda dengan lingkungan rumah sehingga

mempengaruhi motivasi untuk makan. Daya terima makanan ini berpengaruh pada status gizi pasien. Rendahnya daya terima makanan pasien akan berdampak buruk bagi status gizi dan kesembuhan pasien. Selain itu daya terima pasien terhadap makanan juga dipengaruhi oleh keadaan fisik/klinis pasien itu sendiri. Sehingga resiko kurang gizi akan muncul secara klinis pada periode rawat inap di rumah sakit berkaitan dengan penyakit yang mendasarinya⁴.

Modifikasi resep atau menu, untuk menghasilkan penampilan makanan yang menarik sehingga dapat meningkatkan selera makan, menjadi salah satu cara untuk meningkatkan citarasa masakan dan diharapkan dapat mengurangi rasa bosan/jenuh, meningkatkan nilai gizi masakan sekaligus meningkatkan daya terima bagi pasien⁵. Dibuatnya variasi menu diet tinggi energi dan protein yang diberi nama KAYAZI (Makanan kaya Gizi) (seperti yang terlihat pada gambar 1) bagi pasien, khususnya pasien Covid-19, menjadi sebuah wujud inovasi dalam pelayanan gizi di rumah sakit, guna mendukung misi rumah sakit yaitu terwujudnya pelayanan kesehatan berstandar internasional dengan mengutamakan keselamatan pasien dan berfokus pada kepuasan pelanggan.



Gambar 1. Tampilan empat varian menu Makanan Kaya Gizi (KAYAZI)
sumber: dokumentasi pribadi

Pemberian diet rumah sakit dengan prinsip kandungan gizi yang tepat, menggunakan bahan-bahan berkualitas dengan memperhatikan kearifan lokal, dan dengan tampilan serta citarasa yang lain dari biasanya diharapkan dapat meningkatkan daya terima asupan bagi pasien, dan meningkatkan kualitas dari asuhan gizi pada pasien rawat inap di rumah sakit.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian makanan kaya gizi (diet KAYAZI) sebagai variasi diet energi protein tinggi terhadap daya terima makanan ditinjau dari sisa makanan dan kepuasan diet pada Pasien Dalam Pengawasan (PDP) Covid-19 di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

METODE

Desain Penelitian

Merupakan jenis penelitian eksperimen dengan rancangan penelitian Quasy Experimental. Populasi adalah seluruh Pasien Dalam Pengawasan (PDP) Covid-19 rawat

inap RSUD Dr Saiful Anwar Malang bulan September - November 2020, dengan perhitungan sampel 30% dari 110 orang (jumlah pasien selama bulan Juli 2020), yaitu 33 sampel. Ada dua kelompok sampel, yaitu kelompok kontrol (diberikan menu standar RS untuk diet energi protein tinggi) dan kelompok perlakuan (diberikan menu Makanan Kaya Gizi (diet KAYAZI)). Teknik pengambilan sampel menggunakan purposive sampling didasarkan pada pemilihan sampel berdasarkan kriteria inklusi (usia >18 tahun; tanpa komorbid; rute diet per oral dengan prinsip diet energi protein tinggi) dan eksklusi (mengalami perubahan rute ataupun prinsip diet selama penelitian).

Prosedur Pengambilan Data

Dimulai dengan mencatat identitas dan pemesanan diet pasien yang masuk dalam kriteria sampel penelitian. Dilanjutkan dengan menyebarkan kuesioner sisa makanan dengan metode visual comstock kepada ahli gizi yang menangani

pasien untuk dilakukan pengisian berdasar hasil pengamatan, dengan skoring : 0 (0%) = tidak ada sisa; 1 (25%) = tersisa $\frac{1}{4}$ porsi; 2 (50%) = tersisa $\frac{1}{2}$ porsi; 3 (75%) = tersisa $\frac{3}{4}$ porsi; 4 (95%) = tersisa hampir mendekati utuh; 5 (100%) = tersisa semua atau utuh. Tahap selanjutnya menyebarkan kuesioner survei kepuasan diet dengan metode hedonic scale test dengan skoring skala likert (1 : sangat tidak suka; 2 : tidak suka; 3 : suka; 4 : sangat suka) kepada setiap pasien yang menjadi sampel penelitian. Kuesioner diisi langsung oleh pasien dan hasil difotokan untuk dikirimkan kepada peneliti, karena keterbatasan akses komunikasi secara langsung. Prosedur ini dilakukan pada kelompok kontrol/kelompok 1 (diet TKTP) dan kelompok

perlakuan/kelompok 2 (diet KAYAZI), dengan masing-masing kelompok terdiri dari 33 sampel.

Prosedur Analisis Data

Setelah seluruh data terkumpul, dilakukan entri data ke dalam software statistik SPSS ver.16 untuk dilanjutkan dengan analisa statistiknya, dengan nilai $p < 0,05$ (tingkat kepercayaan 95%). Uji hipotesis menggunakan uji nonparametrik Mann-Whitney test untuk variabel sisa makanan dan kepuasan diet.

HASIL Sisa Makanan

Dari penelitian didapatkan hasil analisa deskriptif persentase sisa makanan pasien seperti pada tabel 1.

Tabel 1. Distribusi Nilai Min-Max dan Nilai Mean $\pm$ SD Persentase Sisa Makanan untuk Tiap Kelompok Diet

Kelompok	Σ	Min - max	Mean $\pm$ SD
Kelp 1	33	0-60	25,03 $\pm$ 16,56
Kelp 2	33	0-40	10,15 $\pm$ 10,42

Dari tabel 1 diatas, dapat dilihat bahwa nilai rata-rata persentase sisa makanan dari kelompok penerima diet KAYAZI adalah 10,15%. Nilai ini lebih kecil/sedikit daripada kelompok penerima diet TKTP dalam bentuk standar rumah sakit yang mencapai 25,03% untuk rerata sisa makanannya. Persentase sisa makanan paling tinggi dari kedua

kelompok juga terdapat perbedaan, dimana sisa makanan tertinggi pada kelompok penerima diet KAYAZI sebesar 40%, sedangkan pada kelompok penerima diet TKTP standar rumah sakit mencapai 60%.

Untuk hasil analisa statistik pengaruh variasi diet KAYAZI terhadap daya terima makanan dari segi sisa makanan seperti terlihat pada tabel 2 berikut.

Tabel 2. Nilai Pengaruh Variasi Diet Terhadap Daya Terima Makanan Dari Segi Sisa Makanan

Signifikasi	Mann-Whitney Test
p value	$< 0,001$

Dari hasil uji, diperoleh nilai $p = 0,000$. Karena nilai $p < 0,05$ maka dapat dikatakan bahwa ada perbedaan yang signifikan pada sisa

makanan antara kelompok penerima diet TKTP dengan kelompok penerima diet KAYAZI. Hal ini berarti variasi diet dapat mempengaruhi daya terima

makanan responden dilihat dari segi sisa makanannya.

Kepuasan Diet

Variabel kepuasan diet pada penelitian dibagi ke dalam beberapa kategori penilaian, yaitu : (1) citarasa makanan yang terdiri dari aroma, rasa, tekstur; (2) tampilan makanan

yang terdiri dari warna, bentuk; (3) penyajian makanan yang terdiri dari tempat makanan, alat makan yang digunakan, dan cara penyajian makanan. Untuk hasil analisa deskriptif dari setiap kategori penilaian kepuasan diet disajikan dalam tabel 3.

Tabel 3. Distribusi Nilai Minimum – Maksimum Dan Mean $\pm$ SD Kepuasan Diet Kedua Kelompok Responden Di Tiap Kategori Penilaian

Kategori Penilaian	Nilai Minimum - Maksimum		Mean $\pm$ SD	
	Kelompok 1 (n = 33)	Kelompok 2 (n = 33)	Kelompok 1 (n = 33)	Kelompok 2 (n = 33)
Citarasa makanan				
Aroma	1-4	3-4	2,58 $\pm$ 0,708	3,06 $\pm$ 0,242
Rasa	2-3	3-4	2,73 $\pm$ 0,452	3,24 $\pm$ 0,435
Tekstur	2-4	2-4	2,97 $\pm$ 0,637	3,27 $\pm$ 0,626
Penampilan makanan				
Warna	3-4	3-4	3,21 $\pm$ 0,415	3,52 $\pm$ 0,508
Bentuk	2-4	3-4	3,00 $\pm$ 0,500	3,33 $\pm$ 0,479
Penyajian makanan				
Tempat makanan	2-3	3-4	2,91 $\pm$ 0,292	3,21 $\pm$ 0,415
Alat makan	2-3	3-4	2,88 $\pm$ 0,331	3,09 $\pm$ 0,292
Cara penyajian	2-4	3-4	3,09 $\pm$ 0,384	3,30 $\pm$ 0,467

Dari tabel 3, terlihat bahwa rentang nilai minimum-maksimum kepuasan untuk diet KAYAZI lebih baik daripada diet TKTP. Dimana dari seluruh kategori penilaian, hanya parameter tekstur di dalam kategori citarasa makanan, diet KAYAZI mendapatkan nilai minimum 2 (tidak suka). Sedangkan pada diet TKTP, nilai minimum mencapai 1 (sangat tidak suka) pada parameter aroma dalam kategori citarasa makanan.

Pada seluruh kategori penilaian untuk menggambarkan tingkat kepuasan diet responden, diet KAYAZI memiliki nilai mean (rata-rata) yang selalu lebih tinggi daripada diet TKTP dengan menu standar rumah sakit. Hal ini dapat diartikan bahwa diet KAYAZI dapat memberikan kepuasan yang lebih

tinggi bagi responden (lebih disukai oleh responden).

Dan untuk hasil uji statistik kepuasan diet pada setiap kategori penilaian seperti yang tercantum dalam tabel 4 berikut.

Tabel 4. Nilai p Pengaruh Variasi Diet Terhadap Daya Terima Makanan Dari Segi Kepuasan Diet

No	Kategori Penilaian Kepuasan Diet	p Value
1.	Citarasa makanan	
	- Aroma	0,000
	- Rasa	0,000
	- tekstur	0,056
2.	Tampilan makanan	
	- Bentuk	0,011
	- Warna	0,010
3.	Penyajian makanan	
	- Tempat makanan	0,001
	- Alat makan	0,009
	- Cara penyajian	0,051

Dari hasil uji statistik pada tabel 4, diperoleh hasil nilai $p < 0,05$; yang menandakan adanya perbedaan yang signifikan pada kepuasan diet antara kedua kelompok dilihat dari kategori citarasa makanan (aroma, rasa), tampilan makanan (bentuk, warna) serta penyajian makanan (tempat makanan, alat makan). Sedangkan untuk parameter tekstur ($p = 0,056$) di kategori citarasa makanan dan cara penyajian makanan ($p = 0,051$) dalam kategori penyajian makanan, memiliki nilai $p > 0,05$ yang menandakan tidak adanya perbedaan yang signifikan pada tingkat kepuasan diet antara kelompok penerima diet TKTP dengan kelompok penerima diet KAYAZI.

Hal ini menandakan adanya variasi diet energi protein tinggi tidak mempengaruhi daya terima makanan responden dilihat dari kepuasan diet untuk parameter tekstur makanan dan cara penyajian makanannya saja.

PEMBAHASAN

Sisa Makanan

Keberhasilan suatu penyelenggaraan makanan dapat dilihat dari seberapa banyak sisa makanan, dimana sisa makanan yang kurang atau sama dengan 20% menjadi salah satu indikator keberhasilan pelayanan gizi di Indonesia⁶. Dari tabel 1, terlihat rata-rata persentase sisa makanan pada kelompok diet TKTP (kelp 1) lebih tinggi yakni 25,03% dibandingkan dengan kelompok diet KAYAZI (kelp 2) yang hanya 10,15%. Hal ini menunjukkan bahwa diet KAYAZI sebagai salah satu bentuk keberhasilan dari inovasi pelayanan gizi terkait penyediaan diet pasien.

Hasil diatas makin dikuatkan dengan hasil uji statistik, bahwa ada perbedaan yang signifikan pada sisa

makanan antara kelompok penerima diet TKTP dengan kelompok penerima diet KAYAZI. Hal ini berarti variasi diet dapat mempengaruhi daya terima makanan dilihat dari segi sisa makanannya, dibuktikan dengan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$).

Diet KAYAZI yang merupakan menu dalam bentuk makanan sepiringan (one dish meal), menjadikannya lebih dapat dihabiskan oleh pasien karena volume total yang lebih kecil daripada volume menu standar diet rumah sakit, sehingga pada akhirnya juga mampu mengurangi sisa makanan (food waste) di rumah sakit. Penampilan dan citarasa dari KAYAZI yang segar juga membuat pasien tertarik untuk mencobanya.

Kepuasan Diet

Adanya variasi pada diet energi protein tinggi dapat mempengaruhi daya terima makanan dilihat dari segi kepuasan diet untuk parameter: aroma dan rasa makanan (kategori citarasa makanan), bentuk dan warna makanan (kategori tampilan makanan), tempat makanan dan alat makan (kategori penyajian makanan). Di sisi lain, variasi diet tidak mempengaruhi daya terima makanan dilihat dari kepuasan diet untuk parameter tekstur makanan dan cara penyajian makanan.

a) Citarasa Makanan

Penilaian citarasa makanan ditimbulkan dari indra manusia terutama indra penciuman dan pengecapan. Makanan yang memiliki citarasa tinggi adalah makanan yang disajikan dengan menarik, menyebarkan bau sedap dan memberikan rasa lezat sehingga memuaskan bagi yang memakannya⁷. Citarasa makanan meliputi aroma, rasa dan tekstur dari makanan itu

sendiri. Kepuasan responden terhadap citarasa diet KAYAZI dipengaruhi oleh beberapa alasan. Dimulai dari pemilihan dan penggunaan bahan makanan pada diet KAYAZI yang tidak berbau merangsang sehingga tidak menimbulkan mual, dipadukan dengan metode pengolahan yang sesuai dan penyajian dalam suhu dingin atau ruang menjadikan aroma KAYAZI menjadi segar dan enak, sehingga dapat membangkitkan selera makan pasien.

Dari segi rasa, KAYAZI menggunakan kombinasi bahan makanan dan cara mengolah yang lebih menarik sehingga mempengaruhi rasa makanan yang dihasilkan. Rasa enak dan tidak eneg dari KAYAZI menjadikan daya terima pasien lebih baik, dan dipadukan dengan aroma yang segar, pasien dapat menghabiskan makanan yang disediakan tanpa rasa mual. Selain aroma dan rasa, tekstur makanan pada diet KAYAZI yang halus dan mudah dikunyah membuat sistem pencernaan tidak bekerja terlalu berat. Hal ini penting terutama untuk kondisi pasien pasca operasi yang membutuhkan makanan dalam bentuk bertahap. Untuk tekstur makanan yang lunak/mudah kunyah dari KAYAZI masih mirip dengan tekstur diet TKTP standar dalam bentuk makanan lunak, sehingga tidak memberikan perbedaan yang signifikan pada tingkat kepuasannya bagi responden (nilai $p = 0,056$ ($p > 0,05$)), walaupun secara rata-rata nilai tingkat kepuasan diet KAYAZI tetap masih lebih tinggi.

b) Tampilan Makanan

Penampilan makanan adalah penampakan luar makanan yang

terlihat saat makanan disajikan. Penilaian penampilan makanan, selain dilihat dari warnanya, bentuk makanan juga akan mempengaruhi persepsi seseorang pertama kali, guna membangkitkan selera makannya terhadap makanan tersebut. Warna makanan yang menarik, dan bentuk makanan yang serasi akan memberikan daya tarik tersendiri bagi makanan tersebut⁸.

Set menu pada diet TKTP standar memiliki volume terlalu besar sehingga terlihat kurang menarik, sedangkan pada diet KAYAZI terlihat simple karena disajikan hanya dalam 1 cup ukuran sedang sehingga memudahkan untuk dikonsumsi (karena volume makanan terlihat tidak besar/banyak). Diet KAYAZI juga lebih disukai oleh responden karena penggunaan topping buah-buahan dan bahan utama pembuatan menu diet KAYAZI yang lebih bervariasi sehingga menghasilkan variasi warna yang serasi dan menarik (*colorful*).

c) Penyajian Makanan

Penyajian makanan (serving method), merupakan kegiatan penyempurnaan dalam sajian makanan. Penyajian makanan yang baik dapat meningkatkan selera makan seseorang. Makanan akan tampak tidak menarik meskipun tampilan dan citarasa makanan tinggi, bila dalam penyajian makanan tidak dilakukan dengan baik dan akan memberikan kesan tidak berarti⁵. Penyajian KAYAZI dalam wadah/tempat yang sesuai dengan bentuk makanan (cup plastik bening tertutup) menjadikan makanan selalu higienis, terjaga suhunya serta memperlihatkan keindahan warna asli makanan. Alat makan berupa

sendok disposable yang di wrapping juga menjadi nilai tambah kepuasan responden, karena mudah digunakan dan fungsional (sesuai dengan tekstur makanan).

Sementara dari cara menyajikan, walaupun diet KAYAZI tidak memberikan perbedaan tingkat kepuasan yang signifikan (nilai $p = 0,051$ ($p > 0,05$)), namun responden tetap lebih menyukai cara penyajiannya (daripada diet TKTP standar) karena lebih terlihat praktis dan bersih dengan dimasukkan ke dalam kantong plastik (sekali pakai) dan penggunaan toping buah yang sekaligus menjadi garnish atau penghias makanan, serta disajikan ke pasien masih dalam suhu dingin (sesuai dengan karakteristik makanannya).

Keterbatasan Penelitian

Perbedaan tampilan menu (bentuk makanan) diet TKTP standar rumah sakit (set menu lengkap terdiri dari makanan pokok, lauk hewani dan nabati, sayur, buah) dengan menu diet KAYAZI (one dish meal dalam bentuk puding) menjadi keterbatasan dalam penelitian ini. Dimana tampilan makanan yang berbeda, walaupun dengan kandungan gizi yang sama, akan menjadikan penilaian menjadi kurang homogen. Namun dikarenakan peneliti juga bermaksud untuk melihat pola kesukaan pasien terhadap diet rumah sakit, maka variasi penampilan menu juga dibutuhkan sebagai salah satu inovasi dalam pelayanan rumah sakit. Keterbatasan kedua adalah dari gejala klinis responden, dimana gejala covid-19 tidak terbatas hanya kepada batuk dan pilek, namun ada kecenderungan terjadi penurunan kemampuan penciuman maupun merasakan rasa sehingga penilaian

mungkin dilakukan dengan tidak optimal dan mempengaruhi nilai kepuasan secara objektif.

KESIMPULAN

Pemberian Makanan Kaya Gizi (diet KAYAZI) sebagai variasi diet energi protein tinggi berpengaruh terhadap daya terima makanan ditinjau dari sisa makanan dan kepuasan diet untuk kategori citarasa makanan (aroma, rasa), tampilan makanan (bentuk, warna) serta penyajian makanan (tempat makanan, alat makan).

Diet KAYAZI sebagai variasi diet energi protein tinggi tidak berpengaruh terhadap daya terima makanan dari segi kepuasan diet untuk parameter tekstur makanan dalam kategori citarasa makanan dan parameter cara penyajian diet dalam kategori penyajian makanan.

Sisa makanan diet KAYAZI telah mencapai indikator keberhasilan pelayanan gizi, dengan nilai rata-rata dibawah 20% (10,5%), sedangkan diet TKTP standar rumah sakit mencapai 25,03%.

Tingkat kesukaan diet KAYAZI untuk seluruh kategori penilaian kepuasan diet adalah lebih tinggi daripada nilai diet TKTP, karena beberapa keunggulan yang dimiliki oleh diet KAYAZI; diantaranya citarasa yang enak, tampilan makanan yang menarik serta cara penyajian yang higienis dan praktis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Satuan Tugas Penanganan COVID-19 (Satgas COVID-19). 2020. Infografis COVID-19 (10 juli 2020). <https://covid19.go.id/p/berita/infografis-covid-19-10-juli-2020>. Diakses tanggal 10 Juli 2020.
2. Dinas Komunikasi dan Informatika Pemerintah Provinsi Jawa Timur. 2020. Update Data Harian Situasi Jawa Timur

- Tanggal 13 Juli 2020. Twitter @Kominfojatim. Diakses tanggal 13 Juli 2020.
3. Tim Komunikasi Publik Gugus Tugas Nasional. 2020. Ahli Gizi : Pasien COVID-19 Konsumsi Protein dan Energi Lebih Tinggi. Artikel tanggal 07 Mei 2020. <https://covid19.go.id/p/berita/ahli-gizi-pasien-covid-19-konsumsi-protein-dan-energi-lebih-tinggi> diakses tanggal 10 juli 2020.
 4. Uyami, Heni Hendriyani, Wiwik Wijaningsih. 2014. Perbedaan Daya Terima, Sisa Dan Asupan Makanan Pada Pasien Dengan Menu Pilihan Dan Menu Standar Di Rsud Sunan Kalijaga Demak. DOI: <https://doi.org/10.31983/jrg.v2i1.135>
 5. Purnamasari, Nove Andari. 2019. Pengaruh Modifikasi Makanan Pokok Terhadap Daya Terima Balita Di Taman Penitipan Anak (TPA) Cinta Kota Palangka Raya. Skripsi. Politeknik Kesehatan Kemenkes Palangkaraya.
 6. Depkes RI, 2013. Pedoman Pelayanan Gizi Rumah Sakit (PGRS). Departemen Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Bina Kesehatan Masyarakat Direktorat Bina Gizi.
 7. Ronitawati, Putri; Mika Puspita; Khairizka Citra. 2017. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Sisa Makanan Di Rumah Sakit Umum Daerah Koja Jakarta Utara Tahun 2017. Universitas Esa Unggul : Jakarta.
 8. Velita A., Sri. 2016. Pengaruh Penyajian Dan Cita Rasa Makanan terhadap Sisa Makanan Pasien di Rumah Sakit Umum Deli Serdang. Tesis. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara.

Laporan Penelitian

Hubungan Antara Status Kemoterapi, Jumlah Netrofil dengan IgM dan IgG Antimannan pada Pasien Kanker Paru yang Mengalami Kolonisasi *Candida spp*

Correllation of History of Chemotherapy and Absolute Neutrophyl Count to Antimannan IgM IgG in Lung Cancer Patient with Candida spp Colonization

Iin Noor Chozin¹, Muhamad Yusuf Musthafa¹, Ungky Agus Setyawan¹, Sastia Rakhma¹, Teguh Wahyu Sardjono², Noorhamdani AS³

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya - RSUD dr Saiful Anwar Malang

²Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya - RSUD dr Saiful Anwar Malang

³Departemen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya - RSUD dr Saiful Anwar Malang

Diterima 14 Januari 2022; direvisi tanggal 31 Desember 2021; publikasi 5 Februari 2022

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Iin Noor Chozin, Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya - RSUD Dr. Saiful Anwar

Email: sastiarakhma@ub.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Diagnosis *Candida spp* yang menyebabkan kandidiasis pada pasien kanker paru masih sulit. Kondisi ini berhubungan dengan *status immunocompromise* pada pasien. Salah satu biomarker yang dapat membantu diagnosis adalah IgM dan IgG antimannan. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis hubungan antara status kemoterapi, jumlah neutrophil absolut dengan IgM dan IgG antimannan.

Metode: Design penelitian *correlative analytic cross-sectional* mengikutsertakan 37 pasien di ruang rawat inap RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Kriteria inklusi meliputi pasien berusia >18 tahun dengan kanker paru yang tegak secara patologi anatomi kanker paru bukan sel kecil maupun kanker paru sel kecil, kultur sputumnya tumbuh *Candida spp* dengan atau tanpa spesies jamur ataupun koloni bakteri. Kriteria eksklusi penelitian ini meliputi pasien kanker paru dengan infeksi HIV dan penyakit autoimun. Dari 37 pasien ada yang sudah menerima kemoterapi dan belum kemoterapi. Dilakukan pemeriksaan jumlah netrofil absolut dan antibodi antimannan IgM dan IgG. Data status kemoterapi, jumlah netrofil absolut dianalisis hubungannya dengan antibodi IgM dan IgG antimannan.

Hasil: Hasil penelitian ini menunjukkan tidak ada korelasi antara status kemoterapi dengan kepositifan IgM antimannan ($p=0.585$; $r=0.089$) maupun IgG antimannan ($p=0.124$; $r=0.245$). Terdapat hubungan yang signifikan dengan arah positif dengan kekuatan cukup antara jumlah neutrophil absolut dengan antibodi IgM antimannan ($p=0.042$; $r=0.362$), namun tidak terdapat hubungan antara jumlah neutrophil absolut dengan antibodi IgG antimannan ($p=0.094$; $r=0.277$).

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan antara status kemoterapi dengan IgM antimannan maupun IgG antimannan. Terdapat hubungan signifikan dengan kekuatan cukup, arah positif antara IgM antimannan dengan jumlah netrofil absolut, tetapi tidak ada hubungannya dengan IgG antimannan.

Kata Kunci: IgM antimannan; IgG antimannan ; kandidiasis; kanker paru.

ABSTRACT



Background: The diagnosis *Candidiasis spp* in patients with lung Cancer is difficult. It is related to immunocompromised status. Antimannan IgM and IgG biomarkers are used to diagnose candidiasis. The aim of this study is to determine the correlation between chemotherapy status, absolute neutrophil count to antimannan IgM and IgG.

Methods: The study design was a cross-sectional correlative analytic which included 37 patients in inpatient ward of Dr. Saiful Anwar Hospital Malang. The inclusion criteria patients aged >18 years with lung cancer who had established anatomical pathology, both non-small cell lung cancer and small cell lung cancer, and on sputum culture examination *Candida spp* grew with or without the growth of colonies of fungal species nor bacterial colonies. Exclusion criteria included lung cancer patients with HIV infection and autoimmune disease. Of the 37 patients who had received chemotherapy and had not received chemotherapy. The absolute neutrophil count and IgM and IgG antimannan were examined. Data chemotherapy status, absolute neutrophil count were analyzed in relation to IgM and IgG antimannan antibodies.

Results: This study showed that there were not correlation between chemotherapy status with antimannan IgM ($p=0.585$; $r=0.089$) nor IgG ($p=0.124$; $r=0.245$). However, there was a positive, moderate correlation between absolute neutrophil count and antimannan IgM ($p=0.042$; $r=0.362$), but there is no correlation between absolute neutrophil count and antimannan IgG ($p=0.094$; $r=0.277$).

Conclusion: There is positive moderate correlation between IgM antimannan with absolute neutrophil count but no correlation with IgG antimannan. There is no correlation between IgM and IgG antimannan with chemotherapy status.

Keywords: Antimannan antibodies; candidiasis; lung cancer.

PENDAHULUAN

Kandidiasis adalah infeksi fungi yang disebabkan oleh yeast, yang disebut *Candida*. *Candida spp* dapat bersifat komensal pada permukaan mukosa manusia. Beberapa spesies dapat menginfeksi manusia dan yang tersering adalah *Candida albican*.¹

Candida spp dapat hidup sebagai komensal di saluran napas. Pada perkembangannya menimbulkan kolonisasi yang berpotensi menyebabkan infeksi pada kondisi tertentu. Kolonisasi jamur adalah terdapatnya jamur pada organ yang pada keadaan normal tidak steril, misalnya saluran napas bawah dan saluran cerna. Kolonisasi *Candida spp* pada pasien keganasan atau pasien ICU berperan penting dalam timbulnya Kandidiasis invasif.^{2,3} Kandidiasis invasif merupakan salah satu penyebab pneumonia yang didapat di rumah sakit pada pasien kanker paru yang

menerima kemoterapi. Spektrum Kandidiasis invasif dapat mulai dari gejala yang minimal sampai gejala sepsis berat, hal tersebut berhubungan dengan peningkatan mortalitas sampai 70%.^{4,5}

Netrofil telah dikenal luas pada patofisiologi penyakit autoimun dan infeksi. Terdapat beberapa bukti bahwa netrofil mempunyai peran penting pada progresivitas dari kanker, melalui mekanisme interaksi antara sel kanker dan beberapa sel imun di dalam darah dan tumor microenvironment (TME). Banyak penelitian menunjukkan bahwa neutrofil menjadi faktor penting pada progresifitas kanker melalui fungsi promosi tumor (tumor promoting function) yaitu proliferasi, agresivitas dan penyebaran.^{4,6} Kemoterapi sitotoksik diprediksi dapat menekan sistem hematopoietik, yang dapat mengganggu mekanisme proteksi individu. Neutropenia merupakan salah

satu efek samping dari toksisitas kemoterapi yang diberikan pada pasien kanker paru, bahkan seringkali terjadi pada dosis kemoterapi yang dapat ditoleransi.⁷

Walaupun telah tersedia imunoterapi namun sampai saat ini kemoterapi masih menjadi pilihan utama pada penyakit kanker, termasuk kanker paru. Efek samping yang tidak diharapkan akibat kemoterapi selain terjadinya neutropenia adalah perubahan pada jumlah total, naive memory dan Class switching dari limfosit B.⁸ Sementara telah dipahami bahwa limfosit B dapat berdiferensiasi menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi.

Kandidiasis invasif merupakan salah satu infeksi jamur tersering yang menyebar secara hematogen. Sampai saat ini menegaskan diagnosis Kandidiasis invasif dengan kultur darah, masih merupakan suatu tantangan, karena waktunya lama dan sensitifitas dan spesifisitasnya cukup rendah. Sensitifitas tersebut semakin menurun pada pasien yang mengalami neutropenia dan sudah menerima obat antifungal. Diagnosis dari kandidiasis invasif menjadi tantangan tersendiri karena tidak adanya tanda dan gejala klinis yang khas. Diagnosis lebih dini dari Kandidiasis invasif menjadi sesuatu hal yang penting dalam menentukan manajemen dan tatalaksana pasien lebih awal guna menurunkan angka mortalitas dan mortalitas. *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Disease (ESCMID)* merekomendasikan dalam praktek klinis untuk melakukan pemeriksaan biomarker beta-D-glucan, mannan dan anti mannan (rekomendasi dengan evidence level II).⁹ Namun

belum ada publikasi terkait hasil pemeriksaan biomarker tersebut pada pasien kanker paru dengan kolonisasi *Candida spp* di saluran pernapasan atas.

Dari uraian diatas, maka dirumuskan tujuan penelitian ini untuk mengetahui performa IgM dan IgG antimannan pada pasien kanker dengan kolonisasi *Candida sp* pada saluran pernapasan atas dan hubungan antara status kemoterapi dan jumlah netrofil absolut dengan IgM dan IgG antimannan pada pasien kanker paru dengan kolonisasi *Candida spp* pada saluran pernapasan atas.

METODE

Desain penelitian ini cross sectional, sumber data didapatkan secara consecutive sampling dari pasien kanker paru di ruang rawat inap RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Kriteria inklusi penelitian meliputi pasien rawat inap berusia >18 tahun dengan penyakit dasar kanker paru yang sudah tegak secara patologi anatomi baik kanker paru bukan sel kecil maupun kanker paru sel kecil, dan pada pemeriksaan kultur dahaknya tumbuh *Candida spp* dengan atau tanpa pertumbuhan koloni spesies jamur yang lainnya maupun dengan atau tanpa pertumbuhan koloni bakteri. Kriteria eksklusi penelitian ini meliputi pasien kanker paru dengan infeksi HIV dan penyakit autoimun. Besar sampel yang digunakan pada penelitian ini sebanyak 37 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Tidak dilakukan pembagian kelompok pasien berdasarkan klinis beratnya gejala pada pasien dan juga stadium kanker paru. Peneliti juga tidak mengelompokkan jumlah seri kemoterapinya.

Pemeriksaan darah rutin dan kultur sputum dilakukan sesuai dengan standar operasional yang berlaku di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Sedangkan pemeriksaan IgM antimannan dan IgG antimannan dilakukan di laboratorium Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang menggunakan Human Candida albicans ELISA kit merk BT-Lab. Analisis data menggunakan analitik korelatif antara status kemoterapi dan Absolute Neutrophil Count) dengan IgM dan IgG antimannan. Kadar IgM dan IgG antimannan diinterpretasikan secara kualitatif berdasarkan nilai cut off, dinyatakan positif apabila pada pembacaan Optical density (OD) > 1, pada pembacaan Panjang gelombang antara 620 nm - 690 nm. Dinyatakan negatif apabila OD < 1. Uji statistik menggunakan koefisien kontingensi dimana nilai $p < 0,05$ dengan 95% CI. Penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan etik dari komite etik penelitian kesehatan RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dengan nomer 400/205/K.3/302/2020.

HASIL

Hasil penelitian pada tabel 1 menunjukkan subjek penelitian laki-laki (73%) lebih banyak dibandingkan perempuan (27%), dengan rentang usia pertengahan (46-59 tahun) memiliki jumlah paling banyak sebanyak 16 orang (43,2%). Berdasarkan gambaran histopatologi dari sampel kanker paru paling banyak adalah kelompok kanker paru bukan sel kecil dibandingkan kanker paru sel kecil.

Tabel 1. Karakteristik Data Penelitian

No	Karakteristik	n (%)
1	Jenis Kelamin	
	Laki-laki	27 (73)
	Perempuan	10 (27)
2	Umur	
	18-45 tahun	6 (16,2)
	46-59 tahun	16 (43,2)
	60-74 tahun	11 (29,7)
	75-90 tahun	4 (10,8)
3	Histopatologi	
	<i>adenocarcinoma</i>	24 (64,9)
	<i>squamous carcinoma</i>	6 (16,2)
	<i>adenosquamous carcinoma</i>	3 (8,1)
	<i>small cell carcinoma</i>	3 (8,1)
	<i>undifferentiated cell</i>	1 (2,7)
4	Status Kemoterapi	
	Kemoterapi (+)	18 (48,5)
	Kemoterapi (-)	19 (51,4)
5	Anti mannan IgM	
	Positif (+)	5 (13,5)
	Negatif (-)	32 (86,5)
6	Anti mannan IgG	
	Positif (+)	22 (59,5)
	Negatif (-)	15 (40,5)

Pada kelompok kanker paru bukan sel kecil yang paling banyak adalah adenocarcinoma bronchogenic sejumlah 24 orang (64,9%), sedangkan berdasarkan status kemoterapi, dari 37 sampel penelitian sebanyak 19 orang diantaranya belum menjalani kemoterapi (51,4%) dan 18 orang (48,6%) sudah menjalani kemoterapi. Persentase anti mannan IgM negatif (86,5%) lebih banyak dibandingkan yang positif (13,5%), sedangkan anti mannan IgG yang positif (59,5%) lebih banyak dibandingkan yang negatif (40,5%).

Pada tabel 2 dan 3 menunjukkan hasil analisis korelasi antara status kemoterapi dan Absolute Neutrophil count (ANC) terhadap IgM dan IgG antimannan pada pasien kanker paru dengan hasil kultur sputum *Candida* spp. Hasil penelitian ini menunjukkan tidak ada korelasi antara status kemoterapi dengan kadar IgM maupun IgG antimannan secara kualitatif. Terdapat hubungan yang

signifikan dengan arah positif dengan kekuatan cukup antara jumlah neutrophil absolut dengan IgM antimannan ($p=0,042$; $r=0,362$), namun

tidak terdapat hubungan antara jumlah neutrophil absolut dengan IgG antimannan ($p=0,094$; $r=0,277$).

Tabel 2. Uji Koefisien Kontingensi ANC (Absolute Neutrophyl Count), Status Kemoterapi dengan IgM Antimannan

Variabel	IgM n (%)		r	p
	+	-		
ANC	1500-8000	1(4,5)	0,362	0,042
	>8000	4(33,4)		
Kemo	-	3(60)	0,089	0,585
	+	2(40)		

Tabel 3. Uji Koefisien Kontingensi ANC (Absolute Neutrophyl Count), Status Kemoterapi dengan IgG Antimannan

Variabel	IgG n (%)		r	p
	+	-		
ANC	1500-8000	12(54,5)	0,277	0,094
	>8000	10(83,8)		
Kemo	-	13(59,1)	0,245	0,124
	+	9(40,9)		

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan kejadian kanker paru didominasi oleh laki-laki. Pada beberapa penelitian terkait jenis kelamin menunjukkan hasil yang tidak selalu konsisten terhadap angka kejadian kanker paru. European Union melaporkan bahwa insiden dan mortality kanker paru terkait erat dengan merokok. Pada beberapa tahun terakhir data menunjukkan angka kejadian dan mortalitas kanker paru menurun pada laki-laki dan plateau pada wanita yang tercermin pada riwayat merokok. Perbedaan jenis kelamin membawa konsekuensi perbedaan pada biologi, fisiologi, hormon dan genetik. Hal tersebut membutuhkan penelitian lebih lanjut terkait dengan hubungan jenis kelamin dengan angka kejadian dan mortalitas.¹⁰

Proporsi kejadian kanker paru terbesar pada penelitian ini adalah usia 46 – 59 tahun (43,2%), kemudian diikuti usia 60 – 74 tahun (29,7%). Walaupun jarang tetapi terdapat juga kejadian kanker paru pada usia kurang dari 45 tahun (16,2%). Pada dekade terakhir kejadian kanker paru semakin meningkat tetapi pada populasi yang lebih muda. Walaupun kejadiannya kurang dari pada usia kurang dari 45 tahun, tetapi proporsi kanker paru pada usia muda tidak bisa diabaikan. Kanker paru predominan terjadi pada populasi relatif berusia tua. Beberapa organisasi internasional menyarankan dilakukan screening lebih awal sehingga dapat ditemukan pada stadium lebih dini, sehingga prognosa menjadi lebih baik, yaitu pada usia 55 – 74% pada di USA dan usia 50-74 tahun di China.¹¹

Kanker paru bukan sel kecil merupakan kelompok yang paling banyak (91,9%) dibandingkan dengan kanker paru sel kecil (8,1%). Dan penelitian ini lebih lanjut menunjukkan bahwa adenocarcinoma adalah jenis yang terbanyak diantara kelompok kanker paru bukan sel kecil (64,9%). Berdasarkan laporan WHO tahun 2015 menunjukkan bahwa 85% adalah kanker paru bukan sel kecil dan 15% kanker paru sel kecil. Lebih lanjut adenocarcinoma dibagi menjadi adenocarcinoma in situ (AIS), minimally invasive adenocarcinoma (MIA) dan invasive adenocarcinoma. Bila dilakukan reseksi total pada AIS dan MIA, maka free survival rate nya 100%.

Hasil penelitian menunjukkan persentase IgM antimannan yang hasilnya negatif (86,5%) lebih banyak dibandingkan yang positif (13,5%) sementara IgG antimannan yang positif hampir sama dengan yang negatif, berturut – turut (59,5%) dan (40,5%). Hasil yang berbeda dari meta analisis yang dilaporkan oleh Miklska M dkk. menyatakan bahwa pada Kandidiasis invasif sensitifitas dan spesifisitas antimannan adalah 59% dan 86%. Sementara apabila dikombinasi dua pemeriksaan mannan dan antimannan sensitifitas dan spesifisitasnya meningkat menjadi 83% dan 86%.⁹

Hasil analisis status kemoterapi dengan antimannan baik IgM maupun IgG tidak dapat diinterpretasikan karena Candida spp pada penelitian ini merupakan kolonisasi bukan Kandidiasis invasif. Semua pasien kanker terdapat kolonisasi Candida spp saluran pernapasan atas. Perlu pemeriksaan lebih lanjut seperti Candida Colonization Index sebagai deteksi

dini Kandidiasis invasif sehingga tidak terjadi keterlambatan terapi antifungal.

Risiko infeksi pada pasien kanker tergantung pada (1) integritas mekanisme pertahanan host (2) intensitas paparan terhadap mikroorganisme. Kerusakan barier anatomis sering terjadi karena kemoterapi atau imunosupresi akibat pemberian kemoterapi mengakibatkan defek sistem imun.⁵

Pasien kanker mempunyai potensi resiko mengalami Kandidiasis invasif baik kanker hematologi maupun kanker solid seperti kanker paru. Kandidiasis invasif dapat ditegakkan dengan pemeriksaan kultur darah, tetapi sensitifitasnya rendah (38-50%) dan membutuhkan waktu yang cukup lama. Kesulitan dalam menentukan diagnosa Kandidiasis invasif menyebabkan keterlambatan pengobatan anti fungal. Sementara dari penelitian dilaporkan bahwa keterlambatan 12 jam pemberian antifungal pada Kandidiasis invasif meningkatkan mortalitas tiga kali lipat.¹²

Sampai saat ini terapi pilihan untuk tumor solid, termasuk kanker paru adalah kemoterapi berbasis platinum dan radioterapi. Waidhauser dkk menunjukkan efek pemberian kemoterapi berbasis platinum menyebabkan penurunan jumlah limfosit B, sebaliknya tidak terjadi pada pasien yang tidak menerima platinum.⁸ Tidak dibahas lebih lanjut bagaimana pengaruhnya pada kadar antibodi yang dihasilkan oleh limfosit B, setelah menjadi plasma sel.

Pada penelitian ini menunjukkan hasil terdapat hubungan yang signifikan dengan arah positif dengan kekuatan cukup

antara jumlah neutrofil absolut dengan IgM antimannan ($p=0,042$; $r=0,362$), namun tidak terdapat hubungan antara jumlah neutrophil absolut dengan IgG antimannan ($p=0,094$; $r=0,277$). Namun nilai ANC pada pasien yang diuji di atas 1.500 sel/mm^3 , hal ini bermakna tidak ada pasien yang mengalami neutropenia.

Neutrofil merupakan sel imun alamiah yang mempunyai peran penting pada proses fagositosis pada infeksi jamur. Neutropenia didefinisikan apabila jumlah neutrofil absolut $<500 \text{ sel/mm}^3$ yang dapat disebabkan sekunder oleh beberapa obat salah satunya kemoterapi. Patofisiologi terjadinya neutropenia oleh karena reaksi idiosinkrasi akibat *immune mediated reaction* atau juga karena kerusakan *myeloid cell line* secara langsung akibat kemoterapi. Penurunan neutrofil pada umumnya terjadi pada titik nadir pada hari ke 10-14 setelah pemberian kemoterapi dan kembali meningkat setelah tiga atau empat minggu setelah kemoterapi.^{13,14,15} Pada penelitian ini tidak didapatkan pasien yang mengalami neutropenia karena pasien yang diambil sebagai sampel adalah pasien yang baru menjalani rawat inap.

KETERBATASAN PENELITIAN

Keterbatasan penelitian ini diantaranya adalah tidak menyertakan data klinis pasien, gambaran radiologi paru, stadium kanker paru serta tidak menganalisis lebih lanjut seri kemoterapi dan tidak mengelompokkan antara kolonisasi kandida dan juga kandidosis sistemik.

KESIMPULAN

Kesimpulan yang bisa diambil dari penelitian ini adalah tidak terdapat hubungan antara status kemoterapi dengan IgM antimannan maupun IgG antimannan, karena pada penelitian ini merupakan kolonisasi bukan Kandidiasis invasif. Terdapat hubungan signifikan dengan kekuatan cukup, arah positif antara IgM antimannan dengan jumlah neutrofil absolut, tetapi tidak ada hubungannya dengan IgG antimannan.

SARAN

Melakukan pemeriksaan antimannan dikombinasikan dengan antibodi antimannan untuk meningkatkan nilai diagnostik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami tujukan kepada Ketua tim Etik RSUD dr Saiful Anwar Malang yang telah memberikan kelaikan etik untuk penelitian ini dan kepada Bapak Direktur RSUD dr Saiful Anwar Malang serta Ka IRNA I yang telah memberikan ijin untuk penelitian ini dapat dilaksanakan di area IRNA I

DAFTAR PUSTAKA

1. CDC. Candidiasis [Internet]. CDC. 2020 [cited 2021 Dec 14]. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/index.html>
2. Laroumagne S, Lepage B, Hermant C, et al. Bronchial colonisation in patients with lung cancer: a prospective study. *Eur Respir J*. 2013;42(1):220-229. doi:10.1183/09031936.00062212
3. Marchetti O, Lamothe F, Mikulska M, et al. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*.

- 2012;47(6):846-854.
doi:10.1038/bmt.2011.178
4. Oizumi K. Respiratory infectious complications in patients with lung cancer. *Japanese J Thorac Dis*. 1989;27(3):286-8.
5. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, et al. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018;4(May):1-20. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>
6. Lecot P, Sarabi M, Pereira AM, et al. Neutrophil Heterogeneity in Cancer: From Biology to Therapies. *Front Immunol*. 2019;10:2155. Published 2019 Sep 20. doi:10.3389/fimmu.2019.02155
7. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management [published correction appears in *Cancer*. 2004 May 1;100(9):1993-4]. *Cancer*. 2004;100(2):228-237. doi:10.1002/cncr.11882.
8. Waidhauser J, Schuh A, Trepel M, et al. Chemotherapy markedly reduces B cells but not T cells and NK cells in patients with cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2020;69(1):147-157. doi:10.1007/s00262-019-02449-y
9. Mikulska M, Calandra T. PD. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis. *Crit care* [Internet]. 2010;14:5. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70805260%0Ahttp://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2012.02204.x%0Ahttp://sfx.lib.ary.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=09337407&id=doi:10.1111%2Fj.1439-0507.2012.02204.x&atitle=The+use+of>
10. Mederos N, Friedlaender A, Peters S, et al. Gender-specific aspects of epidemiology, molecular genetics and outcome: lung cancer. *ESMO Open*. 2020;5(Suppl 4):e000796. doi:10.1136/esmoopen-2020-000796
11. Shi J, Li D, Liang D, et al. Epidemiology and prognosis in young lung cancer patients aged under 45 years old in northern China. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86203-4>
12. Li D, Xia R, Zhang Q, et al. Evaluation of candidemia in epidemiology and risk factors among cancer patients in a cancer center of China: an 8-year case-control study. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):536. Published 2017 Aug 3. doi:10.1186/s12879-017-2636-x
13. Ayuk AC, Ekop E, Ozoya O, et al. Prevalence and predictors of pulmonary fungal infections in patients with acute leukemia and aggressive lymphomas: Implications for cancer care in developing countries. *J Pan African Thorac Soc*. 2021;2(3):154-60.
14. Poeran. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2017;176(12):139-48.
15. Moore DC. Drug-Induced Neutropenia: A Focus on Rituximab-Induced Late-Onset Neutropenia. *P T*. 2016;41(12):765-768.

Tinjauan Pustaka

Potensi *Physalis Angulata* (Ciplukan) sebagai Manajemen Kelainan pada Kulit

Potential of Physalis Angulata (Ciplukan) as Management of Skin Disorders

Wuriandaru Kurniasih¹, Anggun Putri Yuniaswan¹

¹Departemen/SMF Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

Diterima 12 Agustus 2021; direvisi 28 Juli 2021; publikasi 5 Februari 2022

INFORMASI ARTIKEL

ABSTRAK

Penulis Koresponding:
Wuriandaru Kurniasih,
Departemen Dermatology
dan Venerology, Fakultas
Kedokteran, Universitas
Brawijaya Malang.
Email:
wuriandaru@gmail.com

Physalis angulata adalah tanaman family Solanaceae yang telah lama digunakan sebagai obat tradisional dan telah dimanfaatkan untuk menyembuhkan berbagai macam penyakit di berbagai negara, termasuk Indonesia. Berbagai fitokimia yang dapat diisolasi dari *P. angulata* seperti karbohidrat, lipid, mineral dan vitamin serta metabolit sekunder yakni *physalin*, *withangulatin*, *Saponin*, *tannin* dan *flavonoid*, dipercaya memiliki aktivitas farmakologis seperti antiinflamasi, imunomodulasi, antiproliferasi, antioksidan, antibakteri dan sebagainya. *Physalis angulata* juga digunakan sebagai obat herbal untuk berbagai macam kelainan kulit, seperti obat luka atau bisul maupun peradangan pada kulit. Saat ini penelitian *P. angulata* untuk kelainan pada kulit tengah banyak dikembangkan seperti sebagai *adjuvant* terapi Scleroderma, akselerasi penyembuhan luka dan dermatitis kontak iritan. Mengingat aktivitas farmakologi tanaman ini sangat luas, tanaman ini sangat berpotensi sebagai modalitas terapi untuk berbagai macam penyakit kulit lain. Selain untuk meneliti manfaat yang dikandung, diperlukan juga penelitian mengenai keamanan dan untuk menentukan bahan aktif yang bermanfaat untuk setiap kelainan pada kulit.

Kata Kunci: *Physalis angulata*; Ciplukan; Kulit

ABSTRACT

Physalis angulata is a plant from the Solanaceae family that has been used as a traditional treatment for various diseases in various countries including Indonesia. Various phytochemicals have been isolated from *Physalis angulata* which contain carbohydrates, fats, minerals and vitamins and secondary metabolites, namely *physalin*, *withangulatin*, *Saponins*, *tannins*, *flavonoids* and others. This plant has various pharmacological activities such as anti-inflammatory, immunomodulating, antiproliferation, antioxidant, antibacterial, and others that support extracts of leaves, fruit, stems, and roots with different phytochemicals. Since time immemorial *Physalis angulata* is also a traditional medicine for a variety of skin disorders, such as wounds, ulcer and inflammation. Currently, research on *P. angulata* for skin disorders has been developed such as *adjuvant* therapy for scleroderma, accelerated wound healing and irritant contact dermatitis. Given the vast pharmacological activity of *Physalis angulata*, this plant is highly considered a therapeutic modality for a variety of skin diseases. For this reason, research on safety and types of extracts is still needed to determine the active ingredients that are useful for each disease.

Keywords: *Physalis angulata*; Ciplukan; Skin

PENDAHULUAN

Sejak zaman dahulu tanaman telah digunakan sebagai obat-obatan tradisional untuk berbagai macam penyakit manusia maupun hewan. Berkurangnya efektifitas sediaan sintesis dengan berbagai alasan menyebabkan meningkatnya minat dalam penelitian efek terapeutik dari tanaman.¹ Menurut World Health Organization (WHO), 70-80% populasi dunia menggunakan komponen tanaman untuk pengobatan berbagai masalah kesehatan.² *Physalis angulata* adalah tanaman dari keluarga Solanaceae yang mencakup 120 spesies, tersebar luas di seluruh wilayah tropis dan subtropis di dunia.¹ Tanaman ini digunakan sebagai obat herbal di dunia karena memiliki potensi terapeutik yang sangat besar dalam menyembuhkan berbagai penyakit.^{1,3}

Physalis angulata merupakan sumber yang kaya senyawa bioaktif seperti flavonoid, withangulatin A, physalins dan lain lain yang memiliki manfaat bagi kesehatan. Saat ini telah banyak penelitian yang melaporkan bahwa ekstrak *P. angulata* menunjukkan aktivitas antiinflamasi, antioksidan, antikanker dan antibakteri yang signifikan.^{1,2,4}

Penelitian dalam bidang dermatologi sudah mulai dikembangkan dalam berbagai penyakit misalnya sebagai akselerasi penyembuhan luka, scleroderma dan dermatitis. Pereda dkk. melaporkan dalam penelitiannya bahwa *P. angulata* memiliki efek antiinflamasi yang mirip dengan hidrokortison tetapi tidak menghasilkan efek samping seperti atrofi, *P. angulata* justru meningkatkan proses

perbaikan dan remodeling kulit yang baik untuk penyembuhan luka. Pemberian ekstrak *P. angulata* ini juga telah diberikan secara oral sebagai adjuvan terapi pada scleroderma dan tengah dikembangkan dalam bentuk topikal yang telah diuji coba pada tikus untuk akselerasi penyembuhan luka dan dermatitis. Dengan demikian, *P. angulata* diharapkan dapat memberikan manfaat untuk berbagai kelainan kulit baik yang mengenai pasien dewasa maupun anak-anak.

Pada tinjauan pustaka ini akan diulas mengenai bahan aktif, manfaat dan penelitian pada *P. angulata*, sehingga dapat menambah wawasan dan menjadi acuan penelitian selanjutnya mengenai manajemen terapi pada kelainan kulit pada *P. angulata*.

TINJAUAN PUSTAKA

Physalis termasuk dalam famili tumbuhan Solanaceae atau nightshade (terong-terongan).³ Sinonim dari *P. angulata* adalah Ciplukan, Cecendet, Yor-yoran, Leletokan.⁵ Nama lain di luar Indonesia antara lain *Morel berry*, *Chinese lantern*, *Cut leaf ground cherry*, *Ground cherry*, *Bolsa mullaca* dan *Cape gooseberry*.³

Tanaman ciplukan mempunyai sistematika sebagai berikut:⁵

Superdivisi	: <i>Spermatophyta</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Subkelas	: <i>Asteridae</i>
Ordo	: <i>Solanales</i>
Famili	: <i>Solanaceae</i>
Genus	: <i>Physalis</i>
Spesies	: <i>Physalis angulata</i> L.

Secara umum, distribusi *P.*

angulata sangat luas, merupakan tanaman tropis maupun sub-tropis. Tumbuh paling baik di tanah yang lembab dan subur, pada tempat terbuka yang disinari matahari serta dapat tumbuh liar di kebun, ladang, sawah, tepi jalan, tepi hutan dan disela-sela tanaman pokok.¹ *Physalis angulata* tumbuh bercabang hingga mencapai tinggi 1m. Daunnya berbentuk oval, berwarna hijau tua dengan tepi bergerigi. Bunganya memiliki 5 sisi, berwarna krem hingga kuning pucat. Buahnya berdiameter 1,5-2 cm dikelilingi kelopak yang berbentuk seperti balon.^{1,3}

Daun *P. angulata* di Indonesia digunakan sebagai obat cacing dan demam. Buahnya digunakan sebagai diuretik, pencakar, epilepsi, disuria, penyakit kuning, gusi berdarah, gangguan kemih dan asam urat. Daun *P. angulata* yang dipanaskan dengan minyak juga digunakan untuk mengobati luka borok, rebusannya digunakan untuk gonore. *Physalis angulata* juga digunakan dalam pengobatan kuno untuk mengobati penyakit menular seksual, gangguan pencernaan, diabetes dan kusta.⁶

Kandungan Fitokimia pada *P. angulata*

Berbagai fitokimia telah dapat diisolasi dari *P. angulata*, diantaranya *flavonoid* (daun dan tunas), *physalin* (daun dan buah), *withangulatin* (daun dan buah), *Saponin* (tunas), asam palmitat dan stearate (biji), alkaloid (akar), asam chlorogenik (batang dan daun), tannin (buah), kriptoxantin (buah), vitamin C dan gula (buah).^{1,3} Zat lain yang dapat ditemukan Vitamin A, Tiamin (vitamin B1), Riboflavin (Vitamin B2), Niacin

(Vitamin B3), Kalsium, Besi dan Fosfor dalam buah.⁷ Selain physalins, buah *P. angulata* mengandung fitosterol lain seperti β -sitosterol, stigmasterol, dan campesterol yang secara kimiawi mirip dengan glukokortikoid dan berpotensi sebagai antiinflamasi.⁶ Berikut ini akan dibahas beberapa komponen utama dari *P. angulata*:

Physalin

Physalins adalah merupakan steroid aktif utama pada *P. angulata*, yang secara biogenetik disebut *16,24-cyclo-13,14-secosteroid* dan masih digolongkan sebagai withanolides dengan skeleton yang dimodifikasi. Aktifitas utamanya berupa antiinflamasi tetapi steroid ini juga menunjukkan aktivitas seperti antikanker, antimalaria, antileukemia, antipiretik, dan antioksidan. Dari bagian batang dan daun *P. angulata* dapat isolasi physalins B, D, E, F, G, H, I dan K. Dua physalins baru juga dilaporkan yakni physalins U, V dan W.⁶

Withanolides

Withanolides adalah steroid yang terbentuk secara alami yang dibangun di atas ergostane skeleton, di mana C-22 dan C-26 teroksidasi untuk membentuk cincin δ -laktone. Aktivitas yang dilaporkan untuk zat aktif ini adalah sebagai antikanker, antikonvulsif, immunosupresif, dan antioksidan. Jenis withanolides antara lain Withangulatin A, B dan I yang ditemukan di seluruh bagian tanaman, Physagulin A, B, C dan D yang ditemukan pada daun dan batang, Physagulin H, I, J, pada batang, daun dan buah. Sedangkan

physalonide A pada seluruh tanaman.⁸

Flavonoid

Flavonoid merupakan metabolit sekunder dari polifenol, ditemukan secara luas pada tanaman dan memiliki berbagai efek bioaktif termasuk anti virus, anti-inflamasi, kardioprotektif, anti-diabetes, anti kanker, anti penuaan, antioksidan dan lain-lain.^{8,9,10} Senyawa flavonoid adalah senyawa polifenol yang mempunyai 15 atom karbon yang tersusun dalam konfigurasi C6-C3-C6, artinya kerangka karbonnya terdiri atas dua gugus C6 (cincin benzena tersubstitusi) disambungkan oleh rantai alifatik tiga karbon.¹¹

Senyawa flavonoid yang dapat diisolasi dari *P. angulata* L adalah Quersetin 3-O-rutinosida (rutin), Luteolin-7-O-b-d-glucopy-ranoside dan Myricetin 3-O-neohesperidoside.¹² *Physalis angulata* yang diekstraksi dengan diklorometana dan 70% methanol pada bagian daun ditemukan empat jenis flavonoid dengan struktur kimia quersetin, quersetin 3-O-metil eter, isoquercetrin, dan kaempferol 7-O-rhamnoside.¹³

Saponin

Saponin adalah metabolit sekunder yang banyak ditemukan pada tumbuhan, mengandung karbohidrat (mono atau polisakarida). *Saponin* merupakan perisai dalam sistem pertahanan tanaman untuk menghadapi patogen dan banyak ditemukan dalam jaringan tanaman yang sebagian besar rentan terhadap serangan jamur atau bakteri.¹⁴ Zat ini mengandung aglikon polycyclic yang merupakan steroid kolin atau

triterpenoid yang dilekatkan melalui C3 dan ikatan eter ke rantai samping gula.¹⁵ Telah banyak penelitian berfokus pada kemampuan *Saponin* untuk meningkatkan respons imun, antibakteri, antioksidan, antidiabetik, antifungi dan antisitotoksik.^{7,16}

Tanin

Tanin merupakan senyawa polifenol yang memiliki berat molekul cukup tinggi dan dapat membentuk kompleks dengan protein. Tanin dapat digunakan sebagai antidiare, vasokonstriktor, antiseptik, antibakteri, antifungi dan antioksidan. Tanin dapat mengganggu sel pada bakteri patogen dalam penyerapan protein oleh cairan sel, hal ini dapat terjadi karena tannin dapat menghambat proteolitik yang berperan menguraikan protein menjadi asam amino.⁷

Alkaloid

Alkaloid adalah kelompok besar senyawa organik alami yang mengandung atom nitrogen sehingga bersifat alkali. Alkaloid memiliki berbagai jenis struktur, jalur biosintetik, dan aktivitas farmakologis yang beragam seperti antibakteri, antimitotik, antiinflamasi, analgesik, anestesi lokal, psikotropika, dan antitumor.^{17,18} Alkaloid dapat ditemukan sekitar 2% pada daun dan 0,01% pada buah *P. angulata*.¹⁹ Phygrine adalah alkaloid yang ada pada spesies *Physalis*, termasuk *P. angulata*.⁶

Vitamin C

Vitamin C berperan dalam homeostasis sel dan memiliki aktivitas antioksidan yang kuat.

Vitamin C berfungsi membantu sintesis kolagen (untuk menguatkan pembuluh darah pada penyembuhan luka dan pembentukan tulang) dan mempercepat penyerapan besi didalam tubuh sehingga kadar hemoglobin bisa meningkat. Dalam vitamin C juga terdapat asam askorbat yang berperan penting dalam proses hidroksilasi dua asam amino prolin dan lisin menjadi hidroksi prolin dan hidroksilin yang merupakan komponen kolagen yang penting. *Physalis angulata* mengandung vitamin C sebanyak 11 mg/100 gr.⁷

Manfaat *Physalis angulata* Antiinflamasi

Senyawa steroid/terpenoid dari tanaman *P. angulata* diduga memiliki aktivitas antiinflamasi dengan mekanisme mengaktivasi reseptor glukokortikoid dengan cara meningkatkan atau menurunkan proses transkripsi gen-gen yang terlibat dalam proses inflamasi. Senyawa fisalin seperti fisalin B, F, dan G telah dilaporkan dapat menghambat produksi NO dari makrofag yang distimulasi oleh lipopolisakarida (LPS) dan IFN- γ . Fisalin B juga menghambat produksi sitokin seperti IL-6, IL-12 dan TNF- α . IL-6 dan TNF- α merupakan sitokin pro-inflamasi. TNF- α pada kadar rendah dapat menginduksi terjadinya inflamasi akut, namun pada kadar tinggi TNF- α dapat menimbulkan syok septik pada jantung, pembuluh darah dan hati. Physalin juga memiliki aktivitas meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan merekrut neutrofil ke jaringan yang mengalami inflamasi.²⁰

Pereda dkk. melaporkan *P.*

angulata yang diekstraksi dengan metode supercritical fluid extraction dengan CO₂ dan dikultur pada sel keratinosit dan fibroblast manusia, dapat menghambat sistem imun (sitokin pro-inflamasi IL-6, INF- γ , TNF- α , dan IL-1 α) dan inflamasi (cyclooxygenase 2, lipoxigenase, fosfolipase A2, prostaglandin E2, leukotriene B4 dan histamin, dan aktivitas NF- κ B). *P. angulata* juga ditemukan meningkatkan proses perbaikan dan remodelling (GM - CSF, TGF β , kolagen, dan GAG).²¹

Sun dkk. melaporkan bahwa withangulatin A (WA), komponen aktif yang diisolasi dari *Physalis angulata* secara signifikan menekan proliferasi limfosit tikus T yang distimulasi dengan LPS dalam dosis dan waktu tergantung cara dan menghambat sitokin pro-inflamasi (IL-2), IFN- γ dan IL-6 secara signifikan. Pemberian WA menghambat pembengkakan telinga tikus dan menurunkan produksi sitokin proinflamasi pada serum darah tikus. Disimpulkan bahwa WA memodulasi fungsi limfosit T tikus melalui penghambatan ekspresi COX-2 yang ditargetkan melalui MAPK dan jalur pensinyalan translokasi nuklir NF-kappaB, menunjukkan potensinya sebagai agen antiinflamasi.²²

Flavonoid memiliki mekanisme menghambat enzim fosfolipase A2, siklooksigenase dan lipoksigenase, sehingga mengurangi konsentrasi prostanoid dan leukotriene.²³ Dalam studi in vitro praklinis, quersetin menunjukkan penurunan yang signifikan dalam kadar mediator inflamasi seperti NO sintase, COX-2, dan CRP pada garis sel turunan hepatosit manusia. Pada

tikus, quercetin (dosis setara 80 mg) menghambat peradangan akut dan kronis dan juga menunjukkan aktivitas antiarthritis yang signifikan terhadap artritis. Mekanisme antiinflamasi *Saponin* adalah dengan menghambat pelepasan zat-zat proinflamasi seperti iNOS dan TNF- α .²⁰

Anti Oksidan

Physalis angulata kaya akan flavonoid yang berperan sebagai antioksidan yang diperlukan oleh tubuh. Berbagai antioksidan alami seperti senyawa fenolik, karotenoid, dan vitamin dapat membantu mencegah peradangan kulit, penuaan dini, dan gangguan pigmentasi. Efek antioksidan dari flavonoid yang ditemukan di *P. angulata* dapat meningkatkan proses regenerasi jaringan yang disebabkan oleh radikal bebas. Flavonoid mencegah generasi ROS, dengan langsung menangkap ROS atau secara tidak langsung terjadi meningkatkan enzim pemecah ROS. Flavonoid dapat menghambat terjadinya kerusakan DNA akibat reaksi HO* dengan basa-basa nitrogen dari DNA dan merangsang terbentuknya antioksidan enzimatik seperti SOD, katalase dan GPx.²

Anti Bakteri

Flavonoid mempunyai aktivitas penghambatan lebih besar terhadap bakteri gram positif, karena senyawa flavonoid bersifat polar sehingga lebih mudah menembus lapisan peptidoglikan yang bersifat polar dari pada lapisan lipid yang nonpolar, sehingga menyebabkan aktivitas penghambat pada bakteri gram positif lebih besar dari bakteri

gram negatif. Aktivitas penghambatan dari kandungan flavonoid pada bakteri gram positif menyebabkan terganggunya fungsi dinding sel sebagian pemberi bentuk sel dan melindungi sel dari lisis osmotik. Dengan terganggunya dinding sel akan menyebabkan lisis pada sel. Senyawa *Saponin* juga memiliki sifat antibakteri dengan cara membentuk senyawa kompleks dengan membrane sel melalui ikatan hydrogen, sehingga menghancurkan sifat permeabilitas dinding sel dan akhirnya menimbulkan kematian sel.⁷

Flavonoid seperti quercetin, kaempferol dan myricetin diperkirakan memiliki mekanisme antibakteri dengan menyebabkan (1) gangguan membran bakteri (2) menghambat virulensi bakteri dengan menghambat toksin (3) merusak kemampuan untuk membentuk biofilm (4) penghambatan sintesis kapsul, yang melibatkan penghambatan sintase asam lemak (FAS-5) (5) menghambat sintesis peptidoglikan (6) menghambat pompa eflux yang dapat menyebabkan pembalikan resistensi antimikroba (7) penghambatan sintesis ATP.²⁵

Ekstrak etanol buah *P. angulata* menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* pada semua konsentrasi yang digunakan (100mg g⁻¹, 125 mg g⁻¹ dan 150 mg g⁻¹) dengan zona hambat antara 34,5 mm dan 50,5 mm dibandingkan dengan antibiotik standar (kloramfenikol) yang memberikan diameter zona hambat rata-rata 79,8 mm pada konsentrasi 100 mg g⁻¹.²⁶ Aktivitas antimikroba esensial oil dari tanaman dan akar *P.*

angulata juga diteliti terhadap berbagai spesies yakni pada *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia* dan *Staphylococcus aureus*. Sedangkan *Candida torulopsis*, *Candida albicans* dan *Candida stellatoidea* adalah spesies jamur yang digunakan dalam percobaan. Hasil penelitian menunjukkan konsentrasi penghambatan minimum berkisar antara 3,75 mg/ml dan 4,0 mg/ml untuk *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae*.²⁷ Pada penelitian ekstrak etanol daun *P. angulata* menunjukkan hambatan pertumbuhan *M. tuberculosis* pada konsentrasi 15%, 20% dan 25%, dengan masa inkubasi empat minggu memperlihatkan hasil akhir yang sensitif.²⁸

Antivirus

Studi pendahuluan yang dilakukan di Jepang pada awal 90-an melaporkan ekstrak *P. angulata* aktif invitro terhadap virus polio I, virus herpes simpleks I, virus campak, dan human immunodeficiency virus tipe 1 (HIV-I) yang menunjukkan penghambatan *reverse transcriptase* dan efek penghambatan protease HIV-1. Kemampuan anti-infeksi dan antireplikasi diduga berkaitan pada karakteristik antivirus. Virus yang umumnya merespons flavonoid adalah adenovirus, virus herpes simpleks, virus Japanese ensefalitis, dan virus pada pernapasan.⁶

Antiparasit

Physalis angulata yang diekstrak kasar dengan ethanol secara signifikan menyebabkan kelumpuhan dan kematian cacing terutama pada

konsentrasi yang lebih tinggi 50 mg / ml sebanding dengan referensi standar piperazine citrate. Komponen ekstrak dari batang, daun dan buah *P. angulata* menunjukkan aktivitas yang baik terhadap *Trypanosoma cruzi*, etiologi untuk penyakit Chagas.⁶

Antitumor

Studi oleh Hseu dkk. menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat *P. angulata* memberikan efek penghambatan pada beberapa langkah penting metastasis, termasuk migrasi dan invasi sel karsinoma skuamosa oral manusia (HSC-3). Komponen *P. angulata* yang dilaporkan memiliki aktifitas antitumor adalah Physalin B, D, F, Whitanolides dan Myerectin.⁶

Penelitian *Physalis angulata* pada Bidang Dermatologi

Adjuvan terapi pada Scleroderma

Pada penelitian yang dilakukan oleh Sumartini dkk. pemberian 3x250 mg ekstrak herbal etanol *P. angulata* sebagai adjuvant terapi pada scleroderma secara klinis signifikan mengurangi fibrosis kulit berdasarkan penilaian tingkat MRSS dan P1NP. Proses inflamasi dan stres oksidatif memiliki terbukti berperan dalam patogenesis skleroderma. Ada tiga jalur utama yang diduga berperan dalam mekanisme imunomodulator pada scleroderma. Jalur pertama adalah komponen fenol seperti flavonoid, tannin, fenilpropana dan senyawa fenol sederhana lainnya yang menunjukkan efek antioksidan dan imunomodulasi yang mengontrol aktivitas autoimun. Jalur kedua dan ketiga disebabkan oleh senyawa sekosteroid dan *Saponin* yang

memiliki efek antiinflamasi dan antiproliferatif yang diduga menghambat proses fibrosis pada scleroderma. Pada penelitian ini, ekstrak dengan menggunakan etanol 50% mengandung fenol total tertinggi dibandingkan dengan pelarut lain, dan ekstrak etanol memiliki efek antioksidan kuat karena kandungan flavonoid yang menghambat stress oksidatif yang dapat mengakibatkan radang kronis, sitosterol memiliki efek antiinflamasi yang kuat dan *Saponin* yang memiliki efek potensiasi seperti obat kemoterapi seperti methotrexate.²⁹

Akselerasi Penyembuhan Luka

Ekstrak *Physalis angulata* 70% efektif untuk akselerasi penyembuhan luka pada kulit tikus Galur Wistar. Hal ini disebabkan oleh adanya kandungan flavonoid, *Saponin* dan vitamin C. Proses penyembuhan luka diketahui melalui beberapa tahap yakni tahap inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Tahap inflamasi adalah tahap pertama dari proses sejak awal luka dan berakhir setelah tiga sampai lima hari kemudian. Tahap proliferasi proses penyembuhan luka yang terdiri dari proses pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis), deposit kolagen, dan reepitelisasi. Pada akhir tahap proliferasi, cedera jaringan ditutup dan dilapisi oleh sel-sel epitel baru. Sementara tahap remodeling adalah tahap terakhir dari proses penyembuhan luka dan membutuhkan waktu hingga beberapa bulan kemudian.³⁰

Flavonoid memiliki efek anti-inflamasi dengan mengurangi produksi mediator inflamasi sehingga tahap inflamasi menjadi lebih pendek.

Mediator inflamasi memiliki peran untuk membersihkan area luka dengan menghasilkan sejumlah faktor destruktif. Ketika faktor-faktor destruktif menurun, proses penyembuhan luka dapat segera berlanjut ke tahap proliferasi. *Saponin* dalam *P. angulata* dapat meningkatkan proses angiogenesis dengan meningkatkan aktivitas reseptor TGF- β untuk pembentukan fibroblast. Vitamin C yang bermanfaat dalam sintesis kolagen dan mensupport pembuluh darah baru yang telah terbentuk. Dengan demikian proses reepitelisasi akan segera terbentuk pada permukaan luka.³⁰

Dermatitis Kronis Iritan

Pinto dkk. melaporkan bahwa kandungan Physalin E sebagai secosteroid memiliki efek antiinflamasi pada dermatitis akut pada telinga mencit yang diinduksi dengan 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13 acetate (TPA) dan dermatitis kronis yang diinduksi dengan Oxazolone. Pada mencit ini ditemukan perubahan pada ketebalan/edema pada telinga secara makroskopis, produksi dari sitokin proinflamasi (TNF- α dan IFN- γ), aktifitas myeloperoxidase (MPO), dan perubahan histologi sebagai indikator timbulnya inflamasi. Pemberian topikal dari Physalin E dengan dosis 0,125, 0,25 dan 0,5 mg/telinga menghambat inflamasi pada telinga mencit ini. Disimpulkan bahwa Physalin E dapat menjadi agen antiinflamasi yang kuat dan efektif untuk mengobati kondisi peradangan kulit akut dan kronis.³¹

PEMBAHASAN

Potensi *P. angulata* berdasarkan fitokimia yang dikandungnya mungkin pada dapat dimanfaatkan sebagai terapi pada beberapa bidang dermatologi seperti yang akan dibahas dibawah ini.

Psoriasis Vulgaris

Psoriasis merupakan gangguan autoimun yang diperantarai sel T ditandai oleh adanya inflamasi kulit, peningkatan proliferasi epidermis, hiperkeratosis, angiogenesis, dan keratinisasi yang abnormal. Patofisiologi psoriasis merupakan gabungan dari inflamasi dan angiogenesis yang menyebabkan tidak terkontrolnya pertumbuhan dari keratinosit. Modalitas terapi untuk psoriasis terdiri dari agen topikal maupun sistemik yang berperan sebagai agen antiproliferatif dan mengurangi proliferasi keratinosit. Produksi mediator proinflamasi yang tidak teregulasi seperti TNF- α , IL-1 α , dan IL-6 oleh keratinosit berperan penting dalam patogenesis psoriasis, eksim, dan dermatitis atopik.²⁴ Sedangkan *P. angulata* dilaporkan dapat menghambat mediator tersebut.²¹

Quercetin dilaporkan memiliki efek antipsoriasis pada tikus yang diinduksi imoquimod pada penelitian Chen dkk, hal ini karena efektif menurunkan kadar TNF- α , IL-6 dan IL-17 dalam serum, meningkatkan aktivitas GSH, CAT dan SOD, mengurangi akumulasi MDA dalam jaringan kulit. Mekanisme ini dapat dikaitkan dengan penghambatan sinyal NF- κ B, IKK α , NIK dan ekspresi RelB dan upregulasi TRAF3 dan mekanisme yang mendasarinya

mungkin melibatkan peningkatan status antioksidan dan antiinflamasi. Quercetin diasumsikan memiliki efek antipsoriasis yang kuat dan berpotensi tinggi sebagai pengobatan psoriasis.²⁴ Pinto dkk. menyimpulkan pada penelitiannya bahwa Physalin E pada *P. angulata* memiliki aktivitas antiproliferatif dan antiinflamasi yang tidak bersifat sitotoksik, sehingga dapat bermanfaat untuk terapi dermatosis kronis termasuk psoriasis.³¹

Kanker Kulit

Kanker kulit terdiri dari tiga klasifikasi utama yakni karsinoma sel basal, karsinoma sel skuamosa, dan melanoma. Pada tahap awal, melanoma dapat diobati secara efektif dengan pembedahan, tetapi dalam bentuk yang parah sering memiliki tingkat kematian yang tinggi karena metastasis dan resistensi terhadap kemoterapi. Senyawa alami yang dapat menunjukkan sifat antikanker terhadap kanker kulit adalah senyawa fenolik yang dapat mempengaruhi siklus sel.²⁴

Hsu dkk melakukan penelitian terhadap physalin B dan menunjukkan adanya sitotoksitas physalin B terhadap v-raf murine sarkoma virus oncogene homolog B1 (BRAF) -mutasi sel melanoma A375 dan A2058. Hasil ini menunjukkan bahwa physalin B dapat menginduksi apoptosis sel kanker melanoma melalui jalur yang dimediasi NOXA, caspase-3, dan mitokondria, tetapi bukan dari sel fibroblast kulit manusia dan sel myoblastik. Dengan demikian, physalin B memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai senyawa kemoterapi yang efektif

untuk pengobatan melanoma.³²

Acne Vulgaris

Patofisiologi terjadinya acne cukup kompleks, tetapi faktor utama adalah stimulasi aktivitas kelenjar sebaceous yang dimediasi androgen, hiperkeratinisasi folikel, kolonisasi bakteri *Propionibacterium acnes* dan inflamasi. Berikut ini sifat yang dipilih untuk terapi acne yakni antibakteri, antiinflamasi, antioksidan, dan antiandrogenik.²⁴

Lim dkk menguji aktivitas antibakteri in vitro terhadap *Propionibacterium acnes* yang resisten antibiotik. Kaempferol dan quercetin menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap *P. acnes*. Konsentrasi hambat minimum (MIC) untuk kedua senyawa adalah ≤ 32 ug / ml dan ≤ 64 ug / ml untuk *P. acnes* yang sensitif terhadap klindamisin dan resisten. Empat formulasi kombinasi (kaempferol dan erythromycin atau clindamycin, quercetin dan erythromycin atau clindamycin) menunjukkan penghambatan sinergis pertumbuhan *P. acnes*. Kombinasi klindamisin dengan kaempferol atau quercetin menunjukkan efek sinergis yang lebih besar daripada eritromisin dengan kaempferol atau quercetin sehingga kombinasi ini menunjukkan potensi untuk terapi acne.²⁴

Dermatitis Atopik

Dermatitis atopik (DA) adalah penyakit kulit inflamasi kronis yang memiliki karakteristik berupa peningkatan kadar serum imunoglobulin E (IgE), pruritus dan lesi yang eczematous yang sering kambuh ditandai dengan penebalan

epidermal, kerusakan sawar kulit, dan infiltrasi sel-sel inflamasi seperti limfosit, makrofag, eosinofil, dan sel mast. Molekul yang menyebabkan perkembangan DA adalah sel Th2 yang memproduksi timus dan chemokine teregulasi aktivasi (TARC), IL -4, IL-5, dan IL-13.³² Menurut Hung dkk. senyawa fenolik lebih lanjut yang memiliki sifat terapeutik untuk pengobatan DA adalah asam tanat dan quersetin. Senyawa ini menekan angiogenesis dan ekspresi sitokin yang terkait dengan Th2, termasuk TSLP dan TARC, dalam model tikus DA Nc/Nga.³³

Pada Dermatitis Atopi alergen dikenali oleh sel-sel imun dan mengaktifkan molekul pensinyalan tepi seperti thymic stromal lymphopoietin (TSLP), high-mobility group protein 1 (HMGB1), dan jalur Janus Kinase-Signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT), yang kemudian mengarah pada perubahan keseimbangan antara Th1 dan sel Th2. Sel-sel ini mendorong produksi sitokin, kemokin dan faktor-faktor proinflamasi yang mengarah pada DA. Karuppagounder dkk. menyimpulkan flavonoid yakni quercetin dapat menekan ekspresi sitokin proinflamasi melalui modulasi NF-kB dan p38 MAPK, IL-4, IL-5 dan IL-13, IgE serum, kadar eosinofil, iNOS, dan COX2, HMGB1, RAGE, NfKB jalur JAK/STAT dan TSLP yang memiliki peran utama dalam mediasi inflamasi.

³⁴

Beberapa penelitian pada tikus model dermatitis menyebutkan bahwa *P. angulata* bermanfaat sebagai antiinflamasi, seperti physalin E dan Withangulatin-A. Tanin juga

dilaporkan dapat memperbaiki lesi kulit yang menyerupai DA pada tikus NC/Nga dengan menurunkan respon inflamasi kulit yakni level mRNA dari iNOS dan COX-2, sitokin Th2 (IL-4, 5 dan 13), rasio eosinofil darah dan level serum IgE melalui aktivasi Treg seperti upregulasi IL-10.³⁵

Antiaging

Perubahan pada kulit merupakan tanda penuaan yang paling terlihat dapat berupa hilangnya elastisitas kulit dengan manifestasi keriput, kering, kendur dan hiperpigmentasi. Kondisi ini merupakan dampak dari berbagai faktor seperti genetik, lingkungan, kurangnya nutrisi, alkohol atau merokok. Mekanisme utama gangguan sel pada kulit ini disebabkan karena reaksi stres oksidatif. Senyawa fenolik sangat berpotensi sebagai komponen kosmetik terbaru karena memiliki kemampuan untuk mempertahankan homogenitas kulit dan penampilan yang sehat dengan cara regenerasi sel kulit, stimulasi elastin dan kolagen serta penghambatan sintesis melanin yang berlebihan.²⁴

Stimulasi Kolagen dan Sintesis Elastin

Selama proses penuaan/aging, protein matriks ekstraseluler rentan terhadap aktivitas berlebihan enzim proteolitik matrix metalloproteinases (MMPs) yang dapat menurunkan kolagen dan elastin. Ketidakseimbangan dalam homeostasis menyebabkan hilangnya integritas jaringan kulit sehingga menyebabkan keriput. Dilaporkan bahwa polifenol menunjukkan

aktivitas penghambatan terhadap kolagenase dan elastase sehingga memudahkan pemeliharaan struktur kulit yang tepat melalui regulasi MMPs.²⁴

Hambatan Produksi Melanin

Pembentukan yang abnormal dan kelebihan produksi melanin adalah penyebab potensial masalah kulit seperti freckles, bercak penuaan, melasma, dan kanker kulit. Tirosinase adalah enzim kunci dalam melanogenesis. Flavonoid seperti quercetin, memiliki cincin purin aromatik dalam komposisinya, memiliki struktur yang mirip dengan tirosin, yang dioksidasi oleh tirosinase, oleh karena itu flavonoid dapat bertindak sebagai inhibitor analog substrat terhadap melanogenesis. Quercetin memiliki aktivitas penghambatan terhadap melanogenesis yang signifikan dibandingkan dengan arbutin tanpa bersifat sitotoksik, sehingga dapat digunakan sebagai sumber potensial bahan pemutih kulit alami.²⁴

Tanin juga dilaporkan dapat menghambat sintesis melanin dengan menghambat dua jalur enzimatik dikatalisis oleh tirosinase yakni tirosin menjadi L-DOPA dan L-DOPA menjadi DOPACHrome, serta peroxidase/H₂O₂ DOPA ke aktivitas DOPACHrome. Selain itu *Saponin* juga menghambat melanogenesis yang diinduksi Fe²⁺ + / H₂O₂ dengan menghentikan Fe²⁺.²⁴

Perlindungan dari Radiasi UV

Sinar UV dapat menyebabkan stress oksidatif. Kapasitas kulit untuk perlindungan diri dan antioksidan menurun dengan cepat selama penuaan.²⁷ Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, struktur

aromatik polifenol adalah fitur penting dalam stres oksidatif, yaitu dalam mencegah pembentukan dan pembersihan oksigen reaktif (ROS) dan spesies nitrogen (RNS). Aspek penting dari stres oksidatif photoinduced adalah terjadinya reaksi inflamasi dan dalam literatur telah banyak dilaporkan bahwa senyawa fenolik dapat menurunkan adalah interleukin 6 (IL-6) dan prostaglandin-E2 (PGE2).²⁴

Radiasi ultraviolet adalah faktor risiko utama kerusakan kulit manusia, terutama sinar ultraviolet-B (UVB) matahari yang dapat menyebabkan peradangan, photoaging, dan kanker kulit. Nan dkk melaporkan quercetin dengan sediaan TPP Chitosan nanopartikel (QTCs) memberikan stabilitas yang lebih baik, efek sitotoksitas rendah dan menunjukkan efek perlindungan terhadap radiasi UVB. QTCs diserap secara efisien oleh sel HaCaT dan mudah meresap melalui lapisan epidermis. Pada sediaan ini efek quercetin dalam menghambat jalur sinyal NF-kB/COX-2 ditemukan meningkat sehingga memperbaiki edema kulit yang disebabkan oleh radiasi UVB.³⁶

KESIMPULAN

Physalis angulata merupakan tanaman yang banyak di jumpai di Indonesia, memiliki berbagai macam manfaat dan telah lama digunakan sebagai obat herbal. Kandungan fitokimianya telah banyak diteliti dan memiliki efek terutama sebagai antiinflamasi, antioksidan dan antibakteri, sehingga berpotensi tinggi dikembangkan sebagai terapi baru untuk berbagai macam penyakit

termasuk dalam bidang dermatologi. *Physalis angulata* dalam beberapa penelitian ditemukan memiliki efek antiinflamasi seperti glukokortikoid tetapi tidak memiliki efek yang merugikan seperti atrofi atau telangiectasis jika digunakan dalam waktu lama, tanaman ini justru dapat mempercepat penyembuhan luka dan memiliki efek anti bakteri yang cukup baik. Beberapa penelitian telah menunjukkan manfaat *Physalis angulata* sebagai adjuvan terapi scleroderma, akselerasi penyembuhan luka maupun dermatitis. Masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui keamanan maupun dosis dari *Physalis angulata* bagi manusia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sharma, Navdeep & Bano, Anisha & Dhaliwal, et al. A Pharmacological Comprehensive Review on 'Rassbhary' *Physalis Angulata* (L.). International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2015;7:34-40.
2. Ukwubile CA, Oise IE. Analgesic and Antiinflammatory Activity of *Physalis angulata* linn.(solanaceae) Leaf Methanolic Extract in Swiss Albino Mice. International biological and biomedical journal, 2016;2(4):167-170.
3. Ramesh BN, Mahalakshmi AM. *Physalis angulata* L.: An Ethanopharmacological Review. Indo American Journal of Pharm Research. 2014;4(3):1479-1486
4. Ayodhyareddy P, Rupa P. Ethnomedicinal, Phytochemical and therapeutic Importance of *Physalis angulata* L.: A Review. Int. J. Sci. Res. 2015;5:2122-2127
5. Latifah N, Hidayati AA, Yunas SR, et al. Ciplukan (*physalis angulata* L.). Cancer chemoprevention research center. 2014. [Http://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/page_id=193](http://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/page_id=193).
6. Salgado ER, Arana VG. *Physalis angulata* L.(Bolsa Mullaca): a review of its traditional uses, chemistry and

- pharmacology. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas, 2013;12(5):431-445.
7. Pratiwi, NS. Gambaran kadar vitamin c pada buah ciplukan (*physalis angulata* l)(studi di desa candi mulyo kabupaten jombang. Stikes insan cendekia medika jombang, 2018.
8. Munhoz VM, Longhini R, Souza Jose RP, et al. Extraction of flavonoids from *tagetes patula*: process optimization and screening for biological activity. *Rev bras farmacogn*, 2014;24:576-583. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2014.10.001>
9. Wang Q, Jin J, Dai N, et al. Anti-inflammatory effects, nuclear magnetic resonance identification, and high-performance liquid chromatography isolation of the total flavonoids from *Artemisia frigida*. *J Food Drug Anal*. 2016;24(2):385-391. doi:10.1016/j.jfda.2015.11.004
10. Marzouk MM. Flavonoid constituents and cytotoxic activity of *erucaria hispanica* (L.) Druce growing wild in egypt. *Arabian journal of chemistry*, 2016;9:411-415
11. Wang TY, Li Q, Bi KS. Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate. *Asian J Pharm Sci*. 2018;13(1):12-23. doi:10.1016/j.ajps.2017.08.004
12. Zhang WN, Tong WY. Chemical Constituents and Biological Activities of Plants from the Genus *Physalis*. *Chem Biodivers*. 2016;13(1):48-65. doi:10.1002/cbdv.201400435
13. Ahmadu AA, Omonigho U. Flavonoids from the leaves of *Physalis angulata* Linn. *Planta Medica*, 2013.79(13), PJ5
14. Cheok C.Y, Salman H.A, Sulaiman R. Extraction and Quantification of Saponins: a review. *Food Res Int*, 2014.59:16-40
15. Cornell university-college of agriculture and life sciences. Department of animal science: plants poisonous to livestock. <http://www.poisonousplants.ansci.cornell.edu/toxicagents/Saponin.html>
16. Fan J-J, Liu X, Zheng X-L, Zhao HY, Xia H, Sun Y. A Novel Cytotoxic Physalin from *Physalis angulata*. *Natural Product Communications*. October 2017. doi:10.1177/1934578X1701201016
17. Ushie OA, Iyen SI, Abeng FE, et al. Quantification of Alkaloids, Flavonoids and Saponins in *Physalis angulata* and *Mucuna pruriens*. *FRS*. 2019;1(2).
18. Kurek J. Introductory Chapter: Alkaloids-Their Importance in Nature and for Human Life. In *Alkaloids-Their Importance in Nature and Human Life*. IntechOpen, 2019.
19. Susanti RF, Kurnia K, Vania A, et al. J. Total phenol, flavanoid and antioxidant activity of *Physalis angulata* leaves extract by subcritical water extraction. *Modern Appl. Sci*, 2015. 9(7), 190-198.
20. Lailatul FN. Pengaruh ekstrak buah ciplukan (*physalis angulata* l.) Terhadap kadar sgpt dan sgot mencit putih jantan (*mus musculus*) hyperglikemia. University of muhammadiyah malang, 2016.
21. Pereda MDCV, Dieamant G, Nogueira C, et al. Sterol-standardized phytopharmaceutical from ground cherry: Corticoid-like properties on human keratinocytes and fibroblasts and its effects in a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial [published online ahead of print, 2018 Dec 30]. *J Cosmet Dermatol*. 2018;10.1111/jocd.12851. doi:10.1111/jocd.12851
22. Rathore C, Dutt K, Sahu S, et al. Antiasthmatic activity of the methanolic extract of *physalis angulata* linn. *J medplants res*, 2011;5:5351 - 5355.
23. Lee YY, Park JS, Lee EJ, et al. Anti-inflammatory mechanism of ginseng saponin metabolite Rh3 in lipopolysaccharide-stimulated microglia: critical role of 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling pathway. *J Agric Food Chem*. 2015;63(13):3472-3480. doi:10.1021/jf506110y
24. Działo M, Mierziak J, Korzun U, et al. The Potential of Plant Phenolics in Prevention and Therapy of Skin Disorders. *Int J Mol Sci*. 2016;17(2):160. Published 2016 Feb 18. doi:10.3390/ijms17020160
25. Górniak I, Bartoszewski R, Króliczewski J. Comprehensive review of

- antimicrobial activities of plant flavonoids. *Phytochemistry Reviews*, 2019;18(1), 241-272.
26. Donkor A.M, Glover R.K.L, Boateng J.K, Gakpo V.P. Antibacterial activity of the fruit extract of *Physalis angulata* and its formulation. *J Med Biomed Sci*, 2012. 1: 21 - 26.
27. Osho A, Adetunji T, Fayemi SO, Moronkola DO. Antimicrobial activity of essential oils of *Physalis angulata*. *L. Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2010;7(4):303-306.
doi:10.4314/ajtcam.v7i4.56696
28. Indrawati A, Latif M. Uji aktivitas anti mikobakterium tuberkulosis ekstrak etanol daun ciplukan (*physalis angulata* l.). *Majalah farmasi nasional*, 2016.13(2), 38-45.
29. Dewi S, Isbagio H, Purwaningsih EH, et al. A Double-blind, Randomized Controlled Trial of Ciplukan (*Physalis angulata* Linn) Extract on Skin Fibrosis, Inflammatory, Immunology, and Fibrosis Biomarkers in Scleroderma Patients. *Acta Med Indones*. 2019;51(4):303-310.
30. Norfitriah E, Yunianita D, Pramitha SR, Carabelly AN. Effectivity of *Physalis Angulata* L. Extract 70% for Wound Healing Acceleration on Galur Wistar Rats'skin. 2013
31. Pinto NB, Morais TC, Carvalho KM, et al. Topical anti-inflammatory potential of Physalin E from *Physalis angulata* on experimental dermatitis in mice. *Phytomedicine*. 2010;17(10):740-743.
doi:10.1016/j.phymed.2010.01.006
32. Hsu CC, Wu YC, Farh L, et al. Physalin B from *Physalis angulata* triggers the NOXA-related apoptosis pathway of human melanoma A375 cells. *Food Chem Toxicol*. 2012;50(3-4):619-624.
doi:10.1016/j.fct.2011.12.017
33. Karuppagounder V, Arumugam S, Thandavarayan RA, et al. Modulation of HMGB1 translocation and RAGE/NFκB cascade by quercetin treatment mitigates atopic dermatitis in NC/Nga transgenic mice. *Exp Dermatol*. 2015;24(6):418-423.
doi:10.1111/exd.12685
34. Karuppagounder V, Arumugam S, Thandavarayan RA, et al. Molecular targets of quercetin with anti-inflammatory properties in atopic dermatitis. *Drug Discov Today*. 2016;21(4):632-639.
doi:10.1016/j.drudis.2016.02.011
35. Sun L, Liu J, Cui D, et al. Anti-inflammatory function of Withangulatin A by targeted inhibiting COX-2 expression via MAPK and NF-kappaB pathways. *J Cell Biochem*. 2010;109(3):532-541.
doi:10.1002/jcb.22430
36. Nan W, Ding L, Chen H, et al. Topical Use of Quercetin-Loaded Chitosan Nanoparticles Against Ultraviolet B Radiation. *Front Pharmacol*. 2018;9:826. Published 2018 Jul 26.
doi:10.3389/fphar.2018.00826

Tinjauan Pustaka

CPET: Gambaran Umum dan Penggunaan pada Pasien Gagal Jantung
CPET: Overview and the Use in Cardiac Failure Patients

Aloysius Yuwono Suprapta¹, Aditya Sri Listyoko², Susanthy Djajalaksana²

¹ Residen Jantung dan Pembuluh Darah, Departemen/SMF Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya Malang – RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

² Divisi Asma, Departemen/SMF Pulmonology dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya Malang – RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Aloysius Yuwono Suprapta,
Departemen Jantung dan
Pembuluh Darah, Fakultas
Kedokteran, Universitas
Brawijaya Malang – RSUD Dr.
Saiful Anwar Malang
Email:
alloysius.pelitakasih@gmail.com

ABSTRAK

Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) atau uji latih jantung paru merupakan modalitas non-invasif yang digunakan untuk menilai tingkat kebugaran seseorang. Penilaian atas mekanisme pertukaran gas yang terjadi di tahap respirasi secara breath – to – breath akan menggambarkan pertukaran gas di tingkat seluler. Pemantauan pertukaran gas ini menjadi parameter dalam menilai tentang kelainan-kelainan yang menyebabkan terganggunya proses metabolisme aerob di dalam tubuh. Parameter-parameter pada CPET ini membantu klinisi dalam memilah dan menilai faktor penyebab gangguan dyspnea atau kelelahan saat aktivitas, apakah gangguan di sisi sistem pernafasan, sistem kardiovaskular, ataukah di sisi muskuloskeletal. Di samping itu, CPET juga menjadi modalitas dalam menentukan prognosis dan kelayakan transplantasi jantung pada pasien dengan gagal jantung (cardiac failure). Penilaian peak VO₂ ≥ 14 mL/kg/menit memberikan gambaran cumulative survival yang lebih baik pada pasien gagal jantung, dan O₂ pulse ≥ 10 mL/beat menunjukkan event-free survival yang lebih baik.

Kata Kunci: Cardiopulmonary Exercise Test, Anaerobic Threshold, peak VO₂, Gagal Jantung.

ABSTRACT

Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) is a non-invasive modality used to assess a person's exercise capacity. An assessment of the gas exchange mechanism that occurs in the breath-to-breath stage of respiration will describe gas exchange at the cellular level. Monitoring of gas exchange is a parameter in assessing abnormalities that cause disruption of aerobic metabolic processes in the body. These parameters in CPET assist clinicians in sorting and assessing the factors that cause dyspnea or fatigue during activity, whether disorders on the respiratory system, cardiovascular system, or musculoskeletal side. In addition, CPET is also a modality in determining the prognosis and feasibility of cardiac transplantation in clients with cardiac failure. Peak VO₂ assessment 14 mL/kg/min gave a better picture of cumulative survival in cardiac failure patients, and O₂ pulse 10 mL/beat showed better event-free survival.

Keywords: Cardiopulmonary Exercise Test, Anaerobic Threshold, peak VO₂, Cardiac Failure.

PENDAHULUAN

Penyakit jantung dan paru merupakan penyakit yang semakin meningkat di Indonesia, terlebih lagi dengan adanya pandemi COVID 19. Dengan semakin meningkatnya kejadian penyakit jantung dan paru di Indonesia, maka perlu kiranya tindakan pencegahan dan diagnosis dini untuk menghasilkan luaran yang lebih baik.

Jantung dan paru-paru merupakan organ yang saling berkaitan. Fungsinya akan saling mendukung dalam proses distribusi gas dan hasil metabolik. Pemahaman tentang fungsi jantung dan paru sangat bermanfaat dalam menentukan tingkat kebugaran seseorang, terutama dalam kaitannya dengan kemampuan aktivitas seseorang, evaluasi pengobatan dan prognosis suatu penyakit.¹⁻³

Seiring meningkatnya kasus cardiovascular maka modalitas non invasif sangat diperlukan untuk memberikan penanganan lebih baik kepada pasien. *Cardiopulmonary Exercise Test* (CPET) merupakan modalitas non invasive yang memberikan gambaran yang lebih baik dibandingkan modalitas latihan jantung lainnya terkait penilaian kebugaran seseorang dan fungsi metabolisme tubuh pada saat melakukan aktivitas.¹

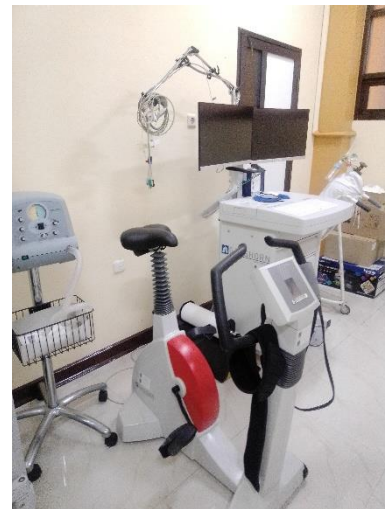
Tujuan dari penulisan ini adalah untuk mengetahui fungsi CPET secara umum dan untuk mengetahui gambaran CPET pada pasien dengan *cardiac failure*. Dari penulisan ini, diharapkan pembaca mendapatkan gambaran umum tentang fungsi, mekanisme, dan interpretasi CPET secara umum dan memiliki gambaran

tentang interpretasi CPET pada pasien dengan cardiac failure.

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

Fungsi, Indikasi dan Kontraindikasi CPET

Cardiopulmonary Exercise Test berfungsi untuk mengukur kadar konsumsi Oksigen (O₂) dan produksi Karbon Dioksida (CO₂) yang terjadi selama proses latihan/aktivitas. Pengukuran ini dilakukan secara terus-menerus selama test, menggunakan masker non-rebreathing yang disambungkan pada layar monitor. Dengan asumsi bahwa jumlah Oksigen yang dikonsumsi dan Karbon Dioksida yang diproduksi (terhitung melalui pernafasan) adalah sama dengan jumlah Oksigen dan Karbon Dioksida yang digunakan pada tahap level cellular, maka hasil dari perhitungan tersebut memiliki nilai persamaan pada tingkat selular.^{2,4,5}



Gambar 1. Sarana CPET Ergocycling di RSSA.

Sumber : Dokumentasi Pribadi

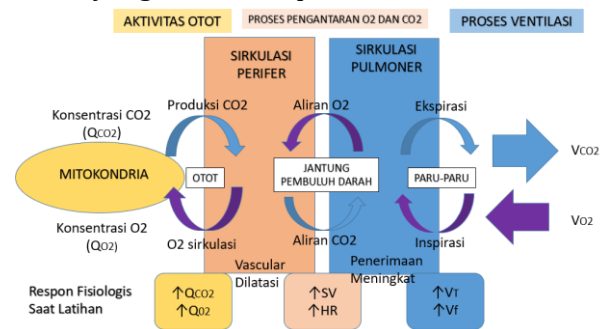
Ketika dilakukan latihan, maka akan terjadi perubahan fisiologis pada tubuh yang menyebabkan terjadinya perubahan parameter-parameter gas yang

terukur. Perubahan-perubahan tersebut meliputi penurunan *systemic vascular resistance* (SVR), peningkatan ekstraksi oksigen, peningkatan *stroke volume* (SV), peningkatan laju jantung (HR), dan berpengaruh pada peningkatan *cardiac output* (CO). Hasil dari pengukuran parameter-parameter gas tersebut dapat digunakan sebagai data untuk menentukan kemungkinan permasalahan yang dialami oleh pasien (apakah di sisi ventilasi, cardiovascular, atau aktivitas otot) dan prognosis kapasitas / kemampuan latihan pasien.^{2,6,7}

Salah satu manfaat uji latih jantung paru CPET adalah menilai kapasitas fungsional / kemampuan latihan seseorang. Kapasitas fungsional (*functional capacity*) didefinisikan sebagai kemampuan maksimal yang dapat dilakukan oleh seseorang pada tingkat latihan maksimal yang dapat dicapai. Kemampuan fungsional ini menunjukkan kapasitas seseorang dalam melaksanakan setidaknya latihan yang submaksimal, atau lebih singkatnya menunjukkan tingkat kebugaran seseorang.

Penilaian kapasitas fungsional ini diukur dengan menggunakan MET (*Metabolic Equivalent*). MET juga diartikan sebagai jumlah total oksigen

yang dikonsumsi oleh jaringan. Secara matematis, 1 MET setara dengan 3,5 mL/kg per menit pada pria dewasa dengan berat badan 70 kg.² Pada aktivitas sehari-hari, gambaran aktivitas dari ringan hingga berat dapat dikelompokkan dalam rentang METs yang tercantum pada **Tabel 2**.



Gambar 2. Proses Konsumsi Oksigen dan Produksi Karbon Dioksida di Tingkat Pernafasan Hingga Tingkat Selular. VCO₂ : Karbondioksida ventilasi; VO₂ : Oksigen ventilasi; O₂ : Oksigen, CO₂ : Karbondioksida; VCO₂ : Pengeluaran Karbondioksida; VO₂ : Pemasukan Oksigen; VT : Tidal Volume; Vf : Frekuensi Pernafasan; SV : Strok Volume; HR : Heart Rate/Laju Jantung; QCO₂ : Produksi Karbondioksida; QO₂ : Penggunaan Oksigen.²

Berdasarkan AHA 2002, CPET memiliki indikasi sebagai tertulis pada **Tabel 1** berikut.

Tabel 1 Indikasi Pelaksanaan CPET.^{7,8}

Kelas	Indikasi
I	1. Mengevaluasi kapasitas latihan dan respon terhadap pengobatan pasien dengan gagal jantung yang dipertimbangkan untuk dilakukan transplantasi jantung. 2. Sebagai penunjang untuk membedakan penyebab antara keterbatasan jantung atau keterbatasan paru pada kasus dyspnea saat latihan atau gangguan kapasitas latihan yang tidak jelas penyebabnya.
II A	Mengevaluasi kapasitas latihan ketika diindikasikan untuk alasan medis, pada pasien yang penilaian estimasi kapasitas latihan-nya menggunakan <i>exercise test time</i> diragukan.
II B	1. Mengevaluasi respon pasien terhadap terapi yang diberikan di mana tujuan akhir dari terapi tersebut adalah untuk meningkatkan toleransi latihan. Menentukan intensitas latihan sebagai bagian dari rehabilitasi jantung terpadu.

III Pelaksanaan rutin untuk menilai kapasitas latihan.

Pada pasien yang tidak bergejala (terutama pada atlet), CPET diindikasikan sebagai sarana penapisan dan menentukan batas aktivitas fisik sebelum melakukan prosedur latihan yang direncanakan.⁹

Ada beberapa hal yang menjadi kontraindikasi pada pelaksanaan CPET ini. Secara umum, segala gejala klinis akut yang mengancam nyawa ketika dilakukan latihan atau pemberian beban kerja adalah suatu kontraindikasi dalam pelaksanaan CPET.⁷

Tabel 2. Kontraindikasi Absolut dan Relatif pada Pelaksanaan CPET.⁷

Kontraindikasi Absolut	Kontraindikasi Relatif
1. Acute myocardial infarction (3-5 hari) 2. Unstable angina 3. Aritmia tidak terkontrol yang bergejala atau mengganggu hemodinamik 4. Syncope 5. Endokarditis aktif 6. Myocarditis akut atau pericarditis 7. Aortik stenosis berat yang simptomatik 8. Cardiac Failure yang tidak terkontrol 9. Akut emboli pulmoner atau pulmonary infarction 10. Trombosis ekstremitas bawah 11. Kecurigaan diseksi aorta 12. Asma tidak terkontrol 13. Pulmonary edema 14. Desaturasi pada <i>room air</i> < 85% 15. Respiratory Failure 16. Penyakit akut non-cardiopulmoner yang dapat mengganggu proses latihan atau memberat jika dilakukan latihan (contohnya : infeksi, renal failure, thyrotoxicosis) 17. Gangguan mental yang mengarah pada sulitnya berkoordinasi	1. Left main coronary stenosis atau yang sederhana. 2. Valvular cardiac disease stenotik derajat sedang. 3. Hipertensi berat (saat istirahat) yang tidak terkontrol atau dengan gangguan hemodinamik (sistolik >200 mmHg, > 120 mmHg diastolik). 4. Tachyarrhythmias atau bradyarrhythmias. 5. AV block derajat tinggi. 6. Hypertrophic cardiomyopathy. 7. Pulmonary hypertension yang signifikan. 8. Kehamilan lanjut atau yang complicated. 9. Gangguan elektrolit. 10. Gangguan orthopedic yang mengganggu pelaksanaan latihan.

Pertimbangan untuk menghentikan CPET meliputi pencapaian VO₂ max dengan beban yang adekuat (RER > 1,15 atau dari kadar laktat darah > 8 mmol/liter.¹ Disamping itu, pertimbangan kelelahan otot pasien, dyspnea yang berlebihan, dan perasaan melayang (*light-headedness*) juga menjadi indikasi menghentikan CPET. Aritmia jantung umumnya bukanlah indikasi untuk menghentikan pelaksanaan CPET kecuali timbulnya takiaritmia

menetap (*sustained tachyarrhythmias*). Penurunan tekanan darah di bawah tekanan darah baseline juga menandakan indikasi penghentian CPET.⁷

Tabel 3. Indikasi Untuk Menghentikan CPET⁷

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Nyeri dada dengan kecurigaan ischemia. 2. Tanda ischemia pada EKG 3. Complex ectopy 4. AV Block derajat 2 atau 3 5. Penurunan tekanan darah sistolik > 20 mmHg dari nilai tertinggi selama |
|--|

- | |
|---|
| latihan. |
| 6. Hipertensi (TDS > 250 mmHg; TDD > 120 mmHg. |
| 7. Desaturasi berat dengan SpO ₂ ≤ 80% disertai dengan gejala dan tanda hypoxemia berat. |
| 8. Perubahan menjadi pucat secara tiba-tiba. |
| 9. Kehilangan koordinasi. |
| 10. Pusing atau pingsan. |
| 11. Tanda-tanda Gagal Nafas (Respiratory Failure) |
| 12. Terjadi perubahan status mental (Mental Confusion). |

Pelaksana kegiatan CPET perlu memahami bahwa pelaksanaan uji latih jantung paru (CPET) ini juga memiliki beberapa komplikasi yang mungkin terjadi. Komplikasi-komplikasi ini perlu diinformasikan kepada pasien dalam tahap *informed consent* guna memberikan gambaran menyeluruh dari proses pelaksanaan CPET ini. Adapun komplikasi yang dapat terjadi selama pelaksanaan CPET diantaranya: kematian, tercetusnya infak miokardial, aritmia, ketidakstabilan hemodinamik, dan terjadinya cedera otot dan tulang.

Tahap Persiapan CPET

Persiapan yang baik diperlukan untuk mencegah kemungkinan terjadinya kesalahan dalam proses pengumpulan data. Hal pertama yang dapat dilakukan adalah melakukan kalibrasi pada sistem CPET meliputi

pengukuran Fraksi Inspirasi oksigen (FiO₂ Room Air), CO₂ analyzer, dan *breath - to - breath* CPET system. Perhatikan pula software yang digunakan. Di samping itu, pasien juga perlu dipersiapkan dengan mengikuti pedoman sebagai berikut :¹⁰

1. Gunakan pakaian yang nyaman untuk berolahraga.
2. Tidak makan atau merokok setidaknya 2-3 jam sebelum test.
3. Upayakan menghindari minuman ber-caffein di hari test.
4. Jangan berolahraga di hari tes.
5. Melakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik untuk melihat kontraindikasi pelaksanaan test (terutama pada pasien yang memiliki sistolik murmur).
6. Lakukan pencatatan terhadap obat-obat yang dikonsumsi pasien. Pertimbangan penghentian beta blocker hanya berdasarkan kebutuhan test, dan dilakukan secara bertahap.
7. Lakukan pemeriksaan 12 lead EKG pada posisi berbaring dan berdiri untuk meyakinkan kelainan jantung (sekali-gus sebagai monitor kontraindikasi tes).
8. Dilakukan penjelasan kepada pasien tentang prosedur yang akan dilakukan.

Tabel 4. Pertimbangan Pemilihan *Cycle Ergometry* vs Treadmill^{9,11,12}

<i>Variabel</i>	<i>Cycle</i>	<i>Treadmill</i>
<i>Peak VO₂</i>	Lebih rendah	Lebih tinggi
Perhitungan Work Rate	Ya	Tidak
Pengambilan Gas Darah	Mudah	Lebih sulit
Noise dan artefacts	Sedikit	Lebih banyak
Keamanan	Lebih aman	Kurang aman
<i>Weight bearing</i> pada subjek obese	Sedikit	Lebih banyak
Derajat latihan pada otot kaki	Sedikit	Lebih banyak
Lebih dipilih pada kondisi :	Sebagai pasien	Pada subjek yang normal aktif.

Persiapan penunjang lainnya untuk meningkatkan ketepatan interpretasi adalah persiapan EKG, penghitung tekanan darah, dan pengukur saturasi darah. Electrocardiography (EKG) digunakan selama latihan / protocol hingga 6 menit fase recovery. Tekanan darah dihitung secara periodik setiap 2 – 3 menit, atau dapat lebih sering pada pasien dengan risiko tinggi. Pelaksana CPET juga perlu mengetahui gejala-gejala yang timbul selama dan setelah proses latihan, seperti sulit bernafas (dyspnea), nyeri dada, dan sulit bergerak/kelelahan. Tanyakan pula kepada pasien hal-hal khusus seperti penggunaan *implantable cardiac defibrillator* untuk mengatur *peak heart rate* di bawah dari target alat defibrillator tersebut.

Pemilihan Prosedur / Protokol

Test protocol yang digunakan dapat menggunakan sepeda statis atau berjalan pada *treadmill*. Lamanya waktu yang diharapkan untuk mencapai hasil yang baik adalah 8 – 12 menit.^{6,7} Pemilihan alat pelaksanaan CPET disesuaikan dengan kebutuhan dan keadaan dari pasien. Pada pasien dengan aktivitas fisik terganggu (misalnya pada kasus obese) maka pemilihan menggunakan ergocycle lebih disarankan. Sedangkan, pada pasien dengan aktivitas normal dan ingin menilai kemampuan peak VO₂, pemilihan treadmill disarankan. Pertimbangan pemilihan alat pelaksanaan CPET dapat dilihat pada tabel 4.

Apabila pelaksanaan CPET menggunakan sarana treadmill, maka dalam penilaian jantung paru disarankan untuk menggunakan Bruce Protocol atau Modified Bruce Protocol. Bruce protokol memiliki 7 stage dengan tingkatan grade dan

kecepatan yang berbeda-beda. Waktu antara peningkatan stage 1 ke berikutnya memerlukan waktu 3 menit. Apabila pasien dapat melaksanakan 7 stage, maka setidaknya memerlukan waktu 21 menit dalam pelaksanaan Bruce protocol ini. Bruce protocol dimulai dengan kecepatan 1,7 mph (*miles per hours*) yang dimasukkan pada grade 10%. Kemampuan latihan stage 1 ini setara dengan +/- 5 METs atau latihan ringan. Dalam 3 menit berikutnya maka masuk pada stage 2 dengan kecepatan ditingkatkan menjadi 2,5 mph. Prosedur dilakukan hingga mencapai VO₂ max atau tanda-tanda penghentian prosedur ditemukan (tabel 3).¹

Di lain sisi, modified Bruce protocol memiliki stage yang lebih banyak sehingga waktu kerja yang lebih panjang. Modified Bruce protocol ini baik digunakan bagi pasien yang memiliki keterbatasan kapasitas fungsional atau dengan kemampuan < 4 METs. Stage 1 dimulai dengan kecepatan 1,7 mph yang dipertahankan hingga stage 3. Kecepatan yang konstan selama 3 stage ini bertujuan untuk melihat kemampuan pasien dalam melakukan latihan treadmill. Prosedur dilakukan hingga mencapai VO₂ max atau tanda-tanda penghentian prosedur ditemukan (tabel 3).^{1,13}

Pada pasien dengan penyakit gagal jantung, maka disarankan untuk menggunakan protocol Naughton. Pasien dengan gagal jantung masuk dalam subjek dengan risiko tinggi. Protokol Naughton memberikan uji submaksimal yang diawali dengan pemanasan selama 4 menit pada stage 1. Kecepatan yang diberikan pun tidak mengalami perubahan, yaitu 2 mph hingga akhir dari stage 7.

Tabel 5. Perbandingan Treadmill Protokol.^{1,13}

Protokol Bruce				Protokol Modified Bruce			
Stage	Kecepatan (mph)	Grade (%)	Waktu (Menit)	Stage	Kecepatan (mph)	Grade (%)	Waktu (Menit)
1	1,7	10	3	1	1,7	0	3
2	2,5	12	3	2	1,7	5	3
3	3,4	14	3	3	1,7	10	3
4	4,2	16	3	4	2,5	12	3
5	5	18	3	5	3,4	14	3
6	5,5	20	3	6	4,2	16	3
7	6	22	3	7	5	18	3
				8	5,5	20	3
				9	6	22	3

Protokol Naughton			
Stage	Kecepatan (mph)	Grade (%)	Waktu (menit)
1	2	0	4 (pemanasan)
2	2	3,5	2
3	2	7	3
4	2	10,5	3
5	2	14	3
6	2	17,5	3
7	2	21	2

Apabila pelaksanaan CPET menggunakan sarana ergocycle, maka protocol yang dapat dilakukan adalah protocol ergocycling. Daya kerja ergocycle dihitung dalam satuan watt (W) atau satuan kilopond meter/menit, di mana 1 W = ~6,1 kpm/menit. Daya kerja awal yang digunakan pada pasien gagal jantung adalah 20 – 25 W (120 – 152 kpm/menit) lalu ditingkatkan 15 – 25 W setiap 2 menit hingga mencapai latihan maksimal.⁷

Standar Pemeriksaan CPET

Beberapa standar pemeriksaan yang dilakukan selama CPET adalah sebagai berikut

Konsumsi Oksigen (VO₂)

Konsumsi oksigen (VO₂) merupakan jumlah oksigen yang dikonsumsi dalam satu menit. Satuan yang digunakan adalah liter per kilogram berat badan per menit. Konsumsi oksigen ini didapatkan dari perhitungan langsung jumlah oksigen

yang dikonsumsi per menit, atau dapat melalui estimasi. Estimasi VO₂ mengikuti kaidah perhitungan Fick, yaitu :^{2,3,7}

$$VO_2 = CO \times (CaO_2 - CvO_2)$$

$$VO_2 = (HR \times SV) \times (CaO_2 - CvO_2)$$

$$VO_{2\max} = (HR_{\max} \times SV_{\max}) \times (CaO_{2\max} - CvO_{2\max})$$

di mana:

CO = Cardiac Output,

HR = Heart Rate,

SV = Stroke Volume,

CaO₂ = Konsentrasi oksigen pada arteri,

CvO₂ = Konsentrasi oksigen pada vena.

Istilah lainnya yang digunakan juga adalah *peak VO₂* (Pk VO₂), yang artinya VO₂ tertinggi (puncak) yang dapat dicapai ketika melakukan CPET. Peak VO₂ menunjukkan kapasitas maksimal tubuh dalam menghasilkan energy melalui proses metabolisme aerobik. Untuk menentukan METs dari hasil pkVO₂ maka nilai pkVO₂ dapat dibagi dengan 3.5 mL/kg/menit.^{2,14}

Dengan teknik treadmill, perkiraan kapasitas aerobik (VO₂ atau

METs) dapat dihitung menggunakan persamaan sebagai berikut :¹

$$VO_2 \text{ (jalan)} = 3,5 + (0,1 \times \text{kecepatan}) + (1,8 \times \text{kecepatan} \times \text{grade})$$

$$VO_2 \text{ (lari)} = 3,5 + (0,2 \times \text{kecepatan}) + (0,9 \times \text{kecepatan} \times \text{grade})$$

di mana satuan kecepatan adalah meter/menit, dan grade ditulis dengan angka decimal.

Bruce Protokol	Bicycle Ergometer	Perhitungan O_2 mL/kg/mnt	METs	Status Klinis	Kelas Fungsional
3mnt/stage	1 watt = 6,1 Kpm/menit				
MPGH - %GR	Dg Estimasi berat badan = 70kg				
5,5 - 20%					
5,0 - 18%					
		56,0	16		
	Kpm/menit	52,5	15		
4,2 - 16%	1500	49,0	14		
	1350	45,5	13		
	42	38,5	11		
3,4 - 14%	1.200	35,0	10		
	1.050	31,5	9		
	900	28,0	8		
	750	24,5	7		
2,5 - 12%	600	21	6		
1,7 - 10%	450	17,5	5		
	300	14	4		
1,7 - 5%		10,5	3		
1,7 - 0%	150	7	2		
		3,5	1		

Gambar 3. Perbandingan Protokol Ergocycle dan Treadmill.¹³

Tabel 6. Nilai METs²

Value	Kegiatan yang dilakukan
1.5 – 4 METs	Aktivitas ringan atau pekerjaan sederhana seperti bersih-bersih di rumah.
3 – 6 METs	Aktivitas moderate dan aktivitas seksual.
5 – 15 METs	Aktivitas berat atau olahraga berat.

Produksi Karbon Dioksida (VCO₂)

Produksi karbon dioksida (VCO₂) merupakan jumlah karbon dioksida yang diproduksi tubuh selama satu menit. Satuan yang digunakan adalah liter per kilogram berat badan per menit. Perhitungan yang digunakan adalah menghitung kadar karbon dioksida yang dihasilkan selama proses CPET.²

Respiratory Exchange Ratio (RER)

Respiratory exercise reserve merupakan perbandingan CO₂ dengan O₂ yang dihasilkan pada proses pertukaran gas hasil metabolisme di jaringan tubuh. Perbandingan ini untuk memperlihatkan kecukupan usaha dari pasien saat melaksanakan CPET. Level RER secara langsung berkaitan dengan akumulasi laktat pada otot sehingga secara kuantitatif dapat menunjukkan usaha pasien saat latihan. Ketika Ratio > 1.10 (yang artinya kadar CO₂ tinggi akibat produksi non-metabolik) artinya upaya dari pasien saat melaksanakan CPET adalah baik atau telah mencapai AT. Namun, ketika ratio < 1.0 maka beberapa kemungkinan dapat dipertimbangkan adalah kurangnya upaya dari pasien. Kurang upaya dari pasien ini dapat dikarenakan gangguan pada cardiovascular, gangguan muskuloskeletal, atau keterbatasan kemampuan pernafasan.^{2,6,7}

Tabel 7. Interpretasi Nilai RER²

Nilai	Keterangan
< 1.0	Poor effort
1.0 – 1.1	Fair effort
1.1 – 1.2	Good effort
> 1.2	Excellent effort

Minute Ventilation (VE)

Minute ventilation adalah jumlah volume pernafasan dalam satu menit, yang dihitung dengan rumus sebagai berikut :

$$VE = VA + VD^2$$

$$VE = VT \times RR^6$$

di mana,

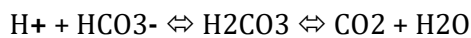
VA = ventilasi alveolar per menit,

VD = ventilasi death space per menit,

VT = Volume tidal.

Anaerobic Threshold (AT)

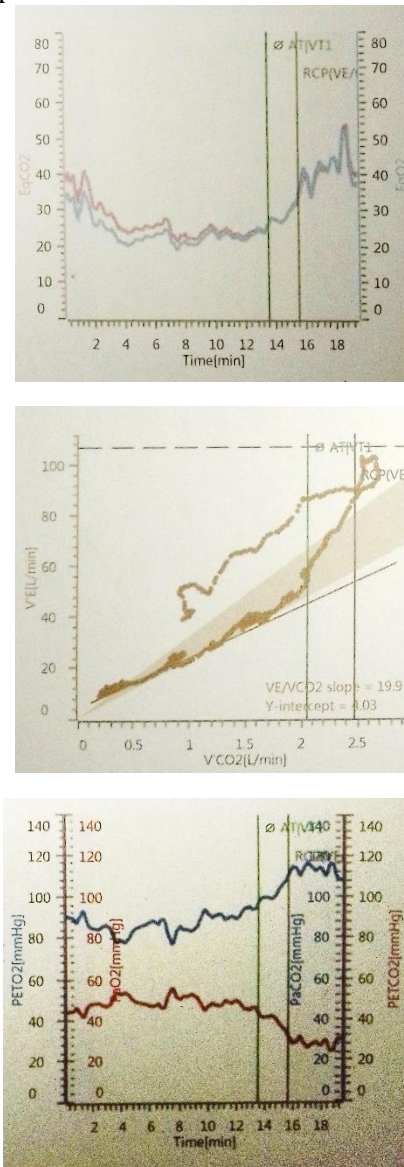
Anaerobic threshold (AT) atau *ventilatory threshold* merupakan batas kemampuan aerobik pasien yang digantikan oleh mekanisme anaerobik. Situasi ini terjadi ketika kebutuhan metabolisme akan oksigen pada saat latihan melebihi kemampuan pengiriman oksigen, sehingga muncullah mekanisme anaerobik. *Anaerobic threshold* merupakan perhitungan tidak langsung dari produksi laktat pada proses anaerob. Asam laktat yang dihasilkan dari proses anaerob akan mengalami proses buffering oleh bicarbonate sehingga menghasilkan karbondioksida non-metabolik. Peningkatan jumlah karbon dioksida ini akan menyebabkan reaksi peningkatan ventilasi (VE) akibat dari respon *chemoreceptors* pada *carotid bodies*.^{2,15}



Anaerobic threshold sangat mempengaruhi aktivitas harian seseorang. Semakin cepat terjadinya AT menunjukkan semakin terbatas aktivitas harian orang tersebut karena asam laktat yang diproduksi oleh mekanisme anaerobik mengurangi waktu kerja otot. *Anaerobic threshold* umumnya berada pada kisaran 47% - 64% $\text{VO}_2 \text{ max}$ / pk VO_2 , dapat meningkat pada individu dengan pelatihan rutin. Dalam mengidentifikasi tingkat risiko perioperative pada pasien tua yang akan menjalani operasi mayor, AT di bawah 11 mL/kg/menit menunjukkan tingkat risiko tinggi.²

Menentukan AT melalui perhitungan diagram dapat menggunakan 3 pola umum, yaitu metode *V-slope* ($\text{VC}\text{O}_2/\text{VO}_2$), garis potong pada *ventilatory equivalent* oksigen (VE/VO_2) dengan *ventilatory*

equivalent karbondioksida (VE/VCO_2), dan garis lurus tekanan *end-tidal* oksigen (PETO_2) dengan *end-tidal* karbon dioksida (PETCO_2). Dengan menggabungkan setidaknya tiga diagram ini, maka akan ditemukan garis nilai AT dengan lebih tepat.^{2,6,7}



Gambar 4. Diagram *Ventilatory Threshold* berdasarkan A. $\text{VC}\text{O}_2/\text{VO}_2$, B. Titik perubahan VE/VCO_2 , dan C. PET O_2 dan PET CO_2 .

Sumber: Dokumentasi pribadi

Oxygen Pulse (O2 Pulse)

Oxygen pulse didefinisikan sebagai jumlah oksigen yang

dikonsumsi dari volume darah yang mengalir ke jaringan di setiap detak jantung. *Oxygen pulse* merupakan perhitungan tidak langsung untuk menilai stroke volume (SV) individu.² Perhitungan O₂ Pulse terkait dengan rumus Fick, di mana :

$$VO_2 = (HR \times SV) \times (CaO_2 - CvO_2)$$

dengan asumsi bahwa konsentrasi oksigen arteri dan vena tidak berubah/konstan ketika mencapai *peak exercise*, maka persamaan tersebut dapat dilihat sebagai :

$$VO_2/HR \text{ (O}_2 \text{ pulse)} = SV$$

Oxygen pulse akan mengalami penurunan pada pasien dengan gangguan fungsi ventrikel kiri dan / atau penyakit katub jantung, yang secara fisiologis mempengaruhi penurunan stroke volume.²

Rasio Ventilasi – Produksi Karbon dioksida (VE/VC02)

Penghubung utama dari respon sirkulasi dengan ventilatori adalah produksi karbon dioksida. Sehingga, hubungan antara ventilasi dan produksi karbon dioksida ini merupakan salah satu petunjuk dari *ventilatory efficiency*. Secara singkatnya, rasio VE/VC02 menunjukkan hubungan antara ventilasi dan perfusi.

Tabel 8. Interpretasi Nilai VE/VC02^{2,6}

Nilai	Keterangan
< 35	Normal
> 40	Kategori risiko tinggi pada pasien dengan gagal jantung (HF)
> 60	Berkaitan dengan Penyakit yang kompleks

Di awal latihan, rasio VE/VC02 sedikit menurun oleh karena relasi yang baik antara ventilasi dan produksi karbon dioksida. Ketika

latihan berlangsung, rasio VE/VC02 meningkat secara konstan karena pernafasan VE dapat mengimbangi VC02. Ketika mencapai latihan puncak (*peak exercise*) produksi laktat terjadi yang menandakan terjadinya proses anerobik atau tercapainya AT. Peningkatan asam laktat ini meningkatkan produksi karbon dioksida non-metabolik yang merangsang reflek chemoreceptor sehingga meningkatkan frekuensi pernafasan. Peningkatan frekuensi pernafasan ini menyebabkan peningkatan VE sehingga rasio VE/VC02 sedikit meningkat.^{2,7}

Heart Rate Reserve dan Breathing Reserve (BR)

Dalam kondisi latihan maksimal, *heart rate reserve* seharusnya mendekati 0. Dengan perhitungan **prediksi maximal heart rate = 220 – usia (dalam tahun)**, maka target yang diharapkan pada saat melakukan CPET adalah HR Reserve < 15% (atau mencapai 85% prediksi maximal *heart rate*). Ketika ditemukan hasil dengan *HR reserve* > 15%, perlu dipertimbangkan ketidakadekuat melaksanakan latihan atau kemungkinan terjadinya *chronotropic incompetence*. Kejadian *chronotropic incompetence* menunjukkan kemungkinan peningkatan risiko kematian pada pasien dengan penyakit kardiovaskular.¹ Penilaian pada *HR reserve* perlu memperhatikan kondisi-kondisi pada pasien karena *heart rate* dapat dipengaruhi faktor obat yang dikonsumsi pasien (contohnya beta blocker). Sehingga, pada pasien dengan penggunaan beta blocker, penilaian *HR reserve* perlu penyesuaian.⁶

Ventilatory reserve atau *breathing reserve* (BR) memiliki rentangan 30% – 50%, setidaknya

tidak boleh < 20%. Perhitungan ini menggunakan rumus :

$$BR = 1 - V_{Emax}/MVV$$

dengan MVV adalah *maximum voluntary ventilation*, yang dihitung secara langsung ataupun secara tidak langsung. Perhitungan langsung menggunakan pernafasan inspirasi-ekspirasi secara sadar yang cepat dan dalam, selama 12 – 15 detik.

Perhitungan tidak langsung menggunakan rumus **FEV1 x 40**. Hasil dari MVV ini menunjukkan kapasitas maksimal ventilasi dan daya tahan otot-otot pernafasan. Apabila BR rendah (disertai penurunan saturasi oksigen), maka dimungkinkan penyebabnya berasal dari pernafasan. Sebaliknya, apabila BR tinggi, maka pengaruh cardiovascular bisa dipertimbangkan.²

EKG, Tekanan Darah dan Saturasi

Di samping melihat perubahan gas dan rasio-rasionya, pelaksanaan CPET juga memantau kondisi pasien dengan pemasangan dan pemantauan rutin EKG, tekanan darah, dan saturasi oksigen. Ke tiga alat ini dipasangkan selama proses pelaksanaan CPET berlangsung. Pelaksana diharuskan memantau parameter-parameter ini untuk melihat kemungkinan terjadinya kejadian yang berkaitan dengan indikasi menghentikan pelaksanaan CPET (lihat **Tabel 3**).

Tekanan darah sistolik akan meningkat seiring proses fase latihan hingga mencapai tahap mendatar (plateau). Sedangkan untuk tekanan darah diastolic cenderung akan tetap sama atau sedikit menurun selama proses fase latihan. Apabila dalam

penilaian tekanan darah berkelanjutan ditemukan peningkatan tekanan darah sistolik kurang dari 20 – 30 mmHg atau (justru) penurunan tekanan darah di bawah dari tekanan darah istirahat, maka kejadian ini mengindikasikan gangguan pada jantung pembuluh darah, diantaranya : aortic outflow obstruction, disfungsi berat pada ventrikel kiri, iskemia miokardium, atau penggunaan obat sebelumnya (contohnya penggunaan obat antihipertensi). Pertimbangkan pula kondisi di luar masalah jantung pembuluh darah apabila terjadi hipotensi selama latihan, seperti dehidrasi dan pelaksanaan waktu latihan yang memanjang. Pemeriksaan tekanan darah secara otomatis dapat dilakukan dalam selang waktu 2-3 menit.¹

Saturasi oksigen (yang tergambarkan pada *pulse oxymetry*) menunjukkan estimasi proses oksigenisasi selama proses latihan. Bentuk *pulse oxymetry* yang dapat digunakan yaitu alat yang diletakan pada telinga pasien atau pada jari. Apabila dalam proses CPET ditemukan saturasi oksigen menurun > 5%, maka pelaksana perlu mempertimbangkan kejadian abnormal hypoxemia yang terinduksi oleh latihan (abnormal exercise-induced hypoxemia). Hasil yang menunjukkan saturasi oksigen < 80% merupakan tanda desaturasi yang mengindikasikan penghentian pelaksanaan CPET.¹

Dari data-data tersebut di atas, maka dapat digabungkan nilai normal dari masing-masing perhitungan sebagai berikut :¹⁶

Tabel 9. Nilai Normal Variabel Perhitungan CPET.⁷

Variabel	Nilai Normal
pkVO2	> 84% predicted
AT	> 40% pkVO2 (40% – 80%)
HR max	> 90% age predicted
Heart Rate Reserve	< 15 beats/min
Tekanan darah	< 220/90
O2 pulse (VO2/HR)	> 80%
Ventilatory / Breathing Reserve (BR)	MVV – VEmax > 11 Liter, atau VEmax/MVV x 100 < 85%
Laju Pernafasan (Respiratory Rate)	< 60 x.menit
VE/VCO2 pada AT	< 34

Keterangan:

pkVO2 = Peak VO2

VO2 = Oksigen consumption per unit time

AT = Anaerob Threshold

HR = Heart Rate

MVV = Maximum Voluntary Ventilation

VEmax = Minute ventilation maximum

VE = Minute Ventilation

VCO2 = Carbon Dioxida expiration/output

Di samping variable-variabel terukur di atas, pelaksana juga harus sigap menilai tanda kegawatan jantung paru, perubahan fisik/ mimik wajah, dan tanda-tanda kelelahan dari pasien. Penggunaan skala Borg dan Visual Analog Scale (VAS) akan membantu menilai intensitas latihan yang dirasakan oleh pasien. Pencapaian skala Borg 17 menunjukkan upaya yang maksimal (dan dianggap reliable) dalam pelaksanaan CPET.¹

Interpretasi CPET

Cardiopulmonary Exercise Test ini memiliki manfaat untuk mengestimasi METs seseorang (melalui pengukuran peak VO2). Disamping itu, CPET memiliki manfaat dalam menentukan penyebab kesulitan bernafas (dyspnea) saat aktivitas, dan melihat respon jantung dan paru-paru ketika dilakukan latihan.¹⁷ Gangguan pertukaran gas dapat terjadi pada beberapa level, diantaranya gangguan pada tahap konsumsi di tingkat mitochondria, gangguan transportasi oleh sistem kardiovaskular, atau gangguan dalam proses pertukaran gas di sistem pernafasan. Mengetahui lokasi atau

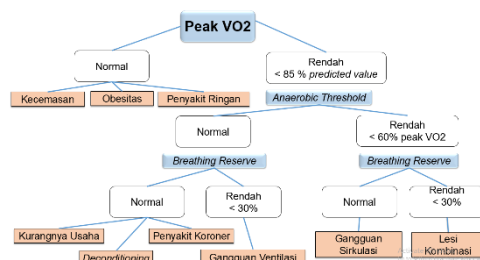
proses terjadinya gangguan akan memberikan dampak luas dalam penanganan pasien. Kemampuan ini yang tidak dimiliki pada standar diagnosis lainnya, seperti tes treadmill.

Merujuk pada diagram alur American Medical Association dalam menentukan kemungkinan penyebab dyspnea dan fatigue saat latihan/ aktivitas, maka pola pikir pertama adalah menentukan peak VO2 (pk VO2) terlebih dahulu. Dengan melihat apakah pk VO2 kurang dari 85% (predicted VO2) sebagai *cut point*, maka nilai yang < 85% dimasukkan dalam nilai Rendah dan > 85% menunjukkan nilai normal. Jika pasien mampu mencapai nilai pkVO2 85% saat latihan, yang artinya kemampuan konsumsi oksigen mencapai target, maka kemungkinan dyspnea atau fatigue diakibatkan oleh kecemasan, obesitas, atau penyakit ringan lainnya.²

Pada pk VO2 yang rendah (<80%), kita melihat nilai AT. Dengan rentangan nilai normal AT 47% – 64% predicted pk VO2, maka nilai di bawah 40% menunjukkan nilai rendah patologis yang mengarah pada circulatory insufficiency. Selanjutnya

kita bandingkan nilai BR, di mana rentangan nilai BR berkisar antara 30% - 50%. Pada pasien yang mencapai $BR < 30$, maka kecenderungan untuk terjadinya gangguan ventilasi, terlebih lagi jika ditunjukkan dengan adanya penurunan saturasi oksigen saat latihan.²

Pada pk VO₂ yang rendah namun tidak ditemukan gangguan metabolik lainnya, maka perlu dipertimbangkan untuk melihat RER. Apabila $RER < 1.0$ maka dimungkinkan dyspnea dan fatigue terjadi karena kurangnya usaha (poor effort), kecemasan (anxiety), atau penyakit ringan lainnya.²



Gambar 5. Diagram Alur Interpretasi CPET.²

CPET pada Pasien HF

Beberapa penelitian menunjukkan manfaat penggunaan CPET sebagai sarana evaluasi pasien dengan sistolik Cardiac failure (HF).^{18,19} Pada studi Veteran Administratin Heart Failure Trial, pasien dengan $VO_2 \text{ max} \leq 14 \text{ mL/kg/menit}$ menunjukkan tingkat mortalitas 2x lebih tinggi dibandingkan pasien dengan $VO_2 \text{ max}$ lebih dari 14 mL/kg/menit .²⁰ Pada kasus pasien HF yang menjalani transplantasi jantung, pk VO₂ merupakan predictor tunggal dalam menentukan survival rate pasca transplantasi, sehingga CPET

merupakan modalitas penting pada saat evaluasi awal pada pasien dengan HF tingkat lanjut yang akan menjalani transplantasi jantung.²

Pada pasien yang obese, dengan kadar lemak yang lebih banyak, maka akan mengganggu perhitungan dari pk VO_{2.5} Kondisi obese ini sering ditemukan pada pasien dengan HF. Untuk memberikan hasil penilaian yang lebih akurat, penggunaan lean body mass jauh lebih baik dibandingkan penggunaan pk VO₂ tradisional yang menggunakan total weight-adjusted values. Nilai pk VO₂ dengan cutoff 19 mL/kg/minute pada lean body mass memberikan nilai prognosis yang lebih baik dilihat dari kurve survival. Dengan mengukur lemak tubuh menggunakan metode 3 posisi lipat kulit (skin fold test) akan membantu menentukan lean body mass pasien sebelum melakukan CPET.²

Selain menghitung pk VO₂, Oksigen pulse (O₂ pulse) juga dapat digunakan untuk mengevaluasi prognosis pasien dengan HF. Penggunaan O₂ pulse yang disesuaikan dengan lean body mass dengan cut off point 14 mL/beat memberikan prognosis event-free survival lebih baik pada pasien HF.²

Pada kasus pasien HF yang mendapatkan terapi maksimal, dalam hal ini pemberian beta-blocker, laju jantung (HR) pasien akan terpengaruh oleh efek obat. Perubahan HR ini akan mempengaruhi nilai prognosis pk VO₂. Dalam hal ini, O₂ pulse memberikan penilaian prognosis lebih baik dibandingkan pk VO₂. Di lain sisi, pasien HF memiliki keterbatasan dalam aktivitas fisik oleh karena ambang nyeri angina yang

rendah atau ventricular arritmia berat, maka perhitungan VE/VC02 memberikan gambaran layaknya pk VO2. Penurunan nilai VE/VC02 kurang dari 10% di awal latihan memberikan gambaran pk VO2 < 14 mL/kg/ menit dan outcome yang buruk pada pasien HF.²

RINGKASAN

Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) merupakan modalitas non-invasif yang bermanfaat dalam menentukan tingkat kebugaran seseorang, terutama kaitannya dengan penggunaan oksigen dalam proses metabolisme tubuh. Dengan parameter-parameter yang ada, kemampuan menilai tingkat kebugaran melalui CPET ini akan membantu dalam membedakan dyspnea saat aktivitas yang diakibatkan oleh faktor pernafasan, faktor jantung, atau gabungan dari keduanya (mix). Kemampuan menilai tingkat kebugaran ini juga dapat digunakan untuk menilai prognosis pada pasien dengan gagal jantung. VO2 max nilai cut off 19 mL/kg/menit yang disesuaikan dengan lean body mass memberikan patokan lebih baik dalam menilai prognosis cumulative survival pada pasien dengan gagal jantung. Di lain sisi, O2 pulse dengan nilai cut off 14 mL/kg/menit yang disesuaikan dengan lean body mass memberikan gambaran lebih baik dalam menilai event-free survival pada pasien gagal jantung.

DAFTAR PUSTAKA

1. PERKI. Pedoman Uji Latih Jantung: Prosedur dan Interpretasi. Perki 53 (2016).
2. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO. Understanding the basics of cardiopulmonary exercise testing. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(12):1603-1611. doi:10.4065/81.12.1603
3. Arena R, Myers J, Williams MA, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation.* 2007;116(3):329-343. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.184461
4. Taylor C, Nichols S, Ingle L. A clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing 1: an introduction. *Br J Hosp Med (Lond).* 2015;76(4):192-195. doi:10.12968/hmed.2015.76.4.192
5. Toma N, Bicescu G, Enache R, et al. Cardiopulmonary exercise testing in differential diagnosis of dyspnea. *Maedica (Bucur).* 2010;5(3):214-218.
6. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122(2):191-225. doi:10.1161/CIR.0b013e3181e52e69
7. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, et al. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgrad Med J.* 2007;83(985):675-682. doi:10.1136/hrt.2007.121558
8. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation.* 2002;106(14):1883-1892. doi:10.1161/01.cir.0000034670.06526.15
9. Kowlg, G. & Hsu, J. J. Exercise Physiology for the Sports Cardiology Fellow. 2021;1-11 (2021).
10. Series, I. Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET). 2020:201.

11. Dean, A. dkk. ACSM's Guideline Exercise Testing and Prescription 10th Edition. (Wolters Kluwer, 2016).
12. Weisman, I. M. dkk. American Thoracic Society / American College of Chest Physicians ATS / ACCP Statement on Cardiopulmonary. 2003;167:211-277.
13. Victor F. Froelicher, Jonathan Myers. Exercise and the Heart. Fifth Edition. (Pioli SF, ed.). Elsevier Inc; 2006.
14. Nichols S, Taylor C, Ingle L. A clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing 2: test interpretation. Br J Hosp Med (Lond). 2015;76(5):281-289. doi:10.12968/hmed.2015.76.5.281.
15. Maron BA, Cockrill BA, Waxman AB, et al. The invasive cardiopulmonary exercise test. Circulation. 2013;127(10):1157-1164. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104463.
16. Koch B, Schäper C, Ittermann T, et al. Reference values for cardiopulmonary exercise testing in healthy volunteers: the SHIP study. Eur Respir J. 2009;33(2):389-397. doi:10.1183/09031936.00074208
17. Guazzi M, Arena R, Halle M, et al. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. Circulation. 2016;133(24):e694-e711. doi:10.1161/CIR.0000000000000406
18. Husain K, Ansari RA, Ferder L. Alcohol-induced hypertension: Mechanism and prevention. World J Cardiol. 2014;6(5):245-252. doi:10.4330/wjc.v6.i5.245
19. Corrà U, Mezzani A, Bosimini E, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in chronic heart failure: a prognosticating algorithm for the individual patient. Chest. 2004;126(3):942-950. doi:10.1378/chest.126.3.942
20. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med. 1991;325(5):303-310. doi:10.1056/NEJM199108013250502

Tinjauan Pustaka

Manfaat Vitamin E pada Kulit

Benefits of Vitamin E on the Skin

Santosa Basuki¹, Rizky Devitasari¹

¹Departemen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya – RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Diterima 12 Januari 2022; direvisi 11 Januari 2022; publikasi 5 Februari 2022

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:
Rizky Devitasari, Departemen
Dermatologi dan Venerologi,
Universitas Brawijaya, RSUD
Dr. Saiful Anwar Malang
Email:
dev_kediri@yahoo.co.id

ABSTRAK

Vitamin E memiliki banyak fungsi bagi tubuh manusia. Peran vitamin E pada kulit meliputi sebagai antioksidan, menjaga kelembapan kulit, perlindungan terhadap sinar matahari, serta proses penyembuhan luka. Sumber dari vitamin E dapat diperoleh dari minyak nabati, kacang-kacangan, biji-bijian, daging dan susu. Kekurangan vitamin E dapat diakibatkan oleh asupan makanan atau gangguan absorpsi. Gangguan absorpsi dari lemak seperti keadaan *cystic fibrosis*, *Crohn's disease*, dapat menimbulkan defisiensi dikarenakan pembawa dari vitamin E adalah lemak. Hal ini juga dapat mempengaruhi fungsi proteksi membrane sel terhadap radikal bebas sampai dengan pengaruh pada sistem organ. Terapi vitamin E dapat berupa topikal dan sistemik. Vitamin E topikal yang digunakan sebagai komponen produk kulit memiliki efek antiproliferasi dan antiinflamasi dan pada konsentrasi antara 2 sampai 20%. Vitamin E dalam bentuk oral adalah D- α tokoferol, dengan dosis oral antara 50 IU dan 1000 IU per hari.

Keywords: Vitamin E; Kulit; Antioksidan.

ABSTRACT

Vitamin E has many functions for the human body. The role of vitamin E in the skin includes being an antioxidant, maintaining skin moisture, protection against sunlight, and the process of wound healing. Sources of vitamin E can be obtained from vegetable oils, nuts, seeds, meat and milk. Vitamin E deficiency can result from food intake or absorption disorders. Impaired absorption of fat such as cystic fibrosis, Crohn's disease, can cause deficiency because the carrier of vitamin E is fat. This can also affect the protective function of cell membranes against free radicals to influence organ systems. Vitamin E therapy can be both topical and systemic. Topical vitamin E used as a component of skin products has anti-inflammatory and antiproliferative effects in concentrations ranging from 2 to 20%. Vitamin E in oral form is D- α tocopherol, with an oral dose of between 50 IU and 1000 IU per day.

Keywords: Vitamin E; Skin; Antioxidan.

PENDAHULUAN

Vitamin E adalah sekelompok senyawa yang terdiri dari tokoferol dan tokotrienol. Vitamin E ditemukan pertama kali oleh Bishop dan Evan pada tahun 1922, merupakan antioksidan lipofilik utama dalam plasma, membran, dan jaringan. Vitamin ini tidak dapat larut dalam air serta dikenal sebagai agen antioksidan. Vitamin E adalah nutrisi penting yang semakin mendapat perhatian dalam dermatologi karena kandungan antioksidannya. Sumber makanan yang memiliki kandungan vitamin E adalah berupa minyak nabati, kacang-kacangan, biji-bijian, daging dan susu.^{1,2,3}

Komponen vitamin E yang paling aktif adalah alfa tokoferol. Pada usus halus alfa tokoferol diabsorpsi secara difusi, hal ini bergantung ada tidaknya lemak dalam makanan yang dikonsumsi serta fungsi pankreas dan biliar yang baik. Fungsi penting vitamin E adalah sebagai antioksidan. Antioksidan dapat menghalau serangan radikal bebas yang akan merusak sel, dengan demikian tubuh terhindar dari kerusakan akibat serangan radikal bebas. Beberapa penelitian menyatakan vitamin E dapat menurunkan infeksi apabila kadar vitamin E tubuh meningkat.⁴ Fungsi lainnya yaitu mampu melawan penuaan dini pada kulit (*anti-aging*). Riset menunjukkan bahwa vitamin E membantu memberikan kelembapan pada kulit.⁵

Tujuan penulisan ini adalah membahas mengenai peran vitamin E pada kulit serta penggunaan vitamin E yang tepat. Diharapkan adanya makalah ini dapat memberikan

tambahan khasanah pengetahuan mengenai manfaat vitamin E pada kulit dan penyakit kulit, serta penggunaan terapi vitamin E di bidang kulit.

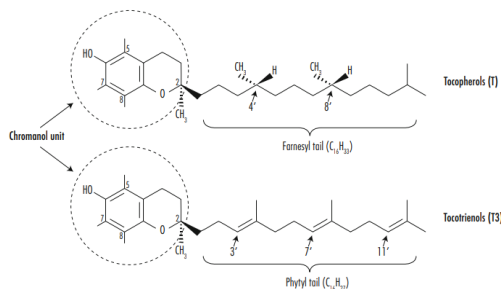
Definisi Vitamin E

Vitamin E merupakan jenis vitamin merupakan yang terdiri dari 2 (dua) komponen, yaitu tokoferol dan tokotrienol. Tokoferol dan tokotrienol dibedakan atas empat macam yaitu α , β , γ , dan δ . Salah satu diantaranya α -tokoferol memiliki porsi paling banyak. Istilah vitamin E mengacu pada delapan molekul yang terjadi secara alami yaitu empat tokoferol dan empat tokotrienol, yang menunjukkan aktivitas vitamin E. Seperti halnya vitamin pada karoten dan vitamin C, peranan vitamin E sebagai memiliki peran antioksidan yang menonjol.^{1,2,6} Vitamin E merupakan antioksidan lipofilik utama dalam plasma, membran, dan jaringan. Vitamin E tidak dapat larut dalam air, namun dapat larut pada minyak, aseton, dan komponen kategori pelarut lemak (*fat-soluble*). Oleh karena tidak dapat larut air, proses penyerapan vitamin E dibantu oleh organ empedu sebagai pengemulsi.^{1,2,7,8}

Struktur Kimia Vitamin E

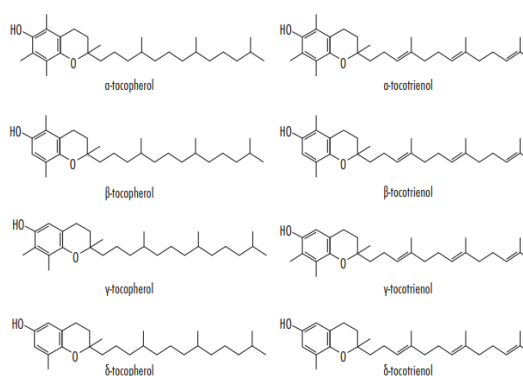
Struktur vitamin E memiliki unit kromanol (cincin kromanol dengan hidroksil alkohol berkelompok). Tokoferol memiliki ekor farnesyl ($C_{16}H_{33}$) dan memiliki konfigurasi 2R, 4R, 8R. Sedangkan tokotrienol memiliki ekor phytyl ($C_{16}H_{22}$), ikatan rangkap pada konfigurasi 3R, 7R, dan 11 R. Setiap bentuk vitamin E memiliki aktivitas biologisnya sendiri,

namun bentuk yang paling aktif adalah α -tokoferol.¹



Gambar 1. Struktur kimia vitamin E yang terdapat unit kromanol (cincin kromanol dengan hidroksil alkohol berkelompok).¹

Vitamin E mengacu pada kelompok yang memiliki delapan molekul cincin kromanol dengan gugus hidroksil alkohol dan rantai samping (12-karbon) yang mengandung dua gugus metil tengah dan dua gugus metil lagi pada akhir. Pada empat tokoferol memiliki rantai jenuh, sedangkan empat tokotrienol berisi tiga ikatan rangkap, semuanya membawa gugus metil. Keempat tokoferol dan empat tokotrienol memiliki bentuk α , β , γ , dan δ , nama tersebut tergantung posisi dan jumlah gugus metil pada cincin kromanol (gambar 2).¹



Gambar 2. Struktur tokoferol dan tokotrienol.¹

Metabolisme Vitamin E

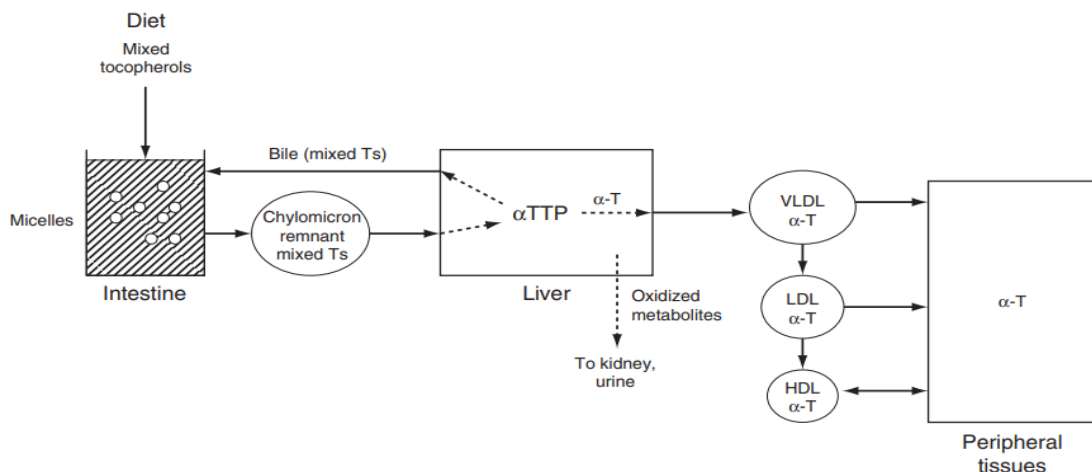
Penyerapan vitamin E tergantung pada lemak dalam diet, serta fungsi organ empedu dan pankreas yang baik. Vitamin ini tidak memiliki protein pembawa spesifik dalam plasma, setelah terabsorpsi di usus halus bergabung ke dalam kilomikron, kemudian berpindah ke dalam lipoprotein. Selanjutnya vitamin E diproses dalam hepar dan bergabung dengan Very-Low-Density Lipoprotein (VLDL), pada tahap ini bentuk α -tokoferol lebih banyak dibandingkan lain, kemudian disekresikan kembali. Sebagian jumlah VLDL dengan kandungan trigliserida (TG) kembali lagi ke dalam hepar, dan sebagian lagi dirubah oleh lipoprotein lipase menjadi bentuk *Low-Density Lipoprotein* (LDL). Selama proses ini vitamin E juga secara spontan berpindah ke High-Density Lipoprotein (HDL). Dalam sirkulasi, transport vitamin E dibantu oleh polyunsaturated lipid. jumlah tokoferol yang bersirkulasi berkorelasi positif dengan jumlah total lipid dan kolesterol.⁴

Diperlukan suatu mediasi reseptor agar vitamin E dapat masuk ke dalam sel yaitu melalui proses dengan bantuan lipoprotein lipase. Sebagian besar Vitamin E pada sel-sel non adiposa terdapat pada membran sel yang dapat dimobilisasi.⁴ Namun proses transport diatas dapat terganggu apabila dalam kondisi hiperlipidemia, hiperkolesterolemia, hal tersebut akan menurunkan plasma uptake terhadap vitamin E yang diabsorpsi.⁵ Tokoferol bertukar cepat antara lipoprotein dan eritrosit (sekitar seperempat dari total vitamin E eritrosit berganti tiap jam), dengan

demikian, konsentrasi vitamin E dan eritrosit dalam plasma sangat berkorelasi (mengandung 15-25% dari total vitamin E dalam plasma).⁵

Dikarenakan vitamin E adalah pelindung membran, maka kadar tokoferol plasma berbanding terbalik terhadap proses hemolisis oksidatif. Hubungan tersebut dapat

menginterpretasikan kadar α tokoferol plasma digunakan sebagai ukuran status vitamin E, nilai pada orang normal $\geq 0,5$ mg/dl yang dikaitkan dengan proteksi hemolisis dan dianggap parameter pemenuhan gizi seseorang (tabel 1).⁵ Sekitar 60% vitamin E dalam makanan berasal dari minyak nabati atau produk yang dibuat dengan minyak nabati.^{1,6,7,9,10}



Gambar 3. Absorpsi dan Transport Vitamin E.⁵

Sumber Vitamin E

Berikut tabel kebutuhan vitamin E:

Tabel 2. RDA (*Recommended Dietary Allowance*) vitamin E.⁷

Usia	Kebutuhan dalam mg (IU)	
	Pria	Wanita
0-6 bulan	4 (6)	4 (6)
7-12 bulan	5 (7,5)	5 (7,5)
1-3 tahun	6 (9)	6 (9)
4-8 tahun	7 (10,4)	7 (10,4)
9-13 tahun	11 (16,4)	11 (16,4)
>14 tahun	15 (22,4)	15 (22,4)
Wanita hamil	-	15 (22,4)
Wanita menyusui	-	19 (28,4)

Sifat dan Fungsi Vitamin E

Di dalam tubuh, vitamin E tidak dapat disintesis sehingga harus dikonsumsi dari makanan dan suplemen. Aktivitas biologis vitamin E yang dikenal adalah tokoferol dan tokotrienol.^{6,10} Manfaat vitamin E yaitu sebagai antioksidan, dapat menstimulasi respon imunologi. Beberapa penelitian mengemukakan, kejadian infeksi akan mengalami penurunan bilamana jumlah vitamin E di dalam sirkulasi meningkat. Vitamin E dalam tubuh juga dapat menghambat perubahan molekul nitrit dalam asap rokok menjadi *nitrosamine*. *Nitrosamine* merupakan zat yang dikenal sebagai promotor kanker.^{6,10,11}

Tabel 3. Bahan makanan dengan kandungan vitamin E. ^{7,10}

Makanan (100 gr)	Kadar Vit. E (IU)
Minyak & lemak	
Minyak kecambah	177,97
Minyak bunga matahari	72,56
Minyak kacang	28,13
Margarin	20,66
Mayonaise	19,32
Margarin keras	16,01
Minyak kacang kedelai	11,80
Mentega	3,22
Biji-bijian dan produknya	
Kecambah	17,36
Beras merah	2,01
Roti, roti putih	0,80
Beras putih	0,13
Kacang-kacangan	
Kacang	10,73
Peanut butter	9,24
Daging, ikan, telur, susu	
Hati	0,94
Udang	0,89
Ayam	0,86
Telur	0,69
Susu fullcream	0,06
Buah-buahan	
Apel	0,46
Pisang	0,33
Strawberi	0,19
Sayuran	
Asparagus	2,68
Bayam	2,67
Brokoli	0,69
Kentang	0,05

Defisiensi vitamin E

Defisiensi vitamin E terjadi apabila terdapat kekurangan konsumsi makanan maupun gangguan absorpsi lemak.

Kejadian defisiensi vitamin E sangatlah bervariasi, sehubungan dengan fungsinya memproteksi membran sel terhadap radikal bebas yang terbentuk pada saat metabolisme maupun pengaruh lingkungan.⁵

Defisiensi vitamin E berat yang terjadi dalam waktu yang lama dapat mengakibatkan kebutaan, gangguan irama jantung abnormal, dan penyakit jantung lainnya. Kekurangan vitamin

tersebut berpengaruh pada tiga organ, diantaranya neuromuskuler, vaskuler, dan reproduksi. Kondisi yang berpengaruh sistem neuromuskuler berupa kelemahan otot, ataksia, penurunan refleks, neuropati perifer, serta degenerasi saraf dan otot. Kekurangan vitamin E merupakan hal yang jarang terjadi dikarenakan setiap hari mendapatkan cukup asupan vitamin E sebesar 7-11 mg. selain dari permasalahan sumber asupan, kekurangan vitamin E dapat disebabkan penyakit, seperti *cystic fibrosis*, Crohn's disease, gangguan hati, dan penggunaan obat penurun kolesterol.⁵

Overdose vitamin E

Banyak orang ingin mendapatkan manfaat vitamin E secara maksimal, dengan mengonsumsi mikronutrien dalam jumlah yang melebihi batas ideal. Hal tersebut dapat membahayakan kesehatan tubuh. Terdapat laporan efek negatif pada manusia yang mengonsumsi lebih dari 1000 mg vitamin E per hari termasuk sakit kepala, kelelahan, mual, gangguan penglihatan, kelemahan otot, kreatinuria ringan, dan gangguan pencernaan. Kelebihan vitamin E paling berbahaya adalah meningkatkan risiko perdarahan dengan menurunkan kemampuan tubuh untuk melakukan pembekuan darah. Risiko terburuk dari kelebihan vitamin E adalah perdarahan, termasuk di otak akibat stroke hemoragik.^{5,20}

Vitamin E pada dosis yang sangat tinggi dapat mengganggu fungsi vitamin lain yang larut dalam lemak. Pada hewan coba, E

hypervitaminotic telah ditemukan untuk menunjukkan gangguan mineralisasi tulang, berkurangnya penyimpanan vitamin A di hati, dan koagulopati. Pada keadaan ini, dapat diperbaiki dengan peningkatan suplemen atau makanan bervitamin (vitamin D, A, dan K).⁵ Suplemen vitamin E dapat mengakibatkan interaksi obat ketika dikonsumsi lebih dari 300 mg per hari, dan satu penelitian mencatat peningkatan risiko stroke pada orang yang mengonsumsi 180 mg per hari. Oleh karena itu perlu dikonsultasikan lebih lanjut kepada dokter untuk keperluan suplemen vitamin E.²⁰

Peran Vitamin E pada Kulit

Sebagai antioksidan alami, vitamin E mampu menangkal radikal bebas dan molekul oksigen. Vitamin E juga berperan dalam mencegah peroksidasi membrane asam lemak tak jenuh. Vitamin E dan C berkaitan dengan efektivitas antioksidan masing-masing α -tokoferol yang aktif dapat diregenerasi dengan adanya interaksi dengan vitamin C yang menghambat oksidasi radikal bebas peroksi. Alfa tokoferol dapat membuang dua radikal bebas peroksi dan mengkonjugasinya menjadi glukoronat ketika diekskresi di ginjal. Vitamin E secara keseluruhan dipergunakan untuk melawan tanda-tanda penuaan dini pada kulit, atau dikenal dengan sebutan produk *anti aging*.

Vitamin E sebagai antioksidan

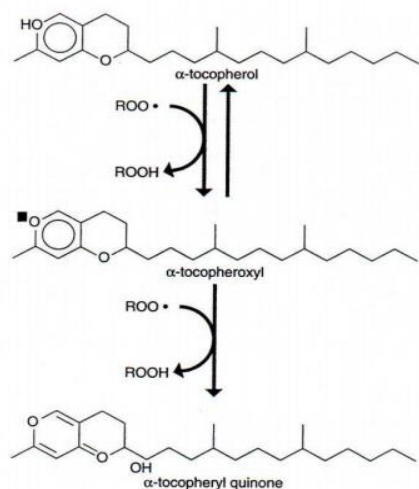
Radikal bebas merupakan senyawa oksigen reaktif, dikenal sebagai senyawa yang tidak memiliki elektron berpasangan. Karena

reaktifitas yang tinggi, maka dapat menarik elektron disekitarnya, serta mampu mengubah molekul menjadi radikal bebas. Radikal bebas dapat menarik elektron, sama seperti oksidan. Oleh karena itu, radikal bebas juga dapat disebut sebagai oksidan, namun tidak semua oksidan dapat digolongkan radikal bebas. Suatu radikal bebas dapat menjadi radikal baru apabila bertemu dengan molekul lain, sehingga hal ini akan membentuk reaksi berantai (*chain reaction*).⁵

Vitamin E dianggap memiliki peran fungsional dasar dalam pemeliharaan integritas membran di hampir semua sel-sel tubuh. Fungsi antioksidannya melibatkan pengurangan radikal bebas, sehingga melindungi terhadap reaksi yang berpotensi merusak sel. Vitamin E terdapat pada membrane sel, pada bagian lemak yang dapat melindungi sel tersebut dari degradasi oksidatif oleh oksigen reaktif spesies yang tinggi dan berbagai radikal bebas.⁵

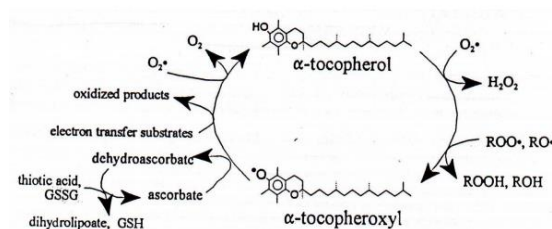
Peranan vitamin E sebagai antioksidan yaitu akan mengalami oksidasi primer menjadi *tocopherylquinone*, melalui jalur radikal *tocoperoxyl* semi stabil (Gambar 4). Proses oksidasi monovalent tokoferol menjadi radikal *tocoperoxyl* adalah reaksi yang dapat kembali, kemudian proses oksidasi selanjutnya berlangsung satu arah. *Tocopherylquinone* tidak memiliki vitamin E yang bersifat aktif, produksi *tocopherylquinone* hanya dapat menggambarkan adanya katabolisme dan menunjukkan hilangnya vitamin dari sistem. α -*tocopherylquinone* tereduksi menjadi α -*tocopherylhydroquinone*, yang

terkonjugasi dengan asam glukoronat akan disekresikan ke dalam empedu, dan terakhir akan diekskresikan dalam feses, ini merupakan jalur eliminasi dari vitamin E. Kurang dari 1% asupan vitamin E yang diabsorpsi akan diekskresi melalui urin.



Gambar 4. Mekanisme vitamin E terhadap radikal bebas. Vitamin E akan mengalami oksidasi primer menjadi tocopherylquinone, melalui jalur radikal tocopheroxyl semi stabil.^{4,5}

Pada metabolisme tubuh manusia, vitamin E dapat diproses kembali (*recycling*) dengan reduksi radikal *tocopheroxyl* yang dapat kembali ke tokoferol (gambar 5).⁵ Peran vitamin E sebagai antioksidan biologis adalah dengan memelihara integritas membrane sel, dan potensi yang dapat merusak seperti ROS. Vitamin ini dapat memutus reaksi rantai di antara *Polyunsaturated fatty acids* (PUFAs) di dalam membrane sel, hal ini dikarenakan reaktivitas *phenolic hydrogen* pada kelompok C-6 hidroksil dan kemampuan cincin *chromanol* untuk menstabilkan elektron yang tidak berpasangan.⁵



Gambar 5. Siklus Vitamin E pada metabolisme tubuh manusia, vitamin E dapat diproses kembali (*recycling*) dengan reduksi radikal *tocopheroxyl* yang dapat kembali ke tokoferol (gambar 5).⁵

Vitamin E dapat berubah bentuk dari alkohol menjadi suatu bentuk antara radikal semistabil, yaitu radikal *tocopheroxyl* (*chromanoxyl*). Radikal *tocopheroxyl* cenderung bersifat tidak reaktif sehingga dapat menghentikan proses perluasan kerusakan oleh peroksidase lipid. *Tocopheroxyl* bersifat stabil apabila bereaksi dengan radikal peroksil kedua untuk membentuk senyawa inaktif, yang merupakan produk non radikal bebas termasuk *tocopherylquinone*.

Menjaga kelembapan kulit

Alfa tokoferol adalah antioksidan biologis yang signifikan. Manfaatnya dapat memberikan perlindungan pada kulit manusia dengan memperlambat reaksi berantai yang dipicu oleh stress oksidatif. Sebagai penangkap radikal bebas tidak hanya memerangi efek bahaya dari radiasi UV, tetapi juga berkontribusi pada perlindungan kelembapan kulit yang memperlambat proses penuaan. Vitamin E dalam bentuk minyak yang memiliki konsistensi sangat kental dapat menjadi pelembab yang baik pada area kulit yang sangat kering seperti area siku.¹⁹

Pada penelitian Musarrat dan Naved ahli farmasi di Pakistan, mengenai pengembangan gel pembawa lipid berstruktur nano (NLC) yang mengandung asam lemak α -tokoferol untuk mengevaluasi sifat pelembab dan anti-penuaan. *Nanostructured lipid carrier* (NLC) merupakan sistem transpor obat yang terdiri dari campuran lipid padat dan lipid cair, menjadi matrik inti lipid yang distabilkan oleh surfaktan. Ukuran partikel NLC bervariasi, yaitu pada rentang 10-1000 nm. Semakin kecil ukuran partikel lipid, maka semakin meningkat daya penyerapan hingga ke stratum korneum. Dalam industri kosmetik, NLC adalah sistem pengiriman yang sangat menarik karena kemampuan menahan air karena sifat oklusifnya. Disperse NLC yang diformulasikan selanjutnya dimasukkan dalam gel. NLC α -tokoferol yang berhasil dikembangkan menunjukkan kapasitasnya sebagai pelembab dan menjaga elastisitas kulit.¹²

Melindungi dari Sinar Matahari

Alfa-Tokoferol merupakan isoform aktif, dan dapat dibuktikan adanya efek proteksi setelah aplikasi topikal yang dapat mengurangi kerusakan imbas UVB dan menghambat fotokarsinogenesis. Penelitian menunjukkan kemampuan vitamin E yang secara topikal mampu menghambat peroksidasi lipid yang diinduksi oleh radiasi UV dan beberapa telah membuktikan efektivitas vitamin E sebagai anti-penuaan. Adanya kombinasi dua atau lebih antioksidan dapat meningkatkan efektivitas sehingga memberikan fotoproteksi

yang lebih baik, seperti halnya kombinasi vitamin E dan C.¹³

Efek dari *Photoaging* adalah berupa kerutan, elastisitas menurun, kulit semakin rapuh dan penyembuhan luka yang lebih lambat. Antioksidan dapat membantu efek tersebut dengan cara menghalangi pembentukan oksigen reaktif yang diinduksi sinar UV dan selanjutnya mempotensiasi anti-inflamasi dan aktivitas antipenuaan.¹⁴ Kulit menggunakan antioksidan untuk memproteksi dari efek sinar matahari. Vitamin C dan E bekerja secara sinergis, vitamin E teroksidasi oleh radikal bebas, diregenerasi di dalam membrane oleh vitamin C.¹⁵

Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka adalah interaksi rangkaian aktivitas seluler yang kompleks yang terdiri dari empat fase seperti hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling jaringan. selama proses ini, ROS, yang merupakan turunan metabolisme oksigen diproduksi oleh makrofag terbentuk. Regulasi *stress oksidative* dan respon inflamasi penting selama perbaikan jaringan dimaksudkan untuk meminimalisir kerusakan sel yang disebabkan oleh ROS.¹⁶

Menurut Posthauer *dkk*, bahwa kekurangan vitamin sangat mempengaruhi migrasi dan proliferasi sel dan merupakan faktor yang berpengaruh dari penyembuhan luka yang berkepanjangan. Penelitian mengungkapkan bahwa α -tokoferol meningkatkan laju penutupan luka, hal ini memungkinkan manfaat suplementasi vitamin E selama penyembuhan luka.¹⁶

Vitamin E Topikal

Sifat lipofilik vitamin E membuatnya menarik untuk diaplikasikan pada kulit. Pada hewan coba, vitamin E topikal dioleskan pada kulit untuk melindungi terjadinya eritema akibat sinar UV. Vitamin E topikal mencegah karsinogenesis yang diinduksi oleh UV. Selain efek fotoprotektif, vitamin E menghambat melanogenesis melalui penghambatan tirosinase.¹⁵ Sebagai agen fotoprotektif dan antioksidan, *α-tocopherol acetate* digunakan secara topikal pada konsentrasi antara 0,02%-0,5%. Untuk tujuan sebagai anti inflamasi diberikan dalam jumlah 2%, jika diperlukan untuk mengatasi *sunburn* atau terjadinya edema karena *sunburn* konsentrasi vitamin E pada 5-20%. Vitamin E dalam bentuk emulsi, lotion, cream hidrofilik, ointment hidrofilik dikarenakan dapat meningkatkan penetrasi dan absorpsi.¹⁷

Alfa-tokoferol digunakan sebagai antiinflamasi dan antiproliferasi pada konsentrasi antara 2 dan 20%, berfungsi menghaluskan kulit dan meningkatkan kemampuan stratum korneum agar mempertahankan kelembapan, mempercepat epitelisasi, serta berkontribusi terhadap proteksi kulit, akan tetapi efeknya tidak sekuat kombinasi bersama vitamin C dan B.¹⁸

Vitamin E Sistemik

Suplemen vitamin E dalam bentuk oral yang sering dikonsumsi berupa D- α tokoferol dan α tokoferil suksinat. Berbagai rentang kebutuhan vitamin E oral beragam, antara 50 IU sampai dengan 1000 IU per hari pada tanpa menimbulkan efek samping.

Suplemen vitamin E yang terdapat dipasaran mengandung sekitar 30-1.000 IU. Vitamin E yang masuk akan diabsorpsi melalui saluran cerna, kemudian masuk dalam sirkulasi darah, terikat dengan beta-lipoprotein dan didistribusikan ke semua jaringan. Vitamin E diekskresi secara lambat ke dalam empedu, kemudian sisanya diekskresi melalui urine sebagai glukuronida dari asam tokoferonat.⁹

Sediaan suntikan (larutan) vitamin E mengandung 100 atau 200 IU/ml. Penggunaan vitamin E suntikan pada keadaan defisiensi dengan kadar serum yang rendah dan terdapat peningkatan fragilitas eritrosit terhadap hidrogen peroksida pada bayi premature, sindrom malabsorpsi dan steatore, serta gangguan absorpsi lemak. Konsumsi vitamin E sebanyak 10 - 30 mg cukup untuk mempertahankan kadar normal di dalam darah.⁹

Peran vitamin E sebagai terapi penyakit kulit

Salah satu manfaat terpenting vitamin E adalah pencegahan kanker kulit. Ini terjadi akibat fungsi proteksi paparan sinar dan antioksidan yang kuat akan membantu mengurangi atau mencegah kerusakan akibat sinar matahari. Terdapat bukti bahwa stres oksidatif terlibat dalam patofisiologi kanker melanoma dan non melanoma serta vitamin E memperlambat pertumbuhan melanoma dengan mempromosikan apoptosis sel tumor. Pada kenyataannya, efek perlindungan yang lebih spesifik dalam pengobatan kanker dikaitkan dengan analog vitamin E yang

merupakan sekelompok baru agen anti kanker.¹

Pada sebagian uji coba dan laporan kasus, suplemen vitamin E oral direkomendasikan dalam terapi *yellow nail syndrome*, epidermolisis bulosa, pencegahan kanker dan penyembuhan luka. Meskipun terdapat laporan mendukung penggunaan vitamin E untuk mencegah terjadinya skar/ bekas luka, manfaat tersebut belum terbukti. Terdapat dua *control study* telah gagal menunjukkan pencegahan bekas luka dengan menggunakan vitamin E topikal. Terdapat bukti baru dari penelitian tikus diabetes yang secara signifikan terdapat peningkatan penyembuhan luka dengan menggunakan vitamin E topikal.⁹

Penelitian *single blind* oleh Tsourelis-Nikita *dkk* dimana 96 pasien dermatitis atopik diberikan vitamin E oral 400 IU/hari selama 8 bulan. Hasilnya terdapat perbaikan dan remisi dari dermatitis atopik dan penurunan kadar IgE serum sebesar 62% pada kelompok vitamin E. korelasi antara α -tokoferol, kadar IgE, dan manifestasi klinis menunjukkan bahwa vitamin E oral dapat menjadi terapi untuk dermatitis atopik.⁹

KESIMPULAN

Vitamin E merupakan vitamin lipofilik, yang dapat larut dalam lemak (*fat-soluble*). Vitamin ini memiliki bentuk yang paling aktif adalah α -tokoferol yang memiliki fungsi terpenting sebagai antioksidan yaitu menghalau adanya radikal bebas yang merusak sel tubuh. Oleh karena fungsi antioksidan tersebut, vitamin ini mendapat perhatian dalam bidang dermatologi. Selain itu memiliki peran

dalam menjaga kelembapan kulit, perlindungan terhadap sinar matahari, proses penyembuhan luka dan beberapa penyakit kulit seperti *yellow nail syndrome*, epidermolisis bulosa serta dermatitis atopik.

Kebutuhan vitamin E berbeda-beda setiap orang, rata-rata antara 6-15 IU perhari. Kekurangan vitamin E dapat mengakibatkan kelemahan otot, degenerasi saraf, abnormalitas jantung, serta kerusakan eritrosit. Sedangkan kelebihan vitamin E dapat mengakibatkan perdarahan. Setiap orang memiliki kebutuhan terhadap vitamin E yang beragam. Oleh karena itu untuk mengonsumsi vitamin E sebaiknya berkonsultasi terlebih dahulu agar terhindar dari efek samping yang merugikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cassano R. Vitamin E chemistry, biological activity and benefits on the skin. In: Handbook of diet, nutrition and the skin. 2012;pp. 144-163. Wageningen Academic Publishers.
2. Shapiro SS, Saliou C. Role of vitamins in skin care. Nutrition. 2001;17(10):839-844. doi:10.1016/s0899-9007(01)00660-8
3. Yan, Albert. Cutaneous Changes in Nutritional Disease. In : Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, Michael AJ, Orringer JS editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 9th ed. New York, McGraw Hill. 2019 : 2211
4. Mahan LK, Raymond JL. Krause's food & the nutrition care process-e-book. Elsevier Health Sciences; 2016 May 17.
5. Gerald F. The vitamins fundamental aspects in nutrition and Health. Third edition. California Elsevier 2008. Page 181-208
6. Friedrich MJ. To E or not to E, vitamin E's role in health and disease is the question. Jama. 2004 Aug 11;292(6):671-3.

7. Rizvi S, Raza ST, Ahmed F, et al. The role of vitamin e in human health and some diseases. Sultan Qaboos Univ Med J. 2014;14(2):e157-e165.
8. Evans E, Piccio L, Cross AH. Use of Vitamins and Dietary Supplements by Patients With Multiple Sclerosis: A Review [published correction appears in JAMA Neurol. 2018 Aug 1;75(8):1028]. JAMA Neurol. 2018;75(8):1013-1021. doi:10.1001/jamaneurol.2018.0611.
9. Thiele JJ, Ekanayake-Mudiyanselage S. Vitamin E in human skin: organ-specific physiology and considerations for its use in dermatology. Mol Aspects Med. 2007;28(5-6):646-667. doi:10.1016/j.mam.2007.06.001.
10. Lamid A. Vitamin E Sebagai Antioksidan. Puslitbang Gizi Bogor. 1995. Media Litbangkes Vol V No 01.
11. Nagendran B, Unnithan UR, Choo YM, et al. Characteristics of red palm oil, a carotene-and vitamin E-rich refined oil for food uses. Food and nutrition bulletin. 2000;21(2):189-94.
12. Ijaz M, Akhtar N. Fatty acids based α -Tocopherol loaded nanostructured lipid carrier gel: In vitro and in vivo evaluation for moisturizing and anti-aging effects. Journal of Cosmetic Dermatology. 2020 Mar 4.
13. Montenegro L. Nanocarriers for skin delivery of cosmetic antioxidants. Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research.2014;2(4), 73-92.
14. Oresajo C, Stephens T, Hino PD, et al. Protective effects of a topical antioxidant mixture containing vitamin C, ferulic acid, and phloretin against ultraviolet-induced photodamage in human skin. J Cosmet Dermatol. 2008;7(4):290-297. doi:10.1111/j.1473-2165.2008.00408.x
15. Keller KL, Fenske NA. Uses of vitamins A, C, and E and related compounds in dermatology: a review. Journal of the American Academy of Dermatology. 1998 Oct 1;39(4):611-25.
16. Hobson R. Vitamin E and wound healing: an evidence-based review. International Wound Journal. 2016 Jun;13(3):331-5.
17. Nachbar F, Korting HC. The role of vitamin E in normal and damaged skin. Journal of Molecular Medicine. 1995 Jan 1;73(1):7-17.
18. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, et al. Skin anti-aging strategies. DermatoEndocrinology. 2012. 4(3):308-319.
19. Ong TS, Chu CC, Tan CP, et al. Preparation and Evaluation Pumpkin Seed Oil-based Vitamin E Cream Formulations for Topical Application. Journal of Oleo Science. 2020;69(4):297-306.
20. Shoemaker S. 2020. Vitamin E toxicity: all you need to know. <https://www.healthline.com/nutrition/vitamin-e-overdose>, diakses pada 12 Oktober 2021 pukul 19.00

Laporan Kasus

Peranan Ultrasonografi dalam Diagnosis Trauma Testis**The Role of Ultrasonography in the Diagnosis of Testic Injury**Putri Amelia Rizqi¹, Dini Rachma Erawati², Paksi Satyagraha³¹ Program Studi Spesialis Radiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang² Staf Divisi Radiologi, Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang³ Staf Divisi Urologi Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang

Diterima 27 Agustus 2021; direvisi 16 Agustus 2021; publikasi 5 Februari 2022

INFORMASI ARTIKEL

ABSTRAK

Penulis Koresponding:

Putri Amelia Rizqi
Radiologi, Fakultas
Kedokteran Universitas
Brawijaya, RSUD Dr.
Saiful Anwar, Malang
Email:
ameliarizqi@yahoo.com

Trauma genitalia eksterna lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan, khususnya pada rentang usia 15 dan 40 tahun. Hal ini disebabkan karena perbedaan anatomi dan peningkatan frekuensi kecelakaan lalu lintas. Jumlah kasus trauma genitalia eksterna berkisar antara 33-66% dari semua kasus urologi. Trauma genitalia eksterna paling sering disebabkan oleh trauma tumpul (80%) salah satunya adalah ruptur testis. Ruptur testis mengacu pada robekan pada tunika albuginea yang mengakibatkan ekstrusi isi testis. Dalam menentukan prosedur pemeriksaan yang tepat dibutuhkan pemeriksaan fisik dan informasi mengenai mekanisme trauma sehingga dapat menentukan prognosis yang baik. Ultrasonografi skrotum (SUS) adalah modalitas pilihan pertama dalam kasus cedera testis dengan sensitivitas dalam mendeteksi ruptur testis mencapai hingga 100%. Selain itu prosedur pemeriksaan SUS bisa segera dilakukan, non radiasi dan non invasif. Temuan ultrasonografi utama untuk ruptur testis meliputi testis yang heterogen, abnormalitas kontur, dan terdapat robekan pada tunika albuginea. Temuan ini bisa digunakan untuk penentuan derajat cedera testis sesuai AAST (American Association for the Surgery of Trauma) yang selanjutnya dapat menentukan manajemen terapi definitif yang dipilih. Kami laporkan satu kasus laki-laki, usia 19 tahun mengeluh nyeri pada testis kiri sejak 16 jam setelah kecelakaan lalu lintas. Dari pemeriksaan fisik didapatkan mual, muntah juga ditemukan hematoma di area skrotum. Pemeriksaan ultrasonografi menunjukkan robekan luas struktur testis sinistra sesuai AAST derajat IV dengan hidrokel kompleks. Pasien dilakukan eksplorasi didapatkan ruptur testis sebanyak >50 % area sesuai AAST derajat IV, dan dilanjutkan orchidectomy unilateral.

Kata kunci: Trauma genitalia externa, Ultrasonografi, Orchidectomy

ABSTRACT

External genitalia trauma is more common in men than women, especially in the age range of 15 and 40 years. This is due to the anatomical differences and the increase in the frequency of traffic accidents. The number of cases of external genitalia trauma ranged from 33–66% of all urological cases. External genitalia trauma is most often caused by blunt trauma (80%), one of which is testicular rupture. Testicular rupture refers to a tear in the tunica albuginea resulting in extrusion of testicular contents. Determining the appropriate examination procedure requires adequate physical examination and information about the mechanism of trauma to allow a good prognosis. Scrotal ultrasound (SUS) is the first choice of modality in the case of testicular injury with sensitivity in detecting testicular rupture up to 100%. In addition, the SUS examination procedure can be carried out immediately, non-radiatively, and non-invasively. The main ultrasound findings for testicular rupture



include testicular heterogeneity, contour abnormalities, and a tear in the tunica albuginea. These findings can be used to determine the degree of testicular injury according to the AAST (American Association for the Surgery of Trauma), which can then be used to determine the definitive treatment management. We present a case of a 19-year-old male patient complaining of pain on his left testicle since 16 hours before hospital admission after a traffic accident. Physical examination revealed a scrotal hematoma, and nausea and vomiting were found. Ultrasound examination indicated extensive tearing of the left testicular structure according to AAST grade IV with complex hydrocele. The patient was further scrutinized, and the testicular rupture was >50% of the area according to AAST grade IV, and followed by unilateral orchidectomy.

Keywords: External genitalia trauma, Ultrasonography, Orchidectomy

PENDAHULUAN

Trauma genitalia eksterna lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan, khususnya pada rentang usia 15 dan 40 tahun. Hal ini disebabkan perbedaan anatomi, peningkatan frekuensi kecelakaan lalu lintas, dan peningkatan partisipasi pada olahraga fisik, perang, dan kekerasan kriminal.² Jumlah kasus trauma genitalia eksterna berkisar antara 33-66% dari semua kasus urologi.¹ Trauma genitalia eksterna paling sering disebabkan oleh trauma tumpul (80%). Pada laki-laki, trauma tumpul pada genital lebih sering terjadi unilateral dan hanya 1% yang menunjukkan trauma skrotum bilateral.¹

Trauma skrotum memiliki angka kejadian kurang dari 1% dari semua cedera yang terkait dengan trauma karena lokasi anatomi dan mobilitas dari skrotum. Trauma langsung ke skrotum biasanya terjadi pada saat olahraga atau mekanisme lainnya yang serupa yaitu tabrakan kendaraan bermotor dan cedera penetrasi/benda tajam.⁴ Berbagai jenis olahraga fisik yang tanpa menggunakan alat pelindung, dapat dihubungkan dengan trauma genital seperti mengendarai sepeda motor offroad, sepak bola, dan hoki merupakan semua aktivitas yang

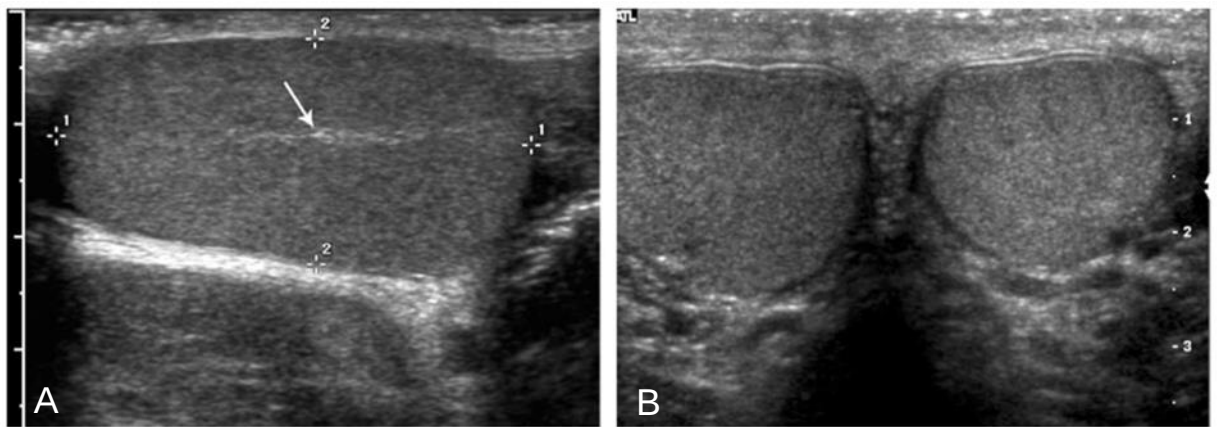
berhubungan dengan trauma tumpul pada testis/skrotum.²

Ruptur testis ditemukan sekitar 50% kasus trauma tumpul pada skrotum. Hal ini dapat terjadi karena kompresi traumatis yang intens dari testis terhadap rami pubis inferior atau simfisis, menghasilkan pecahnya tunika albuginea dari testis. Diperlukan kekuatan sekitar 50 kg untuk menyebabkan ruptur testis. Trauma tumpul pada skrotum dapat menyebabkan terjadinya dislokasi testis, hematokel testis, ruptur testis dan atau hematoma skrotum. Dislokasi testis masih jarang terjadi, penyebab paling sering yaitu kecelakaan kendaraan bermotor. Dalam mendiagnosis trauma testis diperlukan mengetahui perjalanan penyakit dan pemeriksaan fisik untuk evaluasi kelainan intra dan ekstra skrotal, termasuk massa peri-testis dan testis serta evaluasi trauma simultan merupakan hal yang penting dalam diagnosis trauma skrotum.² Gejala klinis pada trauma skrotum dapat disertai edema akut, nyeri, ekimosis, laserasi atau kehilangan sebagian kulit luar. Pada kasus ruptur testis sering muncul dengan gejala nyeri akut, mual, muntah, dan kadang-kadang pingsan. Gejala lainnya hemiskrotum lunak, bengkak, dan ekimosis.⁵

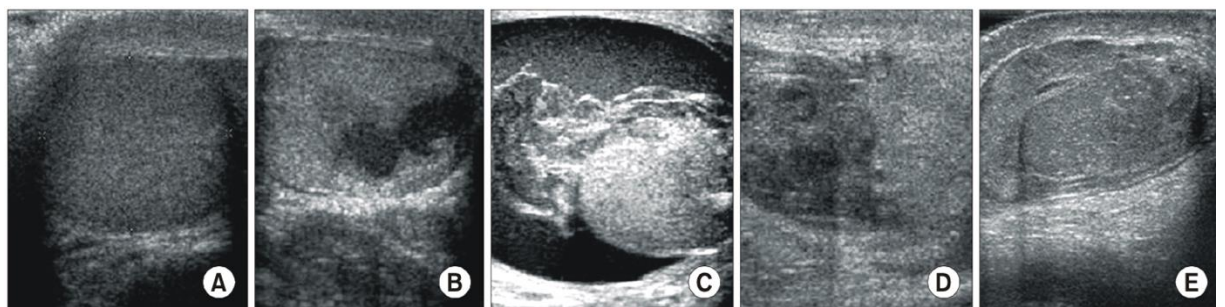
Ultrasonografi skrotum (SUS).

SUS merupakan metode pencitraan yang paling banyak digunakan karena sensitif dan spesifik untuk mendeteksi cedera intraskrotal. Ultrasonografi frekuensi tinggi dengan doppler tetap menjadi modalitas pencitraan pilihan untuk trauma genital. Tujuan utama dari SUS adalah menilai integritas dan vaskularisasi dari testis.^{9,10,11} Evaluasi oleh SUS membantu membedakan ruptur testis dari cedera lain seperti

hematokel, hidrokel, torsis dan epididymitis. SUS dapat menggunakan transduser 5, 7.5 atau 10 MHz ketika testis itu teraba dan tidak ada hematoma luas pada skrotum. Pada trauma penetrasi yang lebih dalam, 5 MHz transduser berguna untuk menilai hematoma skrotum yang luas atau ketika testis tidak dapat dipalpasi saat pemeriksaan fisik.^{5,8}



Gambar 1 : Anatomi normal. Ultrasonografi testis normal pada potongan sagittal (a) dan transversal (b) Kedua testis dengan echo tekstur yang sama dan horizontal echogenic.⁷



Gambar 2 : Testis injury, American Association for the Surgery of Trauma Organ Injury Scaling. (A) Grade I, (B) Grade II, (C) Grade III, (D) Grade IV and (E) Grade V.⁷

Temuan ultrasonografi utama untuk ruptur testis meliputi testis yang ekhogenitasnya heterogen, kontur yang abnormal, dan robekan pada tunika albuginea.⁷ Biasanya, cedera ini muncul secara unilateral, dan dalam

presentase yang lebih rendah bisa bilateral (1,5% kasus). Pada pemeriksaan ultrasonografi, temuan umum ruptur testis diakibatkan karena terjadinya cedera parenkim, dan daerah avaskularitas sekunder akibat

gangguan tunika vaskulosa.^{6,14}

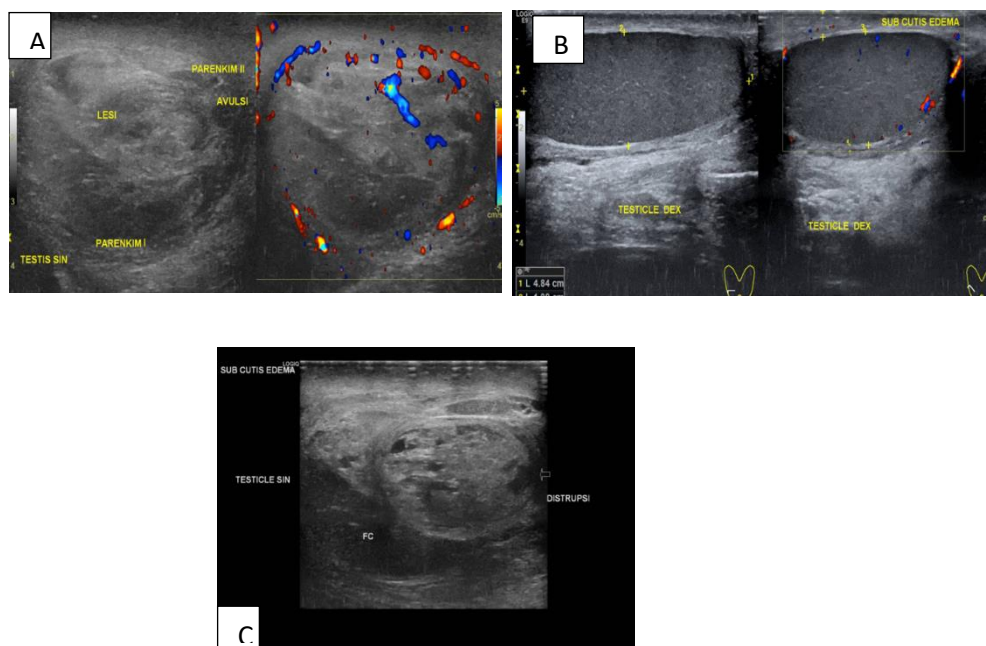
Dalam beberapa literatur mengenai laporan kasus trauma skrotum, sensitivitas keseluruhan ultrasonografi skrotum untuk mendeteksi ruptur testis traumatis dilaporkan 64 hingga 100%, dengan spesifisitas 65 hingga 93,5%. Apabila masih terdapat vaskularisasi pada color doppler di dalam parenkim testis merupakan prognosis yang baik untuk mempertahankan testis dan menentukan terapi selanjutnya.^{6,8,14}

The European Association of Urology (EAU) merekomendasikan bedah eksplorasi pada semua kasus ruptur testis dan pada pasien dengan temuan radiologi yang kurang jelas. Eksplorasi skrotum mencakup insisi raphe transversal atau median. Setelah membuka tunika vaginalis, hematoma harus dievakuasi dan testis diperiksa

untuk cedera dan viabilitas. Orchidectomy harus dilakukan apabila telah terjadi kerusakan total pada testis.^{1,3,12}

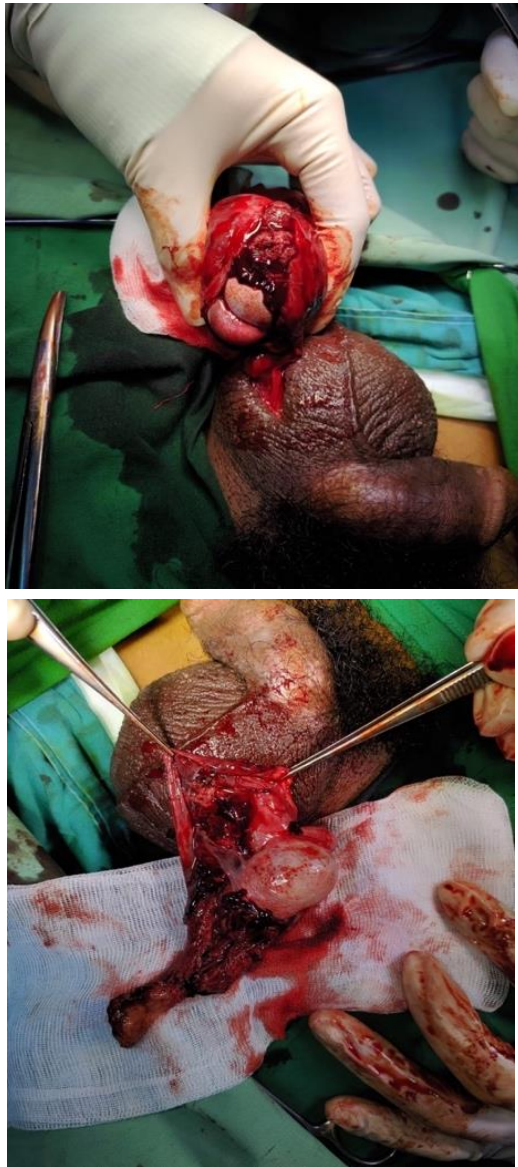
LAPORAN KASUS

Seorang laki-laki usia dibawa ke ruang gawat darurat dengan tahun datang dengan keluhan nyeri pada buah scrotum kiri setelah terbentur badan motor dengan posisi terduduk sejak 16 jam sebelum ke rumah sakit. Pasien juga mengeluhkan adanya mual dan muntah. Pada pemeriksaan fisik didapatkan hematoma di area skrotum. Pada pemeriksaan ultrasonografi, didapatkan.: penebalan kutan dan subkutan skrotum dan Echostruktur parenkim testis yang heterogeny, struktur normal sulit dikenali, disertai hidrokel sesuai Testicular injury dengan AAST derajat IV.



Gambar 3. Gambar a,b,c hasil USG testis : a. struktur testis kanan yang normal, b. penebalan kutan subkutan skrotum dengan pembesaran dan heterogenitas parenkim testis sesuai sedera testis injury sesuai AAST grade IV dengan kompleks hidrokel kiri. C. tampak gambaran robekn paernkim testis. Sumber: Medical Record Radiologi

Selanjutnya pasien menjalani bedah eksplorasi dan ditemukan ruptur testis sebanyak > 50 % sesuai temuan ultrasonografi yakni AAST trauma testis derajat IV dan kemudian menjalani prosedur orchidectomy pada testis kiri.



Gambar 4. Hasil explorasi A : Didapatkan hematoma testis kiri yang melibatkan tunica vaginalis. gambar B: Juga didapatkan clot darah sebanyak 10cc. Eksplorasi menunjukkan ruptur testis >50% dengan seminiferous tubule terekspos dan dilakukan Orchidectomy testis kiri. Sumber: Medical Record Urologi Malang

PEMBAHASAN

Temuan ultrasonografi utama untuk ruptur testis meliputi Paenkim testis yang heterogen, abnormalitas kontur, dan gangguan tunika albuginea sesuai dengan temuan pada SUS pasien kami yang didapatkan penebalan kutan dan subkutan skrotum dan heterogenitas parenkim testis, disertai hidrokel sesuai Testicular injury dengan AAST grade IV.^{3,6,8}

Penelitian Jung-Suk Park dan Sun-Ju Lee menganalisis kegunaan ultrasonografi dalam menentukan cedera testis sesuai AAST dalam menindaklanjuti tindakan selanjutnya. Mereka menemukan bahwa ultrasonografi skrotum memiliki sensitivitas (76,3%) dan spesifisitas (87,5%) yang tinggi.³ Sama halnya dengan pasien kami, ultrasonografi memiliki sensitifitas hingga 90% dalam menentukan trauma skrotum.^{7,15}

Jung-Suk Park dan Sun-Ju Lee juga menentukan, etiologi cedera testis yang paling umum adalah trauma tumpul yang disebabkan oleh kekerasan, olahraga atau kecelakaan lalu lintas. Mekanisme trauma pada pasien kami adalah kecelakaan lalu lintas sesuai dengan laporan dari penelitian Mohr et dkk yang melaporkan bahwa dari 116 kasus cedera genitalia eksterna, 88 diantaranya adalah kecelakaan lalu lintas.^{7,8} Menurut Cumming dan Boullier, gigitan hewan pada alat kelamin luar laki-laki sering terjadi pada anak-anak, dan sebagian besar memerlukan kondisi darurat yang membutuhkan operasi segera.⁹

Cass dan Luxenberg menemukan bahwa pasien yang

datang dalam waktu kurang dari 72 jam setelah terjadi trauma dan segera dilakukan orchidectomy memiliki prognosis yang lebih baik hingga 73% dari pada pasien yang datang setelah lebih dari 72 jam paska trauma yaitu sekitar kurang lebih 45%.^{10,11,13}

Seperti yang telah disebutkan diatas mengenai sensitivitas ultrasonografi skrotum yang mencapai hingga hampir 100 %, keuntungan yang bisa didapatkan adalah manajemen yang lebih cepat dan tepat. Eksplorasi bedah harus dilakukan jika temuan ultrasonografi skrotum menunjukkan ruptur tunika albuginea.¹⁴

Penilaian AAST dari trauma testis bisa dilakukan dengan cepat dan akurat untuk membedakan pasien dengan cedera tingkat tinggi yang memerlukan manajemen operatif atau manajemen konservatif.⁶ Menurut skala cedera testis AAST, cedera testis pada ultrasonografi dinilai berdasarkan ekogenisitas testis, hematokritoma, dan kontur.³

Sesuai dengan skala cedera testis AAST derajat IV pada pasien kami memerlukan eksplorasi atau orchidectomy unilateral.^{1,3,7}

KESIMPULAN

Penting untuk mengetahui mekanisme cedera genitalia eksterna, dibantu dengan pemeriksaan fisik yang baik terutama yang berkaitan dengan pengelolaan dalam keadaan akut, sehingga membantu dalam pengambilan keputusan klinis pada pasien yang berpotensi tidak stabil dengan cedera komorbiditas yang signifikan. Cedera genitalia eksterna bisa di akibatkan oleh trauma tumpul dan trauma tajam yang memiliki

tatalaksana dan pendekatan yang berbeda, sehingga pentingnya mengetahui diagnosis yang tepat dan manajemen terapi yang akurat. Ultrasonografi sangat berperan dalam penentuan manajemen terapi selanjutnya, dan bisa menggambarkan cedera menggunakan echogenitas dari parenkim testis apakah pasien perlu dilakukan manajemen konservatif atau operatif serta bisa menentukan prognosis pada pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kitrey ND, Djakovic N, Gonsalves M, dkk. EAU guidelines on urological trauma. European Association of Urology, 2016. Available at: <https://uroweb.org/individual-guidelines/non-oncology-guidelines/>. Accessed Feb. 7, 2019.
2. Randhawa H, Blankstein U, Davies T. Scrotal trauma: A case report and review of the literature. *Can Urol Assoc J*. 2019;13(6 Suppl4):S67-S71. doi:10.5489/cuaj.5981
3. Sweet, D. E., Feldman, M. K., & Remer, E. M. Imaging of the acute scrotum: keys to a rapid diagnosis of acute scrotal disorders. *Abdominal Radiology*. Springer. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02333-4>
4. Rao MS, Arjun K. Sonography of scrotal trauma. *Indian J Radiol Imaging*. 2012;22(4):293-297. doi:10.4103/0971-3026.111482
5. Morey AF, Brandes S, Dugi DD 3rd. Urotrauma: AUA guideline. *J Urol* 2014;192:327-35 <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.0044>
6. Remer EM, Casalino DD, Arellano RS, et al. ACR Appropriateness Criteria ® acute onset of scrotal pain--without trauma, without antecedent mass. *Ultrasound Q*. 2012;28(1):47-51. doi:10.1097/RUQ.0b013e3182493c97
7. Park, J. S., & Lee, S. J. Testicular injuries- efficacy of the organ injury scale developed by the American Association for the Surgery of Trauma. *Korean Journal of Urology*, 2007;48(1):61-65.

- <https://doi.org/10.4111/kju.2007.48.1.61>
8. Wang CL, Aryal B, Oto A, et al. ACR Appropriateness Criteria: Acute Onset of Scrotal Pain-Without Trauma, Without Antecedent Mass. *J Am Coll Radiol*. 2019;16(5):S38-S43.
 9. Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version). *Die EFSUMB-Leitlinien und Empfehlungen für den klinischen Einsatz des kontrastverstärkten Ultraschalls (CEUS) bei nicht-hepatischen Anwendungen: Update 2017 (Langversion). Ultraschall Med*. 2018;39(2):e2-e44. doi:10.1055/a-0586-1107
 10. Dogra V, Bhatt S. Acute painful scrotum. *Radiol Clin North Am*. 2004;42:349-363.
 11. Nicola R, Carson N, Dogra VS. Imaging of traumatic injuries to the scrotum and penis. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202(6):W512-W520. doi:10.2214/AJR.13.11676
 12. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, et al. *Campbell-Walsh Urology: 11th ed.* US: Elsevier; 2016. P. 4176.
 13. Green DB, Kawashima A, Menias CO, et al. Complications of Intravesical BCG Immunotherapy for Bladder Cancer. *Radiographics*. 2019;39(1):80-94. doi:10.1148/rg.2019180014
 14. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol*. 1992;147(3):596-600. doi:10.1016/s0022-5347(17)37316-0
 15. Demers V, Pelsser V. "BCGitis": A rare case of tuberculous epididymo-orchitis following intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy. *J Radiol Case Rep*. 2012;6(11):16-21. doi:10.3941/jrcr.v6i11.1100
 16. Levenson RB, Singh AK, Novelline RA. Fournier gangrene: role of imaging. *Radiographics*. 2008;28(2):519-528.
 17. Yen ZS, Wang HP, Ma HM, et al. Ultrasonographic screening of clinically-suspected necrotizing fasciitis. *Acad Emerg Med*. 2002;9(12):1448-1451. doi:10.1111/j.1553-2712.2002.tb01619.x
 18. Zhao LC, Lautz TB, Meeks JJ, et al. Pediatric testicular torsion epidemiology using a national database: incidence, risk of orchiectomy and possible measures toward improving the quality of care. *J Urol*. 2011;186(5):2009-2013. doi:10.1016/j.juro.2011.07.024
 19. Avery LL, Scheinfeld MH. Imaging of penile and scrotal emergencies. *Radiographics*. 2013;33(3):721-740. doi:10.1148/rg.333125158
 20. Frohlich LC, Paydar-Darian N, Cilento BG Jr, et al. Prospective Validation of Clinical Score for Males Presenting With an Acute Scrotum. *Acad Emerg Med*. 2017;24(12):1474-1482. doi:10.1111/acem.13295
 21. Baker LA, Sigman D, Mathews RI, et al. An analysis of clinical outcomes using color doppler testicular ultrasound for testicular torsion. *Pediatrics*. 2000;105(3 Pt 1):604-607. doi:10.1542/peds.105.3.604
 22. Eaton SH, Cendron MA, Estrada CR, et al. Intermittent testicular torsion: diagnostic features and management outcomes. *J Urol*. 2005;174(4 Pt 2):1532-1535. doi:10.1097/01.ju.0000177726.84913.cc
 23. Srinivasan A, Cinman N, Feber KM, et al. History and physical examination findings predictive of testicular torsion: an attempt to promote clinical diagnosis by house staff. *J Pediatr Urol*. 2011;7(4):470-474. doi:10.1016/j.jpuro.2010.12.010

Laporan Kasus

Adenoid Cystic Carcinoma Nasal
Nasal Adenoid Cystic Carcinoma Nasal

Yohanes Sudarmanto¹, Soehartono², Aina Angelina³

¹ Residen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok, Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia.

² Konsultan Onkologi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok, Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia.

³ Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia.

Diterima 17 Januari 2022 ; direvisi tanggal 15 Januari 2022; publikasi 5 Februari 2022

INFORMASI ARTIKEL

ABSTRAK

Penulis Koresponding:

Yohanes Sudarmanto
Ilmu Kesehatan Telinga Hidung
Tenggorok, Bedah Kepala dan Leher
Fakultas Kedokteran Universitas
Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar,
Malang
Email: yohanes_dr@unej.ac.id ;
yohanesdr_thtkl@student.ub.ac.id

Latar belakang: Keganasan sinonasal memiliki angka kejadian yang jarang. Adenoid cystic carcinoma (ACC) merupakan tumor ganas tersering kedua di daerah sinonasal, memiliki karakteristik pertumbuhan lambat namun berpotensi metastasis jauh dan rekurensi yang tinggi. Tatalaksana utama penyakit adalah tindakan pembedahan radikal dilanjutkan radioterapi. Pemilihan pendekatan tindakan pembedahan bergantung pada stadium dan lokasi tumor. Prognosis keganasan sinonasal kurang baik, berhubungan dengan tipe histologis tumor, kejadian invasi perineural, perivaskular, dan metastasis jauh, lokasi tumor, usia pasien dan modalitas terapi.

Tujuan: Melaporkan satu kasus ACC nasal dengan metastasis regional cervical, setelah dilakukan tindakan pembedahan dan dilanjutkan radioterapi didapatkan adanya metastase paru.

Laporan Kasus: Laki-laki, 70 tahun, dengan keluhan benjolan di dalam hidung kanan disertai buntu hidung dan riwayat mimisan selama 1 tahun. Pasien dilakukan tindakan pembedahan dan radioterapi. Histopatologi jaringan operasi menyatakan ACC tipe cribriform. Lima bulan setelah tindakan radioterapi didapatkan adanya metastase paru.

Kesimpulan: Tindakan pembedahan dilanjutkan radioterapi masih menjadi baku emas tatalaksanaan ACC nasal. Lokasi dan ukuran tumor primer terbukti menjadi resiko terjadinya metastase jauh. Kepatuhan pasien berkaitan dengan keberhasilan pelaksanaan evaluasi berkala jangka panjang, yang harus dilakukan untuk deteksi dini rekurensi lokoregional dan kejadian metastase jauh pasca tindakan pembedahan dan radioterapi.

Kata kunci: adenoid cystic carcinoma nasal, pembedahan, radioterapi, metastase jauh

ABSTRACT

Background: Sinonasal neoplasms are uncommon. Adenoid cystic carcinoma (ACC) is the 2nd commonest sinonasal malignancy, characterized by an indolent and slow growth but relatively high local recurrence and distant metastasis rate. Surgical management followed by adjuvant radiation therapy is the mainstay of treatment for sinonasal ACC. Surgical approach is modified according to the tumor size and location. In general, prognosis of sinonasal neoplasms is poor. Factors that contribute the overall prognosis such as type of

histopathological findings, absent of perineural or perivascular invasion and distant metastases, site of tumour, age of patient and treatment modality.

Aim: To report a case of nasal ACC with regional metastases treated with surgical followed by radiation therapy.

Case Report: A 70-years-old man came with right nasal obstruction and history of right epistaxis for 12 months. Histopatological surgical specimen revealed a cribriform type ACC. Five month after completion radiation therapy multiple lung nodul were detected by chst X-ray.

Conclusion: Surgical management followed adjuvant radiation therapy is the gold standard for sinonasal ACC. Primary site and size of the tumor were a significant risk factor of lung metastasis. Compliance for longterm evaluation is a mandatory according to the high incidence of local recurrence and distant metastases of sinonasal ACC.

Keywords: adenoid cystic carcinoma nasal, surgery, radiation therapy, distant metastasis.

PENDAHULUAN

Tumor ganas jarang terjadi pada daerah sinonasal, kejadiannya hanya 1-2% dari seluruh kejadian keganasan.¹ Adenoid cystic carcinoma (ACC) merupakan tumor ganas yang termasuk dalam kelompok adenokarsinoma.² Angka kejadian ACC adalah sekitar 3-5% dari seluruh keganasan kepala leher.³ Adenoid cystic carcinoma sinonasal menjadi tumor ganas kedua yang paling umum terjadi pada daerah sinonasal⁴ dan mengambil andil sebesar 10-25% dari total kejadian ACC pada kepala leher.⁵ Puncak kejadiannya adalah pada usia dekade ke-5 – ke-6, lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki dengan rasio 2:1. Lokasi tersering dari ACC sinonasal adalah di sinus maksilaris, selanjutnya adalah di cavum nasi.¹ Pada cavum nasi lokasi tersering dari suatu primer ACC adalah di dinding lateral cavum nasi; dapat terjadi pada septum nasi dengan angka kejadian yang sangat jarang.⁶

Karakteristik klinis dari ACC bersifat paradoks, meskipun laju pertumbuhannya lambat namun memiliki kecenderungan yang tinggi untuk terjadinya invasi perineural dan

perivaskular, rekurensi lokal, dan terjadinya metastasis jauh pada paru, tulang dan hepar.^{6,7} Sebagian besar kasus ACC sinonasal dilaporkan tidak disertai dengan metastase kelenjar getah bening regional/cervical pada saat pertama kali terdiagnosis.⁸ Secara histologis ACC dikelompokkan menjadi 3 tipe, yaitu: 1. Solid; 2. Cribriform; 3. Tubular.⁵ Terkait dengan pertumbuhannya yang lambat, hal tersebut seringkali menyebabkan pasien ACC sinonasal datang pada stadium yang relatif lanjut. Gejala yang dirasakan pasien ACC sinonasal seringkali menyerupai gejala sinusitis, yaitu hidung buntu, nasal discharge, epistaksis, sakit kepala, nyeri/kebas pada wajah, bengkak pada pipi.¹

Pemeriksaan penunjang computed tomography (CT) scan dan atau magnetic resonance imaging (MRI) memiliki peran penting untuk estimasi perluasan anatomis dari penyakit yang terkait tindakan tatalaksana ACC sinonasal. Tatalaksana dari penyakit sangat terkait dengan lokasi primernya dan stadium dari penyakit saat terdiagnosis. Sepanjang masih memenuhi kriteria untuk dilakukan

tindakan pembedahan, maka baku emas tatalaksana dari ACC sinonasal adalah tindakan pembedahan radikal dan dapat dilanjutkan dengan radioterapi.⁷

Tujuan penulisan adalah untuk melaporkan satu kasus adenoid cystic carcinoma nasal T2N2M0, modalitas tatalaksana kasus sesuai dengan temuan klinis dan pemeriksaan penunjang serta evaluasi pasca tindakan.

LAPORAN KASUS

Seorang laki-laki, usia 70 tahun, datang ke klinik THTKL RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dengan keluhan benjolan didalam hidung sebelah kanan. Pasien baru menyadari adanya benjolan tersebut sejak November 2020. Keluhan lainnya yaitu adanya riwayat mimisan dalam jumlah yang sedikit dari hidung kanan yang sudah terjadi sejak sekitar akhir tahun 2019, frekuensi mimisan dikatakan paling tidak 1 minggu 1 kali, dapat berhenti sendiri, dengan jumlah kurang lebih setengah sendok teh; sekret hidung putih, kental disertai bercak darah dari hidung kanan, keluhan hidung kanan buntu dirasakan semakin bertambah dalam 6 bulan terakhir. Keluhan adanya nyeri atau rasa kebas pada wajah, wajah perot, nyeri hidung, hidung berbau, sakit kepala, keluhan mata, keluhan telinga, keluhan tenggorok, sakit gigi disangkal. Riwayat penyakit kencing manis, darah tinggi, batuk lama dan penurunan berat badan progresif tidak ada. Riwayat alergi obat, makanan disangkal. Riwayat

penyakit keganasan dalam keluarga disangkal. Pasien riwayat bekerja di perusahaan persenjataan selama 30 tahun di bagian mesin, dengan paparan serbuk logam dan mesiu, riwayat sebagai perokok selama 40 tahun, kurang lebih 1 pak/minggu, riwayat makan makanan berpengawet disangkal. Pasien sempat berobat pada Januari 2021 ke dokter THT dan dilakukan teropong pada hidung, dikatakan terdapat tumor di dalam hidung sebelah kanan dan dilakukan biopsi dengan hasil keganasan sehingga dirujuk ke klinik THTKL RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Pada pemeriksaan fisik keadaan umum baik, kesadaran kompos mentis, tekanan darah 140/80 mmHg. Pemeriksaan rinoskopi anterior pada hidung sebelah kanan didapatkan massa di 2/3 posterior, kesan berasal dari dinding lateral, massa permukaan tidak rata, kemerahan, kesan mudah berdarah memenuhi cavum nasi dekstra dengan kesan tepi bebas kontak dengan septum nasi, konsistensi kenyal, didapatkan sekret mukopurulen tanpa adanya ulkus dan perdarahan. Pemeriksaan hidung sebelah kiri dalam batas normal, tidak didapatkan massa pada pemeriksaan rinoskopi posterior. Pemeriksaan telinga dan tenggorok dalam batas normal; tidak didapatkan parese N. VII. Pemeriksaan leher didapatkan pembesaran kelenjar getah bening multiple pada regio II-III coli dekstra dengan ukuran terbesar 2x2x1cm; pada palpasi didapatkan kesan pembesaran minimal pada thyroid.

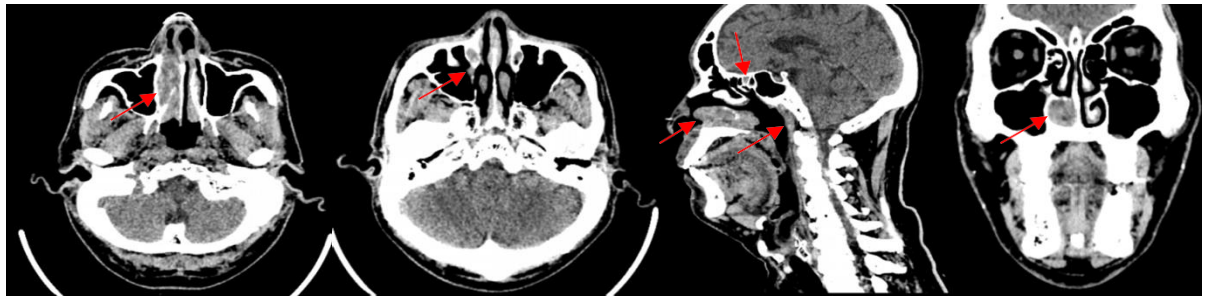


Gambar 1 Kondisi pasien pada Maret 2020 (a)Rinoskopi anterior cavum nasi dekstra, tampak massa, kemerahan,dengan permukaan tidak rata; (b)Pembesaran kelenjar getah bening di regio II-III coli dekstra. Sumber: Dokumentasi Pribadi

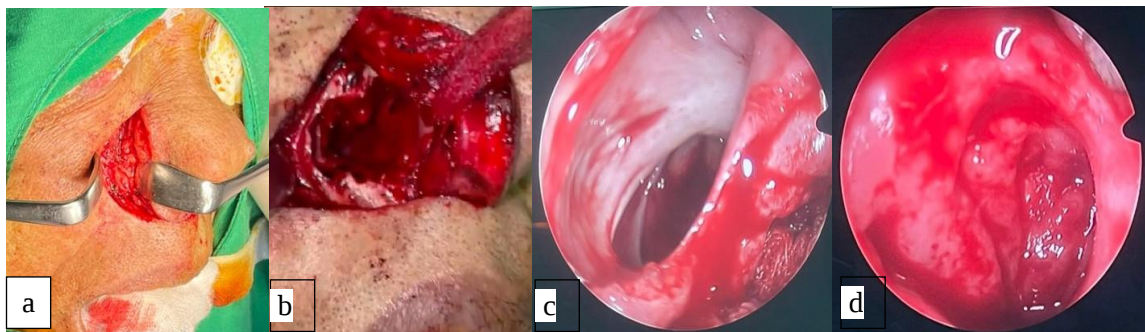
Pada akhir Januari 2020, pasien melakukan pemeriksaan fine needle aspiration biopsy (FNAB) colli dekstra dengan kesimpulan metastase karsinoma, mengesankan adenocarcinoma; hasil biopsi massa cavum nasi dekstra menyatakan invasive adenocarcinoma differensiasi rendah. Kemudian, pada bulan selanjutnya dilakukan pemeriksaan CT scan, menyatakan tampak massa solid heterogen iso-hiperdens pada cavum nasi kanan tepi irreguler, batas tidak tegas yang menyangat pasca penambahan kontras dari 53 HU → 77 HU, Ukuran 5,1 cm X 1,8 cm x 2,01 cm. Ke anteromedial massa meluas dan mendeviasi septum nasi ke kiri. Massa berbatas tegas dengan sisi medial os maksilaris kanan, os palatum durum kanan; tampak limfadenopati multiple pada level II, III, IV coli kanan kiri dengan ukuran terbesar 1,7 x 1,3 cm pada level II colli kiri; dengan kesimpulan massa solid sinonasal karakteristik maligna, limfadenopati colli bilateral sesuai T1N2bMx; Nodul multiple lobus thyroid; Senile brain atrophy; Mastoiditis kanan; Sinusitis maksilaris kanan, ethmoidalis bilateral, sphenoidalis kanan; Osteoporosis, straight cervicothoracalis, spondylitis

cervicothoracalis, kompresi C5 dan C6, fraktur limbus pada level C4-C5, kalsifikasi ligamentum longitudinalis posterior (OPLL) ec proses degenerative; Fibrosis paru bilateral ec bekas peradangan. Pada evaluasi CT scan didapatkan kesan adanya keterlibatan minimal dinding medial sinus maksilaris dekstra, 1 sel ethmoid, serta penebalan nasofaring dekstra (Gambar 2). Pemeriksaan foto Thorax PA dan USG abdomen menunjukkan dalam batas normal tidak terdapat tanda metastasis pada tulang, paru dan hepar. Satu bulan kemudian, dilanjutkan dengan pemeriksaan FNAB thyroid dekstra sinistra menyatakan nodular koloid goiter.

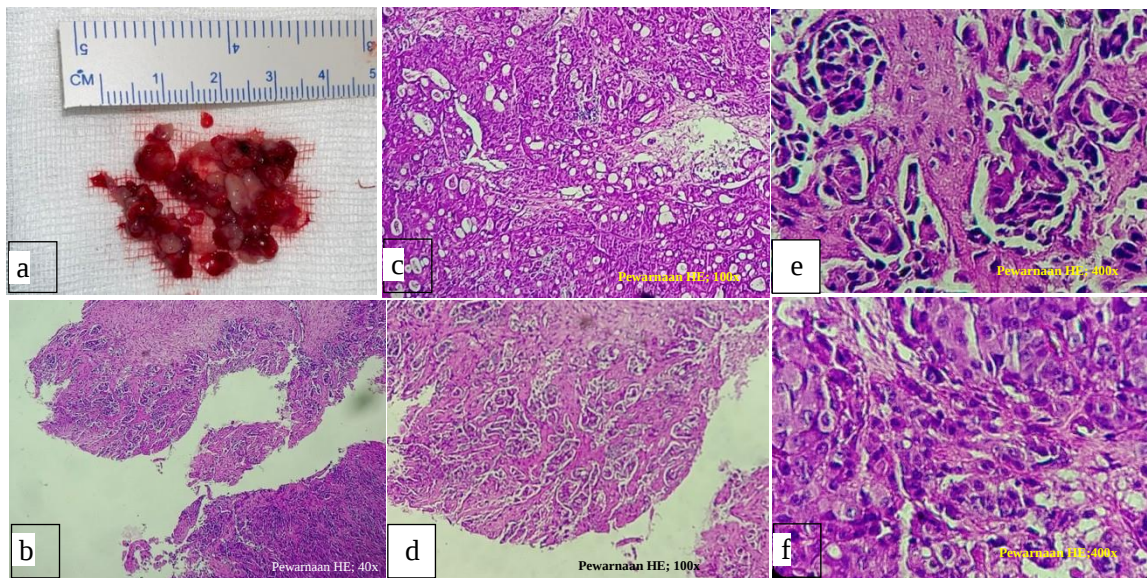
Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang diambil diagnosis kerja adenocarcinoma sinonasal dekstra T2N2M0. Direncanakan tindakan maksilektomi medial pendekatan rinotomi lateral dengan evaluasi nasoendoskopi dan kp biopsi nasofaring – pembiusan umum. Indikasi, risiko dan komplikasi tindakan dijelaskan pada pasien dan keluarga dan dilakukan penandatanganan lembar persetujuan tindakan. Hasil laboratorium preoperatif bulan Maret menunjukkan batas normal. Konsultasi preoperatif oleh sejawat Paru, Penyakit Dalam, Ortopedi dinyatakan tidak terdapat kontraindikasi tindakan; status kardilogi ESC low risk, GCRI class 1, tidak ada tatalaksana khusus/ kontraindikasi dibidang kardio. Konsultasi preoperative kepada sejawat Anestesi didapatkan ASA 3, geriatrik, euthyroid, malignancy dan nodule koloid goiter.



Gambar 2 CT-Scan kepala: tampak massa solid memenuhi cavum nasi dekstra, kesan keterlibatan minimal pada dinding medial sinus maksilaris dekstra, 1 sel ethmoid dan penebalan dinding nasofaring.
Sumber: Dokumentasi Pribadi



Gambar 3 (a) Pendekatan rinotomi lateral dengan insisi Moure; (b) Tampak septum nasi dekstra dan dinding medial yang sudah direndahkan setelah reseksi massa karsinoma pada dinding lateral, konka inferior dan dasar cavum nasi dekstra; (c) Evaluasi sinus maksilaris dekstra tidak didapatkan massa dan tampak mukosa sinus licin; (d) Evaluasi nasofaring tidak didapatkan massa dan mukosa licin. Sumber: Dokumentasi Pribadi



Gambar 4 (a) Foto makroskopis massa karsinoma (b) Foto mikroskopis dengan pewarnaan HE pembesaran 40x tampak potongan jaringan mengandung pertumbuhan tumor yang infiltratif pada stroma; (c & d) Foto mikroskopis dengan pewarnaan HE pembesaran 100x tampak sel-sel tumor dengan pola cribriform dan sebagian trabecular sesuai dengan adenoid cystic carcinoma; (e & f) Foto mikroskopis dengan pewarnaan HE pembesaran 400x tampak tumor terdiri atas proliferasi sel-sel inti bulat, pleomorfik, hiperkromatik dengan sitoplasma eosinofilik. Sumber: Dokumentasi Pribadi

Pasien menjalani tindakan pembedahan reseksi tumor dengan pembiusan umum pada tanggal 30 Maret 2021. Tindakan reseksi tumor dilakukan dengan maksilektomi medial pendekatan rinotomi lateral menggunakan insisi Moure. Durante operasi diketahui bahwa massa tumor memenuhi cavum nasi dektra, meliputi dinding lateral cavum nasi dektra, konka inferior dan pada dasar cavum nasi dektra, dan massa mudah berdarah. Dilakukan turbinektomi konka inferior yang terinfiltrasi massa tumor, reseksi dinding lateral cavum nasi dan reseksi massa tumor yang berlokasi pada dasar cavum nasi. Evaluasi dengan nasoendoskopi pada sinus maksilaris dektra, mukosa didapatkan licin dan tidak ditemukan massa tumor; evaluasi pada nasofaring dengan endoskopi mendapatkan mukosa licin dan juga tidak didapatkan massa (Gambar 3). Pasca tindakan operasi pasien dirawat di ruang perawatan non intensif.

Hari ke-3 paska operasi dilakukan pelepasan tampon dan tidak didapatkan perdarahan. Tanggal 1 April 2021 Pasien diijinkan pulang dengan diberikan peroral antibiotik dan analgesik. Pasien kontrol ke klinik THTKL pada tanggal 7 April 2021 dengan keadaan umum baik, tidak didapatkan tanda infeksi pada luka operasi, didapatkan krustae pada cavum nasi dektra; dilakukan pembersihan krustae, aff jahitan pada bekas insisi. Pasien diberikan cuci hidung NS dan diedukasi untuk diet bergizi dan kontrol rutin.

Pemeriksaan histopatologi jaringan operasi tanggal 31 Maret 2021 mendapatkan hasil bahwa potongan-potongan jaringan mengandung pertumbuhan tumor yang terdiri dari proliferasi sel-sel

berinti bulat, pleomorfik, hiperkromatik, sitoplasma eosinofilik tersusun dengan pola cribiform, sebagian trabekular, infiltratif pada stroma dengan kesimpulan sesuai dengan adenoid cystic carcinoma (Gambar 4). Berdasarkan pemeriksaan histopatologi jaringan operasi maka pasien didiagnosis dengan adenoid cystic carcinoma nasal.

Pasien dan keluarga memberikan persetujuan untuk dilakukan adjuvant radioterapi. Pasien memulai adjuvant radioterapi yaitu pada 8 minggu paska operasi, 28 Mei 2021. Pasien mendapatkan dosis eksternal radiasi cobalt-60 dengan total dosis adalah 35 x 2Gy. Adjuvant radioterapi berakhir pada 26 Juli 2021. Oleh karena kendala keluarga dan motivasi diri yang kurang, pasien tidak melakukan kunjungan kontrol evaluasi yang dijadwalkan setiap bulannya. Evaluasi keluhan subyektif dilakukan melalui telepon kepada pasien dan kepada anak yang tinggal serumah; pasien menyampaikan hidung kanan sudah longgar, tidak ada riwayat mimisan, daerah pipi kanan dikatakan tampak bengkak sedikit, daerah leher kanan sampai daerah bawah rahang kanan teraba keras dan terasa nyeri yang hilang timbul (VAS 3-4); tidak terdapat keluhan penurunan pendengaran, tidak ada benjolan baru di leher, tidak ada keluhan sesak; Oleh karena terdapat keluhan tenggorokan terasa kering, menyebabkan jumlah makanan yang dimakan menjadi lebih sedikit sehingga dikatakan perawatan fisik menjadi lebih kurus. Oleh karena keluhan nyeri leher kanan dirasakan menetap, tanggal 20 Desember 2021 pasien kontrol ke klinik THTKL RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Pada pemeriksaan fisik pada keadaan umum baik, kesadaran kompos mentis,

tekanan darah 130/80 mmHg. Pemeriksaan menggunakan rinoskopi anterior pada hidung sebelah kanan tidak didapatkan massa, tampak krusta pada daerah lubang denker di dinding lateral cavum nasi kanan. Pada pemeriksaan hidung sebelah kiri dalam batas normal, tidak didapatkan massa pada pemeriksaan rinoskopi posterior. Pemeriksaan telinga dan tenggorok dalam batas normal; tidak didapatkan parese N. VII. Pada daerah pipi kanan tampak edem, dirasakan kebas minimal. Pada daerah submandibular kanan dan daerah regio II leher kanan didapatkan hiperemia dengan palpasi keras kesan oleh karena fibrosis jaringan, tidak nyeri tekan; tidak didapatkan pembesaran baru dari kelenjar getah bening pada leher kanan kiri. Evaluasi pemeriksaan foto Thorax PA mendapatkan hasil nodul multiple paru bilateral curiga metastasis; efusi pleura bilateral minimal dengan fibrosis paru kiri dengan tenting hemidiafragma kiri sebab bekas peradangan. Pasien di edukasi agar patuh untuk cuci hidung dirumah oleh karena akan membantu membersihkan krusta yang ada pada hidung sebelah kanan. Pasien juga diberikan analgesik dan vitamin. Selanjutnya didapatkan bahwa pasien tidak datang pada jadwal evaluasi CT Scan kepala leher fokus sinonasal, tindakan nasoendoskopi dan pemeriksaan CT Scan thorax oleh sejawat ahli paru.



Gambar 5 Foto klinis pasien 5 bulan paska adjuvant radioterapi.

Sumber: Dokumentasi Pribadi

PEMBAHASAN

Adenoid cystic carcinoma merupakan tumor ganas sinonasal tersering kedua setelah squamous cell carcinoma.⁴ Secara umum lokasi munculnya ACC adalah di kelenjar saliva mayor dan minor, namun dapat juga muncul pada seluruh area tubuh di lokasi yang memiliki kelenjar sekretoris.⁹ Adenoid cystic carcinoma sinonasal memiliki angka kejadian yang jarang, hanya sekitar 13% dari seluruh kejadian ACC kepala leher. Munculnya ACC pada daerah sinonasal sangat mungkin berasal dari kelenjar mucoserous minor yang tersebar pada mukosa sepanjang daerah cavum nasi dan sinus paranasalis.⁴ Dinding lateral cavum nasi menjadi lokasi tersering kedua setelah sinus maksilaris pada kejadian ACC sinonasal.^{1,6} Faktor resiko dan etiologi dari ACC sinonasal sampai saat ini masih belum diketahui secara menyeluruh, namun bukti-bukti penelitian terkini mendukung adanya kaitan antara terjadi mutasi gen MYB-NFIB, MYBL1-NFIB atau MYBL1-RAD51 dengan kejadian ACC.¹⁰

Berdasarkan jenis kelaminnya, kejadian ACC sinonasal menunjukkan kejadian yang sedikit lebih tinggi pada perempuan.¹ Hal tersebut sangat mungkin terkait dengan keterlibatan peran reseptor estrogen pada kejadian ACC.⁷ Manifestasi klinis pada ACC sinonasal sangat bervariasi, keluhan terbanyak yang dilaporkan adalah hidung buntu dan disertai epistaksis.¹¹ Pada kasus yang disajikan adalah pasien laki-laki berusia 70 tahun dengan keluhan utama adalah benjolan pada hidung kanan dengan disertai keluhan riwayat hidung buntu,

epistaksis dan sekret hidung yang telah berlangsung sekitar 1 tahun. Kejadian ACC sinonasal dilaporkan dapat terjadi pada rentang usia 11 – 90 tahun, dengan puncaknya pada dekade ke-5 – ke-6.⁹ Pasien seringkali datang sudah dengan stadium yang lanjut oleh karena ACC memiliki karakteristik laju pertumbuhan lambat sehingga pasien tidak segera menyadari. Massa tumor secara perlahan berkembang pada struktur rongga di sinonasal, dan akan memberikan gejala saat sudah menempati sebagian besar dari ruang di sinonasal. Semakin dini penegakan dan tatalaksana diberikan pada pasien akan menghasilkan luaran yang lebih baik terkait dengan morbiditas pasien, dan risiko terjadinya sisa/rekurensi dari penyakit.¹

Sekalipun memiliki laju pertumbuhan yang lambat, nyatanya ACC memiliki kecenderungan tinggi untuk invasi pada jaringan sekitar, invasi perineural dan perivaskular.^{6,7} Pada sebagian besar kasus ACC sinonasal kejadian metastasis pada kelenjar getah bening regional cervical tidak terjadi.^{7,8} Metastasis kelenjar getah bening regional cervical berkisar antara 14 – 20% pada kasus ACC kepala leher; metastasis tersebut sering terjadi pada pasien ACC dengan stadium lanjut yang disertai parese nervus VII; lokasi primer tersering yang menyebabkan metastasis kelenjar getah bening regional cervical adalah pada ACC di daerah mulut dan orofaring.¹² Pada pemeriksaan klinis pasien didapatkan metastasis regional cervical, namun tidak didapatkan adanya parase nervus VII serta tidak didapatkan adanya massa tumor pada daerah mulut dan orofaring. Berdasarkan pemeriksaan klinis dan dilengkapi dengan pemeriksaan penunjang, pasien dikategorikan pada stadium IVA

(T2N2M0) sesuai kriteria National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Sekalipun ACC dikategorikan sebagai tumor radiosensitif, namun baku emas tatalaksana ACC adalah tindakan pembedahan radikal yang dilanjutkan dengan radioterapi.⁷ Tindakan pembedahan dapat dilakukan secara endoskopi, open, ataupun kombinasi.¹ Pendekatan dari tindakan pembedahan disesuaikan dengan lokasi serta struktur yang terlibat dan ukuran dari tumor.¹³ Pendekatan Denkers dapat diambil khususnya pada kejadian ACC sinonasal dengan tumor yang berada pada daerah posterior nasal.⁶ Pada pasien telah dilakukan tindakan pembedahan secara “open” dan dilanjutkan dengan radioterapi sebanyak 35 siklus. Pada evaluasi dari CT scan didapatkan gambaran keterlibatan dinding medial dari sinus maksilaris kanan oleh karena itu dilakukan maksilektomi medial pendekatan rinotomi lateral menggunakan insisi Moure. Durante tindakan pembedahan juga dilakukan evaluasi dengan menggunakan nasoendoskopi pada nasofaring untuk melakukan konfirmasi adanya temuan di CT scan bahwa terdapat kesan penebalan pada daerah nasofaring; hasil evaluasi menunjukkan tidak terdapat massa tumor pada sinus maksilaris dekstra dan juga pada nasofaring. Salah satu tantangan tindakan pembedahan pada kasus keganasan sinonasal adalah sulitnya mencapai batas reseksi tumor yang cukup untuk meminimalisir kejadian rekurensi lokal.¹² Diseksi kelenjar getah bening dilaporkan lebih sering dilakukan pada pasien ACC kelenjar saliva mayor. Diseksi kelenjar getah bening leher dapat dilakukan secara elektif apabila secara klinis didapatkan

kecurigaan berdasarkan pemeriksaan CT atau MRI, atau pada kondisi tumor dengan T3/T4 sekalipun status kelenjar getah beningnya negatif.¹⁴ Tindakan radioterapi sebagai kelanjutan dari tindakan pembedahan tidak hanya ditujukan untuk mengatasi kesulitan terkait melakukan reseksi dengan batas negatif dari sel tumor mengingat kompleksnya struktur anatomi dari daerah sinusal; radioterapi paska tindakan pembedahan juga diindikasikan pada kasus adanya metastasis pada kelenjar getah bening dan invasi perineural, pada kasus rekuren, serta pada kasus ACC dengan tipe solid.¹²

Secara histologis pola ACC dikelompokkan menjadi 3 tipe, yaitu: 1. Solid; 2. Cribiform; 3. Tubular.¹³ Adenoid cystic carcinoma dapat tersusun dari > 1 tipe; tipe cribriform adalah yang paling sering ditemui.¹⁵ Hasil pemeriksaan histopatologi jaringan operasi menunjukkan ACC nasal dengan tipe cribriform. Pasien ACC dengan tipe cribriform memiliki luaran yang baik secara signifikan apabila dibandingkan dengan pasien ACC tipe solid.¹⁵ Tipe histologis dari ACC mempunyai kaitan dengan angka rekurensinya. Rekurensi dalam waktu 5 tahun pada tipe solid, cribriform dan tubular adalah 100%, 89%, dan 59%.¹³

Penelitian oleh Lupinetti dkk. (2007) mendapatkan bahwa pasien ACC sinusal yang dilakukan tindakan pembedahan dan dilanjutkan dengan radioterapi secara signifikan mengalami perbaikan dari derajat kelangsungan hidupnya dibandingkan pada pasien yang hanya menjalani modalitas terapi tunggal (tindakan pembedahan saja atau radioterapi saja).¹⁵ Tummididi dkk. (2018) menyatakan bahwa angka rekurensi penyakit, setelah tindakan pembedahan

radikal dan dilanjutkan dengan radioterapi, masih cukup tinggi sebesar 65%; sehingga masih memungkinkan terjadinya penyebaran penyakit secara perineural. Radioterapi paska tindakan pembedahan dikatakan meningkatkan kontrol lokoregional; paska tindakan radioterapi masih terdapat resiko terjadinya rekurensi ataupun metastasis. Angka kelangsungan hidup ACC sinusal berkisar 50 – 86%.¹⁶

Pasca tindakan pembedahan dan dilanjutkan dengan adjuvant radioterapi, evaluasi foto thorax PA pasien mendapatkan adanya nodul multiple paru bilateral dengan kecurigaan metastasis. Kondisi metastasis jauh secara umum sering terjadi pada ACC, dengan lokasi metastasis yang paling sering adalah paru.^{7,8} Metastasis paru dapat tetap terjadi setelah dilakukan tindakan operatif dan radioterapi. Faktor resiko terjadinya metastase paru meningkat pada ACC dengan lokasi primer di kelenjar sublingual dan yang berasal dari kelenjar saliva minor apabila dibandingkan dengan lokasi primer lain; ukuran tumor primer > 2,5 cm dan adanya invasi perineural juga secara signifikan menjadi faktor resiko terjadinya metastase paru. Kejadian metastasis paru untuk ACC dengan primer di cavum nasi pasca tindakan operatif dan radioterapi adalah sebesar 56,8%.¹⁷ Faktor lokasi primer tumor pada pasien, cavum nasi, dan ukuran tumor primer + 5,1 cm X 1,8 cm x 2,01 cm menjadikannya secara signifikan untuk terjadinya metastasis pada paru pasca tindakan operatif dan dilanjutkan adjuvant radioterapi. Pada kasus berulang dan terjadi metastasis jauh beberapa tatalaksana antara lain: (a). tindakan metastasektomi masih menjadi hal yang kontroversi untuk dilakukan; (b). Apabila tersedia

fasilitasnya, tatalaksana ulangan menggunakan terapi proton dan photon dapat dipertimbangkan untuk diberikan; (c). kemoterapi sistemik meskipun memberikan hasil yang tidak memuaskan dapat dipertimbangkan diberikan pada pasien dengan gejala atas metastasenya. regimen platinum dengan anthracycline dilaporkan memberikan respon yang lebih baik dibandingkan dengan hanya menggunakan modalitas monoterapi; (d) berdasarkan aspek biomolecular, terapi target dan imunoterapi memiliki peluang terapi yang menjanjikan, namun demikian saat ini masih dalam penelitian lebih lanjut.¹⁸ Demiray dkk. (2016) melaporkan satu kasus ACC kelenjar submandibular yang datang kembali dengan metastase multiple pada paru setelah 7 tahun dilakukan tindakan operatif dan dilanjutkan radioterapi dengan total dosis 60 Gy. Pemberian kemoterapi menggunakan regimen cisplatin dan etoposide dihentikan pada siklus kedua oleh karena perburukan kondisi pasien. Selanjutnya pasien diberikan kombinasi imatinib dan curcumin, evaluasi setelah 2 tahun mendapatkan hasil pengurangan masa tumor paru secara signifikan serta lesi pada paru berkurang sebesar 80%.¹⁹ Kondisi pasien menunjukkan adanya metastasis sehingga terdapat indikasi untuk dilakukannya kemoterapi sebagai modalitas tatalaksana yang dapat diberikan untuk pasien selanjutnya. Tantangan pada tatalaksana pasien yang dilaporkan adalah tingkat kepatuhan yang rendah mengakibatkan proses diagnostik untuk evaluasi serta work-up lanjutan tidak dapat dilakukan.

Secara umum prognosis keganasan sinonasal adalah kurang baik mengingat kompleksnya struktur

anatomi daerah sinonasal dan banyaknya struktur vital di daerah sinonasal. Prognosis pada pasien ACC sinonasal terkait dengan tipe histologis dari tumor, ada tidaknya invasi perineural dan perivascular, ada tidaknya metastasis jauh, lokasi tumor, usia pasien dan modalitas terapi yang dilakukan.¹ Diagnosis dini dengan kontrol lokoregional yang efektif merupakan faktor terpenting terkait angka kelangsungan hidup pasien ACC sinonasal. Hal lain yang tidak kalah penting adalah komitmen kepatuhan pasien untuk follow-up berkepanjangan harus dilakukan mengingat cukup tingginya angka rekurensi lokal dan kejadian metastasis jauh dari ACC sinonasal.¹³

KESIMPULAN

Adenoid cystic carcinoma nasal merupakan penyakit yang jarang, karakteristik klinis dari ACC menjadikan seringkali pasien datang sudah dalam keadaan stadium lanjut. Tatalaksana berupa tindakan pembedahan dan dilanjutkan dengan radioterapi masih menjadi baku emas tatalaksanaan ACC nasal. Telah dilaporkan satu kasus adenoid cystic carcinoma nasal yang telah dilakukan tatalaksana pembedahan dan dilanjutkan adjuvant radioterapi sebanyak 35 siklus. Evaluasi berdasarkan foto thorax setelah 5 bulan pelaksanaan radioterapi didapatkan adanya multiple nodul metastase pada paru. Lokasi tumor primer dan ukuran tumor primer pada pasien menjadi faktor resiko yang memiliki nilai prediktif terhadap terjadinya metastase jauh pada paru. Evaluasi dan work-up atas kondisi pasien tidak dapat dilakukan dengan optimal oleh karena rendahnya kepatuhan pasien untuk kontrol.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ghani NMSNA, Shukri NM, Mohamad A. 2 Case reports of sinonasal adenoid cystic carcinoma: Review of the literature on surgical approaches. *Egypt J Ear, Nose, Throat Allied Sci* [Internet]. 2016;17(3):173–6. DOI: 10.1016/j.ejenta.2016.07.006
2. Thompson LDR, Bishop JA. Head and neck pathology: A volume in the series: Foundations in diagnostic pathology. In: Goldblum JR, editor. *Head and Neck Pathology: A Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology*. Philadelphia: Elsevier; 2018:57–61.
3. Amit M, Binenbaum Y, Sharma K, et al. Adenoid cystic carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: A meta-analysis. *J Neurol Surgery, Part B Skull Base*. 2013;74(3):118–25.
4. Thompson LDR, Penner C, Ho NJ, et al. Sinonasal Tract and Nasopharyngeal Adenoid Cystic Carcinoma: A Clinicopathologic and Immunophenotypic Study of 86 Cases. *Head Neck Pathol*. 2014;8(1):88–109.
5. Unsal AA, Chung SY, Zhou AH, et al. Sinonasal adenoid cystic carcinoma: a population-based analysis of 694 cases. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7(3):312–20.
6. Shishodia S, Narayan U, Sharma S. Annals of clinical case reports an unusual case of adenoid cystic carcinoma of nasal. *Rem Publ LLC*. 2020;5:1–3.
7. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Bradley PJ, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck - An update. *Oral Oncol*. 2015;51(7):652–61.
8. Ferlito A. Cervical lymph node metastasis in adenoid cystic carcinoma of the sinonasal tract, nasopharynx, lacrimal glands and external auditory canal: A collective international review. *J Laryngol Otol*. 2016;130(12):1093–7.
9. Dhingra H, Baliyan A, Narang S, et al. Adenoid cystic carcinoma of nasal cavity in an adolescent male - A Rare presentation. *J Krishna Inst Med Sci Univ*. 2018;7(2):107–10.
10. Tasoulas J, Divaris K, Theocharis S, et al. Impact of tumor site and adjuvant radiotherapy on survival of patients with adenoid cystic carcinoma: A seer database analysis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):1–16.
11. Seong SY, Hyun DW, Kim YS, et al. Treatment outcomes of sinonasal adenoid cystic carcinoma: 30 cases from a single institution. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2014;42(5):2–6.
12. Chang CF, Hsieh MY, Chen MK, et al. Adenoid cystic carcinoma of head and neck: A retrospective clinical analysis of a single institution. *Auris Nasus Larynx* [Internet]. 2018;45(4):831–7. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.anl.2017.10.009>
13. Tai S, Chien C, Tai C, et al. N Asal S Eptum a Denoid C Ystic C Arcinoma: a C Ase R Eport. *J Med*. 2007;23(8).
14. Choi Y, Kim SB, Yoon DH, et al. Clinical Characteristics and Prognostic Factors of Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck. *Laryngoscope*. 2013;123(6):1430–8.
15. Lupinetti AD, Roberts DB, Williams MD, et al. Sinonasal adenoid cystic carcinoma: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2007;110(12):2726–31.
16. Tummididi S, Kothari K, Patil R, et al. Sinonasal adenoid cystic carcinoma-role of on-site FNAC: A case report. *BMC Ear, Nose Throat Disord*. 2018;18(1):4–8.
17. Seok J, Lee DY, Kim WS, et al. Lung metastasis in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2019;41(11):3976–83.
18. Lorini L, Ardighieri L, Bozzola A, et al. Prognosis and management of recurrent and/or metastatic head and neck adenoid cystic carcinoma. *Oral Oncol* [Internet]. 2021;115(Januari):105213. DOI:10.1016/j.oraloncology.2021.105213
19. Demiray M, Sahinbas H, Atahan S, et al. Successful treatment of c-kit-positive metastatic Adenoid Cystic Carcinoma (ACC) with a combination of curcumin plus imatinib: A case report. *Complement Ther Med*. 2016;27:108–113. doi:10.1016/j.ctim.2016.06.009