

# MAJALAH KEDOKTERAN **UKI**

Medical Journal of the Christian University of Indonesia

## DAFTAR ISI

### Editorial

- Mikafungin untuk Infeksi Jamur Invasif  
Abraham Simatupang, Retno Wahyuningsih.....150-151
- Micafungin: In-vitro Activity to *Candida* and *Aspergillus* and In-vivo Activity to  
*Candida parapsilosis*  
Retno Wahyuningsih, Idham Amir, Robiatul Adawiyah.....152-159
- Perbandingan Efektivitas Klorheksidin 2% dalam Isopropil Alkohol 70% dengan  
Antiseptik Sesuai Prosedur Operasional Standar pada Persiapan Pembedahan  
Ardiana Kusumaningrum, Gortap Sitohang, Hindra I. Satari, Tony Loho, Firsty.....160-164
- Analisis Bioinformatika Terhadap Gen TP53 (Tumor Protein 53) Tumor Suppressor  
pada Kanker Payudara  
Ida Susanti.....165-176
- Analisis Fitokimia dan Uji Antibakteri Ekstrak Bonggol Pisang Kepok (*Musa acuminata*  
*x balbisiana*)  
Fri Rahmawati, Ivena S. Yanitara, Rima Yanie, Lucia S. Sunarti.....177-183
- Laporan Kasus: Gangguan Kepribadian Ambang pada Seorang Perempuan Muda  
Dwi Karlina.....184-189
- Blastocystis hominis* pada Wisatawan  
Ronny .....190-199
- Ucapan Terima Kasih.....200-201
- Indeks Penulis .....202
- Daftar Isi Volume XXXIV 2018.....203-204
- Indeks Kata Kunci .....205-206
- Indeks *Key Words* .....207-208



ISSN No 0216-4752 No.  
Tahun XXXIV  
Oktober-Desember 2018

4



**Susunan Pengurus Majalah Kedokteran  
Universitas Kristen Indonesia  
Medical Journal of the Christian University of Indonesia**

---

**Penasehat :**

Rektor UKI  
Dekan FK UKI  
Direktur RSU FK UKI

**Pimpinan Umum :**

Dr. med. dr. Abraham Simatupang, M.Kes

**Pimpinan Redaksi :**

Prof. Dr. dr. Retno Wahyuningsih, MS., Sp.ParK(K)

**Anggota Dewan Redaksi :**

Dr. dr. Tigor P. Simanjuntak, Sp. OG, M.Kes  
Dr. dr. Lili Indrawati, M.Kes  
Dr. Muhammad Alfarabi, S.Si. M.Si  
Eva Suarhana, MD., MSc, Ph.D  
(Université de Montréal, Kanada)

**Konsultan bahasa Inggris:** Dr. rer. pol. Ied Veda Sitepu, MA

**Sekretariat :**

Tarmini

**Alamat Redaksi :**

Fakultas Kedokteran UKI  
Jl. Mayjen Sutoyo Cawang No. 2  
Jakarta Timur 13630  
Telepon : (021) 29362033, Ext 2665 Faks. (021) 29362036  
E-mail : majalahfk@uki.ac.id  
majalah\_fkuki@yahoo.com

**Penerbit :**

Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Indonesia



## DAFTAR ISI

### Editorial

Mikafungin untuk Infeksi Jamur Invasif Abraham Simatupang, Retno Wahyuningsih.....	150-151
Micafungin: In-vitro Activity to <i>Candida</i> and <i>Aspergillus</i> and In-vivo Activity to <i>Candida parapsilosis</i> Retno Wahyuningsih, Idham Amir, Robiatul Adawiyah.....	152-159
Perbandingan Efektivitas Klorheksidin 2% dalam Isopropil Alkohol 70% dengan Antiseptik Sesuai Prosedur Operasional Standar pada Persiapan Pembedahan Ardiana Kusumaningrum, Gortap Sitohang, Hindra I. Satari, Tony Loho, Firsty.....	160-164
Analisis Bioinformatika Terhadap Gen TP53 (Tumor Protein 53) Tumor Suppressor pada Kanker Payudara Ida Susanti.....	165-176
Analisis Fitokimia dan Uji Antibakteri Ekstrak Bonggol Pisang Kepok ( <i>Musa acuminata</i> <i>x balbisiana</i> ) Fri Rahmawati, Ivena S. Yanitara, Rima Yanie, Lucia S. Sunarti.....	177-183
Laporan Kasus: Gangguan Kepribadian Ambang pada Seorang Perempuan Muda Dwi Karlina.....	184-189
<i>Blastocystis hominis</i> pada Wisatawan Ronny .....	190-199
Ucapan Terima Kasih.....	200-201
Indeks Penulis .....	202
Daftar Isi Volume XXXIV 2018.....	203-204
Indeks Kata Kunci .....	205-206
Indeks <i>Key Words</i> .....	207-208

## Petunjuk untuk Penulis

### Ketentuan umum mengenai naskah:

- Majalah Kedokteran UKI menerima makalah dalam bahasa Indonesia maupun bahasa Inggris
- Naskah yang dikirim adalah naskah yang belum pernah dimuat di majalah sejenis dengan topik masalah kedokteran kesehatan. Naskah dapat berupa artikel asli (hasil penelitian), laporan kasus, tinjauan pustaka (*article review*), resensi buku dan komentar pakar (berisi pendapat seorang pakar tentang artikel asli karya pengarang dalam dan luar negeri).
- Artikel singkat berupa tulisan hasil penelitian yang sudah selesai (lengkap) dengan jumlah kata tidak lebih dari 1500 termasuk judul dan abstrak di luar kepustakaan dan afiliasi, dan abstrak tidak terstruktur, referensi tidak lebih dari 10, jumlah tabel atau gambar paling banyak masing-masing satu buah.
- Naskah dalam bentuk *hard copy* dikirim rangkap dua, dialamatkan kepada: Pimpinan Redaksi Majalah Kedokteran UKI, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jl. Mayjen Sutoyo, Jakarta 13630. Naskah disertai versi elektronik (*Flash disk atau cd-rom*) atau dikirim via email [majalah\\_fkuki@yahoo.com](mailto:majalah_fkuki@yahoo.com) atau [majalahfk@uki.ac.id](mailto:majalahfk@uki.ac.id) dengan menyertakan lembar tilik naskah sesuai dengan jenis makalah.

### Penulisan Naskah:

- Naskah ditulis dengan program pengolah kata yang umum dikenal y.i. *Microsoft Word* atau *Open Office*, atau disimpan dalam bentuk *file rich text form (RTF)*.
- Cara penulisan rujukan menurut sistem Vancouver (*Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*) edisi keempat.
- Pernyataan kutipan dalam naskah ditandai dengan nomor yang sesuai dengan penomoran pada Daftar Pustaka.
- Ketik atau cetak naskah pada kertas putih berukuran A4 (21 x 29,7 mm) dengan margin minimal 25 mm. Kerapatan ketikan 2 spasi.
- Ketik atau cetak hanya pada satu sisi kertas, tidak timbal balik. Ketik dua spasi seluruhnya dan setiap komponen naskah dimulai pada halaman yang baru dengan urutan: halaman judul, abstrak dan kata kunci, teks (untuk laporan hasil penelitian terdiri atas pendahuluan, metode, hasil dan diskusi), ucapan terima kasih, daftar pustaka, tabel dan legenda (tulisan di bawah foto atau gambar). Halaman diberi nomor berurutan dimulai dari halaman judul.
- Naskah hasil penelitian ditulis mengikuti struktur *Introduction, Method(s), Results, Discussion (IMRD)*.
- Bila naskah merupakan hasil penelitian pada manusia maka dilampirkan kopi lulus penilaian kaji etik.

### Pada halaman judul diketik:

- Judul artikel: singkat namun jelas, tidak melebihi 15 kata.
- Nama kecil, nama tengah dan nama keluarga setiap penulis, tanpa gelar akademik dan nama instansi tempat penulis bekerja. Nama penulis yang bertanggung jawab untuk korespondensi mengenai naskah diberi tanda khusus.
- Nama sponsor (dana, peralatan, obat dan sebagainya).
- Catatan kaki singkat tidak lebih dari 40 ketukan (jumlah huruf dan spasi) di bagian

bawah halaman judul, berisi keterangan tentang jenis makalah misalnya makalah pernah disajikan dalam pertemuan ilmiah (tuliskan tempat dan waktu pelaksanaan pertemuan ilmiah), atau makalah berkaitan dengan laporan pendahuluan yang pernah dipublikasikan (tuliskan nama artikel dengan rujukan lengkap), atau makalah merupakan artikel asli, laporan kasus dan sebagainya.

#### **Abstrak dan kata kunci:**

Abstrak satu paragraf ditulis dalam bahasa Indonesia dan Inggris, diketik tidak lebih dari 250 kata, berisi tujuan penelitian, cara kerja, hasil penelitian dan kesimpulan utama. Di bawah abstrak ditulis 3 sampai 10 kata kunci (*key words*). Diusahakan kata kunci tidak sama dengan judul makalah.

#### **Daftar Pustaka:**

Rujukan diberi nomor (dengan angka Arab) berurut sesuai urutan penampilannya di dalam teks. Cara menulis rujukan

- Bila rujukan dikutip dari majalah:
  - Cantumkan nama semua penulis, tetapi bila jumlah penulis lebih dari enam, cantumkan hanya enam nama penulis diikuti kata *et al.* Nama keluarga ditulis lebih dahulu, diikuti inisial nama kecil dan nama tengah penulis.
  - Judul makalah.
  - Nama majalah (dengan singkatan menurut *index medicus*), tahun penerbitan, nomor volume, nomor halaman pertama dan terakhir.
  - Contoh:  
Barger A, Fuhst C, Wiedemann B. Pharmacological indices in antibiotic therapy. J Antimicrob Chemother. 2003; 52: 893-8.
  
- Bila rujukan dikutip dari buku:  
nama dan inisial penulis, judul karangan, nama editor, judul buku, nomor edisi, nama kota tempat buku diterbitkan, nama penerbit, tahun terbit, nomor halaman pertama dan terakhir bab yang dirujuk, atau tanpa halaman seperti contoh 2
  - Contoh:
    - Niaudet P, Boyer O. Idiopathic nephrotic syndrome in children: clinical aspect. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, editors. Pediatric Nephrology, edisi ke-6, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2009.h.667-702.
    - Colson JH, Armour WJ. Sport injuries and their treatment. 2nd rev eds. London: S. Paul, 1986.

#### **Lain-lain:**

**Surat kabar:** nama pengarang. Judul, Kompas 2007; April 10:2 (kol1), 5 (kol2)

**Majalah umum:** nama pengarang. Judul. Tempo 2006; April 3:30-2.

**Situs web/internet:**

- Artikel/jurnal dalam format elektronik:  
McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss. Diunduh dari [http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/news\\_11531.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/news_11531.html) 3 Februari 2007.

**Disertasi:**

Wila Wirya IGN: Penelitian beberapa aspek klinik dan patologi anatomis sindrom nefrotik idiopatik pada anak di Indonesia. Jakarta: FKUI, 1992. Disertasi

**Sumber dari jurnal tanpa Pengarang:**

Anonim: Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). Br Med J. 1981; 283: 628.

**Prosiding pertemuan ilmiah:**

Vidianty J, Pardede SO, Trihono PP, Hidayati EL, Alatas H, Tambunan T. Gambaran antropometri pada anak dengan sindrom nefrotik. Prosiding pertemuan ilmiah tahunan Ilmu Kesehatan Anak (PIT IKA) III Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI), Yogyakarta, 2007: 75-8.

**Tabel:** ketik atau cetak setiap tabel dengan dua spasi pada lembar terpisah. Setiap tabel diberi judul singkat dan nomor berurut sesuai dengan urutan pengutipannya yang pertama kali di dalam teks.

**Ilustrasi:** Ilustrasi dapat berupa gambar yang dilukis secara profesional dan difoto, cetak mengkilap hitam putih berukuran maksimum 203 × 254 mm, atau berupa foto *slide* berwarna.



## Daftar Tilik Naskah Majalah Kedokteran UKI (Artikel Asli)

Judul Makalah:	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
Judul : apakah terdiri atas 12-15 kata	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
<i>Hard copy</i> rangkap dua	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
Bentuk Elektronik	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
Afiliasi: apakah sudah lengkap	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>

### Abstrak:

1. Satu paragraf ?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
2. Bahasa Indonesia?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
3. Bahasa Inggris?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
4. Terdiri atas paling banyak 250 kata	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
5. Kata kunci?	ada <input type="checkbox"/>	tidak ada <input type="checkbox"/>

### Pendahuluan

1. Ada/tidak ada	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
2. Tujuan penelitian?	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>

### Metode

1. Ada	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
2. Tidak ada	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
3. Memuat semua metode yang akan dikerjakan?	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>

### Hasil

1. Memuat hasil penelitian	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
2. Terpisah dari diskusi	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>

### Diskusi

Terpisah dari Hasil	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
---------------------	-----------------------------	--------------------------------

### Daftar Pustaka

1. Disusun menurut cara Vancouver?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
2. Sebagian besar pustaka 10 tahun terakhir?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>

### Persetujuan penulis

No	Nama	Penulis	Tanda Tangan	Email
1.		Koresponden	.....	.....
2.		Pertama	.....	.....
3.		Pendamping	.....	.....
4.		Pendamping	.....	.....
5.		Pendamping	.....	.....
6.		Pendamping	.....	.....
7.		Pendamping	.....	.....

beri tanda ✓

**Catatan:** - diserahkan bersama makalah yang dikirimkan  
 - dapat discan/foto dan dikirim melalui email majalah\_fkuki@yahoo.com atau majalahfk@uki.ac.id

**Daftar Tilik Naskah Majalah Kedokteran UKI  
(Laporan Kasus)**

- Judul Makalah:   ada      tidak     
 Judul : apakah terdiri atas 12-15 kata                       ya      tidak     
*Hard copy* rangkap dua   ada      tidak     
 Bentuk Elektronik   ada      tidak     
 Afiliasi: apakah sudah lengkap                               ya      tidak

**Abstrak:**

1. Satu paragraf ?   ya      tidak     
 2. Bahasa Indonesia?   ya      tidak     
 3. Bahasa Inggris?   ya      tidak     
 4. Terdiri atas paling banyak 250 kata                       ya      tidak     
 5. Kata kunci?   ada      tidak ada

**Pendahuluan**

1. Ada/tidak ada   ada      tidak

**Pelaporan Kasus**

1. Apakah metode diagnostik terapeutik dan alat yang digunakan  
dicantumkan dengan jelas (merk, tahun dll)                       ya      tidak     
 2. Apakah identifikasi subjek ditutupi (anonimitas)                       ya      tidak

Diskusi terpisah dari hasil   ya      tidak  

**Daftar Pustaka**

1. Disusun menurut cara Vancouver?                       ya      tidak     
 2. Sebagian besar pustaka 10 tahun terakhir?                       ya      tidak

**Persetujuan penulis**

No	Nama	Penulis	Tanda Tangan	Email
1.		Koresponden	.....	.....
2.		Pertama	.....	.....
3.		Pendamping	.....	.....
4.		Pendamping	.....	.....
5.		Pendamping	.....	.....
6.		Pendamping	.....	.....
7.		Pendamping	.....	.....

beri tanda ✓

**Catatan:** - diserahkan bersama makalah yang dikirimkan  
 - dapat discan/foto dan dikirim melalui email majalah\_fkuki@yahoo.com atau majalahfk@uki.ac.id

## **Daftar Tilik Naskah Majalah Kedokteran UKI (Tinjauan Pustaka)**

Judul Makalah:	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
Judul : terdiri atas 12-15 kata	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
<i>Hard copy</i> rangkap dua	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
Bentuk Elektronik	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
Afiliasi: Apakah sudah lengkap	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
<b>Abstrak:</b>		
1. Satu paragraf ?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
2. Bahasa Indonesia?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
3. Bahasa Inggris?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
4. Terdiri atas paling banyak 250 kata	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
5. Kata kunci?	ada <input type="checkbox"/>	tidak ada <input type="checkbox"/>
Pendahuluan	ada <input type="checkbox"/>	tidak ada <input type="checkbox"/>
Isi sesuai judul?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
<b>Daftar Pustaka</b>		
1. Disusun menurut cara Vancouver?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
2. Sebagian besar 10 tahun terakhir?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>

### **Persetujuan penulis**

No	Nama	Penulis	Tanda Tangan	Email
1.		Koresponden	.....	.....
2.		Pertama	.....	.....
3.		Pendamping	.....	.....
4.		Pendamping	.....	.....
5.		Pendamping	.....	.....
6.		Pendamping	.....	.....
7.		Pendamping	.....	.....

beri tanda ✓

**Catatan:** - diserahkan bersama makalah yang dikirimkan  
- dapat discan/foto dan dikirim melalui email majalah\_fkuki@yahoo.com atau majalahfk@uki.ac.id

## Editorial

### Mikafungin untuk Infeksi Jamur Invasif

Abraham Simatupang, Retno Wahyuningsih

#### Majalah Kedokteran UKI

Infeksi jamur terutama oleh *Candida* spp. merupakan masalah utama di banyak negara, apalagi lagi di negara tropis dengan tingkat kelembaban yang tinggi disertai tingkat higienis yang masih rendah. *Candida* dapat menyebabkan penyakit baik pada pejamu imunokompeten (kandidiasis invasif) maupun imunokompromi seperti pasien terinfeksi HIV. Infeksi oportunistik yang banyak ditemukan pada populasi tersebut antara lain kandidiasis orofarings dan esofagus.<sup>1,2</sup> Menurut laporan Bongomin *et al.*, dalam Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases – Estimate Precision ada sekitar 700 000 kasus kandidiasis invasif, 2 juta kasus kandidiasis oral, 1, 3 juta kasus kandidiasis esofagus dan 134 juta kasus kandidiasis vulvovaginal.<sup>3</sup> Secara farmakoterapi obat yang tersering digunakan adalah flukonazol, namun ditengarai saat ini kasus resistensi terhadap obat ini sudah banyak ditemui.<sup>4,5</sup> Karena itu penemuan obat baru menjadi prioritas dan mikafungin dari golongan echinocandin menjadi salah satu harapan.<sup>6</sup>

Mikafungin bekerja dengan menghambat sintesis 1,3- $\beta$ -D-glucan, komponen penting dinding sel jamur. Komponen dinding sel ini tidak ada pada sel mamalia. Selain aktif menghambat pembentukan dinding sel *Candida*, obat ini juga aktif menghambat pertumbuhan hifa *Aspergillus* spp.<sup>7</sup> Echinocandin memiliki aktivitas fungisidal yang baik terhadap *Candida* spp. seperti *Candida albicans*, *Candida tropicalis* dan *Candida glabrata* namun kurang aktif terhadap *Candida parapsilosis*. Aktivitas yang baik juga ditunjukkan pada kasus-kasus infeksi oleh *Candida glabrata* yang resisten

terhadap amfoterisin B dan flukonazol.<sup>6</sup> Penggunaan mikafungin sebagai profilaksis terhadap infeksi *candida* dilakukan pada pasien transplantasi stem-cell sistem hemapoetik.<sup>8</sup> Disarankan penggunaan mikafungin sebagai cadangan untuk kasus infeksi invasif dan resisten. Wahyuningsih *et al.*, menulis hasil penelitian aktivitas in vitro maupun in vivo obat ini isolat yang ditemui di Jakarta. Mereka menemukan, secara in vitro semua isolat *Candida* dan *Aspergillus* sensitif terhadap mikafungin, namun secara in vivo, tidak terjadi eradikasi *C. parapsilosis*, tetapi terjadi perbaikan fungsi ginjal dan hepar yang memungkinkan penggantian dengan obat anti jamur yang sesuai namun bersifat toksik terhadap hepar.

Tiga artikel asli lain yang terbit pada edisi ini yaitu membahas perbandingan penggunaan Klorheksidin glukonat 2% dalam Isopropil alkohol 70% versus sabun klorheksidin 4%, povidon iodine dan isopropil alkohol 70% (antiseptik prosedur operasional standar) sebagai antiseptik persiapan pembedahan oleh Kusumaningrum *et al.*, yang menunjukkan keduanya efektif. Artikel asli berikutnya adalah Analisis bioinformatika terhadap gen TP53 tumor supresor pada kanker payudara oleh Susanti; artikel Analisis fitokimia dan uji antibakteri ekstrak bonggol pisang kepok oleh Rahmawati *et al.* Sedangkan tinjauan pustaka mengangkat topik *Blastocystis hominis* pada wisatawan yang ditulis oleh Ronny.

Akhir kata tim redaksi mengucapkan selamat membaca dan selamat Tahun Baru 2019!

## Daftar Pustaka

1. Limper AH, Adenis A, Le T, Harrison TS. Series Fungal infections 1 Fungal infections in HIV / AIDS. *Lancet Infect Dis.* 2017;3099(17):1–10.
2. Kaur R, Dhakad MS, Goyal R, Bhalla P, Dewan R. Spectrum of opportunistic fungal infections in HIV / AIDS patients in tertiary care hospital in India. 2016;2016.
3. Bongomin F. Global and multi-national prevalence of fungal diseases — estimate precision. *J Fungi.* 2017;3(57):1–29.
4. Sanguinetti M, Posteraro B. Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact €. *Mycoses.* 2015;58:2–13.
5. Salari S, Khosravi AR, Mousavi SAA. Mechanisms of resistance to fluconazole in *Candida albicans* clinical isolates from Iranian HIV-infected patients with oropharyngeal candidiasis. *J Mycol Med.* 2015;26(1):35–41.
6. Grover ND. Echinocandins : A ray of hope in antifungal drug therapy. *Indian J Pharmacol.* 2010; 42(1): 9–12.
7. Pfeiffer CD, Garcia-effron G, Zaas AK, Perfect JR, Perlin DS, Alexander BD. breakthrough invasive candidiasis in patients on Micafungin. *J Clin Microbiol.* 2010;48(7):2373–80.
8. Albano E, Azie N, Roy M, Townsend R, Arrieta A. Pharmacokinetic and safety profiles of repeated-dose prophylactic micafungin in children and adolescents undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(1):45–50.

## Micafungin: In-Vitro Activity to *Candida* and *Aspergillus* and In-vivo Activity to *Candida parapsilosis*

Retno Wahyuningsih,<sup>1,2\*</sup> Idham Amir,<sup>3</sup> Robiatul Adawiyah<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Parasitology Faculty of Medicine Universitas Indonesia

<sup>2</sup>Department of Parasitology Faculty of Medicine Universitas Kristen Indonesia

<sup>3</sup>Department of Pediatrics Faculty of Medicine Universitas Indonesia and Rumah Sakit Umum Pusat Nasional-Cipto Mangunkusumo

### Abstract

*Candida* and *Aspergillus*, are two important fungi that can cause systemic or invasive mycoses in human. Micafungin is an antifungal agent belongs to echinocandin group with antifungal activity against *Candida* and *Aspergillus*. In this study in vitro activity of micafungin against *Candida* and *Aspergillus*, and in vivo activity to *Candida parapsilosis* were presented. A study on the in-vitro activity of micafungin for *Candida* and *Aspergillus* was conducted at our laboratory in August-September 2010. We used E-test on Mueller Hinton agar supplemented by 2% glucose and methylen blue as indicator. The strains tested were isolated from blood, bronchial lavage, urine, stool and skin. *Candida albicans* (ATCC 90028), and *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) were use for quality control of the experiments. The minimum inhibitory concentration (MIC) was read at 24-48 hours after incubation for *Candida* and 48 hours for *Aspergillus*. According to MIC the response to micafungin was determined as susceptible (S), susceptible dose dependent (SDD)/ intermediate and resistant (R). Quality control was done in the same method. To support the laboratory work we present an in vivo activity of micafungin as a case report of *C. parapsilosis* candidemia. All *Candida* and *Aspergillus* isolates were within the range of susceptible. From *Candida* group, *C. parapsilosis* even though susceptible but shows the highest MIC (0.75 – 1.5). *Aspergillus niger* showed highest MIC (0.32), and the most frequent causative agent of aspergillosis *Aspergillus fumigatus* shows low MIC value. The result of quality control is within expected range. Micafungin shows a good antifungal activity to all *Candida* and *Aspergillus* Jakarta isolates. In vivo activity of micafungin against *C. parapsilosis* is inline with the in-vitro result.

**Key words:** *Candida*, *Aspergillus*, neonate, candidemia.

## Mikafungin: Aktivitas In-vitro terhadap *Candida* dan *Aspergillus* dan Aktivitas In-vivo terhadap *Candida parapsilosis*

### Abstrak

*Candida* dan *Aspergillus*, adalah dua jamur penting penyebab mikosis invasif atau sistemik pada manusia. Mikafungin diketahui sebagai antijamur golongan echinocandin yang mampu mengeliminasi *Candida* dan *Aspergillus*. Dalam penelitian ini kami ingin meneliti kemampuan in vitro mikafungin terhadap *Candida* dan *Aspergillus*, serta menyampaikan laporan kasus aktivitas in vivo mikafungin terhadap *Candida parapsilosis*. Studi untuk mengetahui aktivitas invitro dari mikafungin terhadap *Candida* dan *Aspergillus*, dilakukan di laboratorium mikologi departemen Parasitologi FKUI pada bulan Agustus-September 2010. Kami menggunakan E-test pada media agar Mueller Hinton dengan indikator glukosa 2% dan metilen biru. Strain yang kami periksa diisolasi dari darah, cairan bronkial, urin, tinja dan kulit. Sebagai kontrol kualitas uji kepekaan, kami gunakan *Candida albicans* (ATCC 90028), dan *Candida parapsilosis* (ATCC 22019). Konsentrasi hambat minimal (KHM) dibaca setelah inkubasi 24-48 jam untuk *Candida* dan 48 jam untuk *Aspergillus*. Respons terhadap mikafungin dibaca sebagai *susceptible* (S), *susceptible dose dependent* (SDD) / *intermediate* and *resistant* (R). Kontrol kualitas uji kepekaan juga dibaca dengan metode yang sama. Guna memperkuat hasil laboratorium, kami laporkan aktivitas in vivo mikafungin terhadap *C. parapsilosis* pada kasus kandidemia. Seluruh isolat *Candida* dan *Aspergillus* sensitif terhadap mikafungin. Dari golongan

*Candida*, *C. parapsilosis* walaupun masih sensitif namun menunjukkan KHM tertinggi (0,75 - 1,5). *Aspergillus niger* menunjukkan KHM tertinggi (0,32), dan strain *Aspergillus fumigatus* sebagai penyebab tersering aspergillosis menunjukkan nilai KHM rendah. Aktivitas Mikafungin bagus sebagai antijamur terhadap semua strain *Candida* dan *Aspergillus* di Jakarta. Aktivitas in vivo mikafungin terhadap *C. parapsilosis* sesuai dengan in-vitro.

**Kata kunci:** *Candida*, *Aspergillus*, neonatus, kandidemia

\*RW: Corresponding author: E-mail: retnet@hotmail.com

## Introduction

*Candida* and *Aspergillus*, are two important fungi that can cause systemic or invasive mycoses in human. Invasive mycoses is a life threatening infection, and to overcome the infection appropriate antifungal is needed.<sup>1,2</sup>

Micafungin is an antifungal agent belongs to echinocandin group with antifungal activity against *Candida* and *Aspergillus*. The mechanism of action is by inhibition of (1-3)- $\beta$ -D-glucan synthase an enzyme necessary for the production of (1-3)- $\beta$ -D-glucan an integral part of fungal cell wall.<sup>3</sup> Currently, in some countries micafungin was approved for the treatment of invasive infection caused by *Candida* and *Aspergillus* both in adult and pediatric patients.<sup>4</sup> In Indonesia micafungin was already use for several years, but the data on susceptibility pattern of Indonesian strains to micafungin is not available.

In this study we would like to present a preliminary report on the susceptibility pattern of *Candida* and *Aspergillus* of Jakarta strains against micafungin. In vivo activity of micafungin to *Candida parapsilosis* which is known less susceptible to micafungin, will be presented as case report.

## Material and Methods

### *Susceptibility study*

## Isolates

All isolates used in this study are collection of Mycology Division, Department of Parasitology, Universitas Indonesia, Faculty of Medicine. A panel consisting of 23 clinical isolates belonging to 23 different *Candida* strains were tested. Each isolates was obtained from a various clinical specimens which was sent to our laboratory for diagnosis, identification and susceptibility testing. The clinical specimens from which the fungi isolated were blood, bronchial lavage, urine, stool and skin. The *Candida* isolates tested consist of seven isolates of *C. albicans*, one isolate of *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, (three isolates), *C. tropicalis* (five isolates), *C. krusei* (two isolates) dan *C. kefyr* (five isolates).

For *Aspergillus* a panel consist of one isolate of *A. niger*, two isolates of *A. flavus* and two isolates of *A. fumigatus* were tested. Each strain was obtained from different clinical materials such as tumor biopsy, skin biopsy and sputum.

*Candida albicans* (ATCC 90028), and *C. parapsilosis* (ATCC 22019) were included as quality control in the experiments.

### Inoculum Preparation

The isolates were refreshed by re-culture on sabouraud dextrose agar (SDA). For *Candida* incubation period was 24 hour, while for *Aspergillus* due to its

maturation of sporulation, the incubation period was a week. Both were incubated at room temperature (29°C). After incubation, the fungi were harvested and the spores were suspended into sterile distilled water then adjusted until the final concentration equivalent to 0.5 McFarland turbidity standard and used for susceptibility test

### Susceptibility Testing

Susceptibility was conducted by using E-test strip for micafungin (AB-BIODISK, Solna Sweden), on Müeller Hinton agar supplemented by 2% glucose and 0.5µg/ml methylene blue as indicator.<sup>5-6</sup> Using a sterile cotton swab the suspension was rubbed carefully onto the surface of Müeller-Hinton agar, and lets 15 minutes for the liquid to seep into the medium before addition of E-test strip, then incubated at 35° C. For *Candida*. Results were read at 24 and 48 hours after incubation whereas for *Aspergillus* after 48 hours.

The minimum inhibitory concentration (MIC) was determined on the concentration

where the elliptical inhibition zone intersect with the scale on the strip. The interpretation of their susceptibility pattern is based on the *susceptibility breakpoint*.<sup>7-9</sup> Quality control with *C. albicans* (ATCC 90028) , and *C. parapsilosis* (ATCC 22019) was done by the same method.

### Case Report

In completion of susceptibility study, a case report on an invasive infection caused by *C. parapsilosis* will be presented.

### Results

#### Susceptibility Study

As summarized in Table 1, a total of 23 isolates of *Candida* and five isolates of *Aspergillus* were tested. The isolates were obtained from various clinical materials and for *Candida* mostly were derived from blood whereas the origin of *Aspergillus* is distributed from sputum, bronchial lavage, and tissue biopsy.

**Table 1: The Origin of Isolates Used in Susceptibility Study**

isolates	clinical materials					
	blood	bronchial washing	urine	stool	skin	biopsy
<b><i>Candida</i> spp</b>						
<i>C. albicans</i>	4	3	–	–	–	–
<i>C. tropicalis</i>	4	–	1	–	–	–
<i>C. parapsilosis</i>	2	–	–	–	1	–
* <i>C. glabrata</i>	–	–	–	–	–	–
<i>C. kefyr</i>	5	–	–	–	–	–
<i>C. krusei</i>	–	1	–	1	–	–
<b><i>Aspergillus</i> spp.</b>						
<i>A. fumigatus</i>	–	1 (sputum)	–	–	–	1
<i>A. flavus</i>	–	–	–	–	1*	1
<i>A. niger</i>	–	–	–	–	1	–

\* not known; *A. flavus* from the skin was obtained by touch biopsy;

The results of susceptibility study is summarized in Table 2, as MIC and result of quality control using *C. albicans* (ATCC 90028), and *C. parapsilosis* (ATCC 22019), is within the expected range.



**Table 2. Results of Susceptibility Test of *Candida* spp. And *Aspergillus* spp. Against Micafungin.**

isolates	n (total)	S	SDD	R	MIC – range µg/ml
<i>C. albicans</i>	7	7	–	–	0.016 – 0.25
<i>C. tropicalis</i>	5	5	–	–	0.014 – 0.25
* <i>C. parapsilosis</i>	3	2	–	–	0.75 – 1.5
<i>C. krusei</i>	2	2	–	–	0.064 – 0.094
<i>C. glabrata</i>	1	1	–	–	0.0175
<i>C. kefyr</i>	5	5	–	–	0.094 – 0.38
<i>A. niger</i>	1	1	–	–	0.32
<i>A. fumigatus</i>	2	2	–	–	0.006-0.047
<i>A. flavus</i>	2	2	–	–	0.002-0.003
Total	28	28	0	0	

\*one strain is not growing well; S, susceptible; SDDS, susceptible dose dependent; R, resistant; MIC, minimum inhibitory concentration.

All *Candida* isolates tested are susceptible and *C. parapsilosis* showed the highest MIC (0.75 – 1.5µ ml) but still in a the range of susceptible. *Candida parapsilosis* grows slowly and the result can only be read after 48 hours of incubation period. Three isolates of *C. parapsilosis* including one quality control (*C. parapsilosis* ATCC 2201), two of which managed to be read after 48 hours of incubation, whereas one isolate could not be assessed because there was absolutely no growth.

All of filamentous fungi were susceptible to micafungin and *A. niger* showed highest MIC (0.32), while *A. fumigatus* and *A. flavus* were susceptible in low concentration.

#### ***In Vivo* Activity Of Micafungin Against *C. parapsilosis* (Case Report)**

A seven days old neonate was referred to the hospital, suspected of sepsis and respiratory distress. His gestation period was 41 weeks. During pregnancy, her mother was admitted to the hospital when her pregnancy was ca. 32 weeks because of oligo-hydramnion. He was born by caesarean section with oligo-hydramnion as the

indication, APGAR score 2/7, body weight is 2700 g; height is 48 cm; circumference of head is 33 cm and no congenital abnormalities were recognized. During pregnancy his mother was not smoking, no alcohol consumption, not a drug user and did not take jamu (Indonesian herbs) as supplementary. On admission, a severely ill neonate, dyspnea (using O<sub>2</sub>, 2L/ minute and saturation 59%), with unstable temperature, heart rate is 158/min, respiratory rate 60/min, epigastric retraction present, multi organ dysfunction, electrolyte imbalance, his body weight was 2454g and there was decrease of consciousness. The hematology data are: Blood: Hemaglobin 15; Hematocyte 44.3; Leucocyte 9 430; Thrombocyte 10 000; CRP: 121, Prothrombin time 19.9; albumine 2.20; blood culture: *Enterobacter gergoviae*, that susceptible to meropenem; Glucose 68 mg/dl; electrolytes imbalance (Sodium 122, Potassium 6.60, Chloride 96); APTT 35.5; Calcium 1.02; pH 7.39; PCO<sub>2</sub> 35.0; PO<sub>2</sub> 65; Base excess 3.9; TCO<sub>2</sub> 21.5; HCO<sub>3</sub> 20.4; O<sub>2</sub> Saturation 94; IT ratio 0.11. The emergency condition was handled and he was sent to neonates intensive care unit (NICU). During his stay in NICU, nutrition was given via deep vein catheter on his right

groin. He was given 2x75mg meropenem with a good response, but his temperature was always a little bit above 37°C; amikacin 2x15 mg was added and the temperature became normal (< 37°C) and the baby is more active, and able to take nutrition orally. Antibiotics were planned to be given for 21 days but, on the day 12 there was an increase of temperature (38.8°C) and a second blood culture was taken. While waiting for the laboratory results mycostatin was given to prevent translocation of *Candida* from the bowel system. The result of blood culture is *C. parapsilosis* and the diagnosis of candidemia caused by *C. parapsilosis* was established. Antifungal agent was considered and we checked liver and renal function to choose suitable antifungal agent. Amphotericin B was not given because of the decrease of renal function (blood urea 172.5 & creatinine 1.5); azole derivatives did not come in to consideration because there were increased of ALT/SGOT and AST/SGPT (350 & 281). Based on the condition of both renal and liver function, micafungin was chosen. In addition, the patient was hemodynamically unstable. Then all antibiotics were stopped and micafungin was started with the dose 2 mg/ kgBW/ day (according to monograph released by Astellas), diluted in saline and given for 12 days. On the day-3 of treatment another blood culture was conducted and again *C. parapsilosis* was isolated; the diagnosis is proven candidemia caused by *C. parapsilosis*. The use of micafungin improved patient's condition, clinically the patient was getting better but his temperature was still around 37°C with some spikes, maximum 38.2°C at the day-3 of treatment. During micafungin treatment liver and renal function were returned to normal (ALT from 350 to 40 and AST from 281 to 38.8). On the day 13 micafungin was replaced by fluconazole orally (12 mg/day) for 14 days. The reason to give fluconazole were persistent *C. parapsilosis* infection (two

times blood culture positive, one before and one during treatment and temperature always above 37°C). During micafungin treatment liver function returned to normal, patient was able to have treatment orally and hemodynamically stable).

## Discussion

Isolates tested were obtained from various clinical materials. *Candida* strains mostly isolated from blood and other body parts (Table 1). In human body, digestive tract, respiratory tract, and sometimes skin are known as the sites where *Candida* lives as saprophyte. But, in certain condition such as alteration of micro-environmental balance due to many causes, they are able to cause invasive infection, and candidemia is the most frequent clinical manifestation.<sup>10-11</sup> Thus, we used the strains isolated from blood and also from other sites represent the source of infection. Nucci and Annaisie<sup>10</sup> analysed 21 papers on the association of candidemia and its possible source of infection. They ended on conclusion that the major source of infection is colonization of *Candida* in the gut. Whereas for *C. parapsilosis* infection mostly originated from skin colonization especially patients who use deep vein/central venous catheter as happened in this patient.

In our study (Table 2), all *Candida* strains tested were within the range of susceptible to micafungin. The highest MIC was shown by *C. parapsilosis* (MIC range is 0.75 – 1.5 µg/ml). This result was generally consistent with the result of other studies.<sup>7, 12-14</sup> Pfaler et al conducted a global surveillance for in vitro activity of micafungin and caspofungin. They find out that *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. glabrata*, and *C. krusei* were belong to the group of highly susceptible, while *C. parapsilosis* was less susceptible.<sup>14</sup> *Candida krusei* known as intrinsically resistant to fluconazole,

a widely use antifungal agent, while *C. glabrata* is less sensitive to fluconazole,<sup>15</sup> but in our study both fungi show low MIC which is in line with high efficacy. Further more, *C. albicans*, and *C. tropicalis* are the most common causes of *Candida* invasive infection in Jakarta<sup>2</sup> and were susceptible to micafungin.

Our in vitro study showed a less activity against *C. parapsilosis*, it needs longer time to show its efficacy and the result showed highest MIC compare with other species. Other studies conducted in Italy<sup>13</sup> also support our finding, and even rare, the development of resistant to micafungin is more likely to occur in *C. parapsilosis*.<sup>16-17</sup> *Candida parapsilosis* is unusual cause for candidemia and known as less susceptible to micafungin.<sup>7</sup>

Our result on in-vitro study confirmed by in vivo observation in a neonate who suffered invasive candidiasis caused by *C. parapsilosis*. This drug is not really potent for *C. parapsilosis*, but only inhibit the growth of fungi. But on the other hand micafungin is more safe for liver and kidney, so it could be used for the patients with mild-moderate liver and kidney dysfunction.<sup>18</sup>

Its inhibitory power of the fungus provides an opportunity for the homeostasis system to improve the functioning of both organs. So when both organs were returned to normal, anti-fungal drugs which could eradicate *C. parapsilosis* such as fluconazole can be given. Micafungin is also excellent for use in unstable homeostasis conditions. All of the above conditions can be found in the neonates reported in this report. Dosage of 2 mg/ BW later on known as a small dose since in neonates the clearance of micafungin is faster then adult.<sup>19</sup>

Filamentous fungi tested in our study is *Aspergillus* spp., consisting of *A. fumigatus*, *A. flavus* and *A. niger*. The result showed that the MIC of the Aspergilli tested were

within the range of susceptible with the highest MIC is *A. niger* (0.32µg/ml). This result is consistent to Watanabe *et al.*,<sup>20</sup> that micafungin has killing activity to *Aspergillus*.

Aspergillosis, an infection caused by *Aspergillus* associated with wide clinical spectrum, among others invasive aspergillosis a lethal sino-pulmonary infection. Invasive aspergillosis is a disease in compromised individual e.g. as patients with hematology malignancy, patients admitted to the intensive care and patient under steroid treatment. Without proper treatment the disease can be fatal.<sup>21</sup> This study is a preliminary study with limited number of strains. So, it has not been able to have a complete susceptibility pattern of *Candida* and *Aspergillus* against micafungin and it is limitations of our study.

According to this result micafungin *Aspergillus* and *Candida* used in this study were susceptible to micafungin and can be used for the treatment of invasive candidiasis and invasive aspergillosis.

In Indonesia, antifungal armamentarium are quite limited, even for such a grave infection as invasive fungal infection, only amphotericin B and azoles derivatives (fluconazole and voriconazole) are available. Thus, the availability of echinocandin group in this case micafungin which has different mechanism with azole and poly-en will be beneficial.

In this case we choose micafungin because of patient condition that did not permit the use of azole derivatives such as fluconazole. We have to be careful with the increasing number of *C. parapsilosis* infection due caspofungin usage,<sup>22</sup> although other (Le Pera *et al* 2011-Asbtract) mentioned that *C. parapsilosis* can be eradicated in the *C. parapsilosis* break through infection during fluconazole prophylaxis.<sup>23</sup>

## Conclusion

In vitro, all the *Candida* and *Aspergillus* strains tested were susceptible to micafungin. In *Candida* group *C. parapsilosis* showed the highest MIC while in the *Aspergillus* group was *A. niger*. In vivo, even though micafungin treatment in the dose 2mg/kg/bw/day could not eradicate *C. parapsilosis*, but it restore liver and renal function, enable replacement by other more suitable antifungal agent.

## References

1. Moran GP, Sullivan DJ, Coleman DC. Emergence of *C. albicans* and *Candida* spp. as pathogen. In: Calderone, *Candida and Candidiasis*, Washington DC: ASM Press; 2002 pp. 37-54
2. Wahyuningsih R, Rozalyani A, El Jannah SM, Amir I, Prihartono J. Kandidemia pada neonatus yang mengalami kegagalan terapi antibiotik. *Maj Kedok Indon* 2008; 58: 110-5
3. Hatano K, Morishita Y, Nakai T, Ikeda F. Antifungal Mechanism of FK463 against *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Antibiot*. 2002;(55): 219-22.
4. Ikeda F, Saika T, Sato Y, Suzuki M, Hasegawa M, Mikawa T, Kobayashi I, Tsuji A. Antifungal activity of micafungin against *Candida* and *Aspergillus* spp. isolated from pediatric patients in Japan. *Med Mycol*. 2009; 47: 145-8
5. Pfaller MA, Boyken L, Messer SA, Tendolkar S, Hollis RJ, Diekema DJ. Evaluation of the Etest method using Mueller-Hinton agar with glucose and methylene blue for determining amphotericin B MICs for 4,936 clinical isolates of *Candida* Species *J Clin Microbiol*. 2004; 42: 4977-9.
6. Barry AL, Pfaller MA, Rennie RP, Fuchs PC, Brown SD. Precision and accuracy of fluconazole susceptibility testing by broth microdilution, Etest, and disk diffusion methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1781- 4.
7. Pfaller MA, Diekema DJ, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Alexander BD, Andes D *et al*. Correlation of MIC with outcome for candida species tested against caspofungin, anidulafungin, and micafungin: analysis and proposal for interpretive MIC breakpoints. *J Clin Microbiol*. 2008; 46 (8): 2620-9
8. Wanger A, Mills K, Nelson PW, Rex JH. Comparison of Etest and National Committee for Clinical Laboratory Standards broth microdilution method for antifungal susceptibility testing: enhanced ability to detect amphotericin B-resistant *Candida* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:2520-2.
9. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Diekema DJ. In vitro activities of ravuconazole and voriconazole compared with those of four approved systemic antifungal agents against 6,970 clinical isolates of *Candida* spp. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002. 46:1723-7.
10. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* 2001; 33:1959-67
11. Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. *Clin Infect Dis*. 1996; 22(Suppl 2):889-94
12. Ghannoum MA, Chen A, Buhari M, Chandra J, Mukherjee PK, Baxa D, Golembieski A, Vazquez JA. Differential in vitro activity of anidulafungin, caspofungin and micafungin against *Candida parapsilosis* isolates recovered from a burn unit. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15: 274- 9
13. Montagna MT, Lovero G, Coretti C, Martinelli D, De Giglio O, Iatta R, *et al*. Susceptibility to echinocandins of *Candida* spp. strains isolated in Italy assessed by European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing and Clinical Laboratory Standards Institute broth microdilution methods. *BMC Microbiol*. 2015; 15:106. DOI: 10.1186/s12866-015-0442-4
14. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ. Global Surveillance of In Vitro Activity of Micafungin against *Candida*: a Comparison with caspofungin by CLSI-Recommended Methods. *J Clin Microbiol*. 2006: 3533-8
15. Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM, Nishimoto AT, Barker KS and Rogers PD. Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-albicans *Candida species*. *Front Microbiol*. 2017; 7:2173. doi: 10.3389/fmicb.2016.02173
16. Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: A new echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006;42:1171-8.
17. Moudgal V, Little T, Boikov D, Vazquez JA. Multiechinocandin- and multiazole-resistant *Candida parapsilosis* isolates serially obtained during therapy for prosthetic valve endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49: 767-9.
18. Schneeweiss S, Carver PL, Datta K, Galar A, Johnson MD, Johnson MG *et al*. Short-term risk of liver and renal injury in hospitalized patients using micafungin: a multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2016: 71:2983-44.
19. Emiroglu M. Micafungin use in children. *Expert*

- Rev Anti Infect Ther. 2011; 9(9):821-34. doi: 10.1586/eri.11.91.
20. Watanabe E, Nakai T, Matsumoto S, Ikeda F, Hatano K. Killing activity of micafungin against *Aspergillus fumigatus* hyphae assessed by specific fluorescent staining for cell viability. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47(6): 1995–8
  21. Latge JP, *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12(2):310-50
  22. Forrest GN<sup>1</sup>, Weekes E, Johnson JK Increasing incidence of *Candida parapsilosis* candidemia with caspofungin usage. *J Infect.* 2008; 56(2):126-9.
  23. Lee J, Kim H, Shin SH, Choi CW, Kim E, Choi EH. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants: multicenter pre-post cohort study. *BMC Pediatr.* 2016, 16:67.



## **Perbandingan Efektivitas Klorheksidin 2% dalam Isopropil Alkohol 70% dengan Antiseptik Sesuai Prosedur Operasional Standar pada Persiapan Pembedahan**

Ardiana Kusumaningrum,<sup>1\*</sup> Gortap Sitohang,<sup>2</sup> Hindra I. Satari,<sup>2,3</sup> Tony Loho,<sup>4</sup> Firsty<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>2</sup>Komite PPIRS RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>4</sup>Departemen Patologi Klinik RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

### **Abstrak**

Untuk mencegah Infeksi daerah operasi, dilakukan persiapan kulit pasien sesaat sebelum pembedahan. Antiseptik preparasi pembedahan pada Prosedur Operasional Standar (POS) terdiri atas tiga rejimen yaitu sabun klorheksidin 4%, povidon iodine dan isopropil alkohol 70%. Oleh karena itu, perlu dilakukan penilaian efektivitas klorheksidin – isopropil alkohol sebagai kandidat bahan preparasi pembedahan yang lebih sederhana. Desain penelitian adalah studi potong lintang pada pasien operasi bersih terkontaminasi elektif <3 jam di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo selama periode Juni hingga Agustus 2014. Terdapat dua kelompok perlakuan persiapan kulit yaitu menggunakan klorheksidin 2% dalam isopropil alkohol 70% dan kelompok antiseptik sesuai POS. Spesimen swab kulit diambil sebelum dan sesudah persiapan kulit, kemudian dihitung dan dibandingkan jumlah koloni bakteri. Dari 40 pasien kelompok antiseptik uji dan 42 pasien kelompok antiseptik sesuai POS menunjukkan perbedaan bermakna pada hitung koloni sebelum dan sesudah pemberian klorheksidin 2% dalam isopropil alkohol 70% ( $p=0,45$ , uji Mann Withney) dan pemberian antiseptik sesuai POS ( $p=0,15$ ). Tidak terdapat perbedaan efektivitas kelompok yang mendapat klorheksidin 2% dalam isopropil alkohol 70% dibandingkan kelompok yang mendapat antiseptik sesuai POS ( $p>0,05$ ). Larutan klorheksidin 2% dalam isopropil alkohol 70% sama efektifnya dengan antiseptik sesuai POS dalam preparasi kulit sebelum operasi sehingga dapat menjadi pilihan karena penggunaannya lebih sederhana dan lebih murah.

**Kata kunci:** klorheksidin 2%, isopropil alkohol 70%, preparasi kulit, antiseptik

## **Comparison of Effectiveness of 2% Chlorhexidine in 70% Isopropyl Alcohol with Antiseptic used in Surgery Preparation According to Standard Operating Procedure**

### **Abstract**

To prevent Surgical Site Infection, skin preparation should be done before surgery. Antiseptic used in skin preparation according to Standard Operating Procedure (SOP) consists of three regimens consist of 4% chlorhexidine soap, povidone iodine and 70% isopropyl alcohol. Therefore, it is necessary to assess the effectiveness of chlorhexidine - isopropyl alcohol as a candidate for a simpler skin preparation material. The study design was a cross-sectional study in patients who were subjected to elective contaminated clean surgery <3 hours at RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo during June to August 2014. There were two groups of skin preparation treatments using chlorhexidine 2% in 70% isopropyl alcohol and the antiseptic group according to SOP. Skin swab specimens were taken before and after skin preparation, then bacterial colonies count were done. The results were analyzed using SPSS 20.0. Of the 82 patients who met the inclusion criteria, both SOPs antiseptic and tested antiseptic group consisted of 40 patients and 42 patients respectively. there was significant differences in colony count before and after administration of 2% chlorhexidine in 70% isopropyl alcohol ( $p = 0.45$  and antiseptic administration according to POS ( $p = 0.15$ ). There was no significant difference in the effectiveness of the group that received 2% chlorhexidine in 70% isopropyl alcohol compared to the group that received POS antiseptics ( $p> 0.5$ ). It was concluded that a 2% chlorhexidine

gluconate solution in 70% isopropyl alcohol was as effective as the use of three SOP regimens in skin preparation before surgery and can be an option because its use is simpler and cheaper.

**Keywords:** 2% chlorhexidine, 70% isopropyl alcohol, skin preparation, antiseptic

\*AK: Penulis Koresponden; E-mail: ardiana.dr@gmail.com

## Pendahuluan

Infeksi yang timbul di area pembedahan disebut sebagai infeksi daerah operasi (IDO).<sup>1</sup> Insidensinya bervariasi antara 0,5-15% tergantung tipe pembedahan dan status pasien.<sup>2</sup> Angka kejadian IDO di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo pada tahun 2013 sebesar 1,32% dengan IDO terbanyak ditemukan pada luka kotor (6,82%), luka terkontaminasi (3,39%), luka bersih terkontaminasi (3,22%) dan luka bersih (0,78%). Kontaminasi mikroba selama prosedur pembedahan merupakan penyebab IDO. Risiko IDO meningkat secara bermakna jika tempat pembedahan terkontaminasi mikroba  $>10^5$ /gram jaringan.<sup>1</sup> Berbagai antiseptik telah digunakan untuk mengendalikan IDO, namun antiseptik yang tersedia saat ini belum dapat menghilangkan seluruh bakteri di kulit.<sup>3,4</sup>

Antiseptik preparasi pembedahan pada prosedur operasional standar (POS) terdiri atas tiga rejimen yaitu sabun klorheksidin 4%, povidon iodine dan isopropil alkohol 70%. Sabun klorheksidin 4% digunakan untuk mandi di malam hari sebelum operasi dan pagi hari menjelang operasi yang diikuti dengan aplikasi povidon iodine dan isopropil alkohol 70% menjelang insisi kulit. Pada prosedur yang rutin dilakukan, diperlukan waktu yang cukup lama sebelum pembedahan dapat dimulai, sehingga terkadang operasi dilakukan tanpa menunggu antiseptik kering sempurna. Tindakan ini dapat meningkatkan risiko terjadinya IDO karena preparasi kulit yang tidak optimal.<sup>5</sup>

Pada kadar yang tinggi, *chlorhexidine gluconate* bersifat bakterisidal karena

efek presipitasi isi sitoplasmik bakteri.<sup>6</sup> Sedangkan alkohol memiliki aktivitas antibakteri spektrum luas yang cepat untuk bakteri vegetatif (termasuk *Mycobacteria*), virus dan jamur, namun tidak bersifat sporosidal. Alkohol memiliki efek untuk mencegah sporulasi dan germinasi spora namun efek tersebut bersifat reversibel.<sup>5</sup> Penambahan produk alkohol pada bahan kimia lain seperti *chlorhexidine gluconate* dapat menurunkan waktu evaporasi alkohol dan secara bermakna meningkatkan efisiensi alkohol.<sup>4</sup> Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas klorheksidin 2% dalam isopropil alkohol 70% dibandingkan dengan tiga rejimen antiseptik sebagai persiapan sebelum operasi.

## Bahan dan Cara

Penelitian ini menggunakan design potong lintang dengan kriteria inklusi pasien yang menjalani operasi bersih terkontaminasi elektif <3 jam di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Penelitian dilakukan pada bulan Juni-Agustus 2014. Berdasarkan rumus besar hitung sampel beda proporsi dengan tingkat kepercayaan 95%, kekuatan 80% dan proporsi 50% diperoleh jumlah minimal sampel untuk masing-masing kelompok adalah 38 sampel. Secara acak sederhana, pasien yang memenuhi kriteria inklusi dibagi menjadi dua, yaitu kelompok yang menggunakan antiseptik uji, yaitu klorheksidin glukonat 2% dalam isopropil alkohol 70% dan kelompok yang menggunakan antiseptik sesuai POS, yaitu tiga rejimen antiseptik.

Dilakukan pengambilan sampel berupa swab kulit sebanyak dua kali, yaitu sebelum dan sesudah pemberian antiseptik. Area swab kulit seluas 5x5 cm di area yang dilakukan preparasi kulit. Hasil swab kulit dimasukkan ke dalam 1cc NaCl 0,9% dan selanjutnya dibawa ke laboratorium mikrobiologi dalam suhu 4°C dalam waktu kurang dari 2jam. Pemeriksaan hitung koloni hasil biakan dilakukan menggunakan metode *total plate count*. Dilakukan pengenceran sampel swab kulit secara serial menggunakan cairan fisiologis steril (NaCl 0,9%) dengan perbandingan 1 : 9 hingga tercapai pengenceran 10x. Setiap larutan yang sudah diencerkan dihomogenisasi menggunakan vorteks. Selanjutnya sebanyak 1 cc larutan dicampur ke dalam 9 cc *plate count* dan kemudian dimasukkan ke dalam cawan petri steril yang sudah diberi label sesuai dengan konsentrasi akhir larutan tersebut. Semua pemeriksaan dilakukan secara duplo. Biakan kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 16-24 jam. Penghitungan jumlah biakan dilakukan menggunakan *plate counter* dan diambil rata-rata hitung sesuai pengenceran yang dilakukan.

## Hasil

Terdapat 82 sampel yang terdiri atas 40 sampel dari kelompok pemberian antiseptik uji dan 42 sampel dari kelompok pemberian antiseptik sesuai POS. Uji homogenitas pada kedua kelompok sebelum dan sesudah perlakuan diperoleh data yang heterogen. Selanjutnya dilakukan analisis perbandingan antara hitung koloni sebelum dan sesudah pemberian antiseptik menggunakan uji nonparametrik Mann Whitney.

Dari hasil uji tersebut, diperoleh perbedaan bermakna pada hitung koloni sebelum dan sesudah pemberian antiseptik uji serta pemberian antiseptik sesuai POS (Tabel 1).

**Tabel 1. Perbandingan Jumlah Koloni Sebelum dan Sesudah Pemberian Antiseptik pada Kedua Kelompok Uji**

Kelompok		Min-Max (CFU/ml)	p
Antiseptik uji	Sebelum	20 – 312.000	< 0.05
	Sesudah	0 – 85	
Antiseptik sesuai POS	Sebelum	10 – 174.000	< 0.05
	Sesudah	0 - 250	

Selanjutnya dilakukan uji statistik untuk membandingkan efektivitas antara kelompok yang mendapat antiseptik uji dengan kelompok yang mendapat antiseptik sesuai POS menggunakan uji non parametrik Mann-Whitney. Dari analisis, tidak ditemukan perbedaan bermakna antara kelompok yang mendapat antiseptik uji dibandingkan dengan kelompok yang mendapat antiseptik sesuai POS ( $p > 0,5$ ). Hasil uji tersebut dapat dilihat pada tabel berikut.

**Tabel 2. Selisih Hitung Koloni pada Kedua Kelompok**

Kelompok	Median (CFU/ml)	Min-Max (CFU/ml)	p
Antiseptik uji	1.000	25 – 312.000	>
Antiseptik sesuai POS	790	10 – 174.000	0.05

Hasil penilaian rerata waktu antar aplikasi antiseptik dengan waktu dimulainya pembedahan diperoleh rerata waktu yang dibutuhkan untuk antiseptik mengering kurang dari 5 menit pada kelompok uji, sedangkan pada kelompok antiseptik sesuai POS dibutuhkan waktu 15 menit.

## Diskusi

*Chlorhexidine gluconate* merupakan antiseptik golongan biguaid yang sering digunakan untuk cuci tangan, produk oral, disinfektan dan pengawet. *Chlorhexidine gluconate* memiliki efektifitas spektrum luas, bertahan lama dikulit dan sedikit mengiritasi kulit.<sup>5</sup> Pada kadar rendah,



*Chlorhexidine gluconate* mempunyai efek bakteriostatik dengan menyebabkan gangguan keseimbangan osmotik yang berakibat keluarnya kalium dan fosfat serta mengganggu pertumbuhan. Dari analisis statistik yang membandingkan hitung koloni pada tiap kelompok diperoleh hasil yang signifikan pada kedua kelompok. Hal ini menandakan bahwa terdapat penurunan hitung koloni yang bermakna, baik pada pemberian antiseptik uji maupun antiseptik sesuai POS. Analisis selanjutnya dilakukan untuk membandingkan efektivitas kedua kelompok. Tidak didapatkan perbedaan bermakna efektivitas antara kedua rejimen antiseptik. Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Yeung *et al.*<sup>7</sup> Penelitian Hibbard *et al.*,<sup>8</sup> membuktikan bahwa *chlorhexidine gluconate* 2% dalam *isopropyl alcohol* 70% secara bermakna lebih baik dan lebih lama aktivitas antibakterinya dibanding *isopropyl alcohol* 70% atau *chlorhexidine gluconate* 2% saja. Darauiche *et al.*,<sup>9</sup> membuktikan bahwa persiapan kulit sebelum pembedahan menggunakan *chlorhexidine gluconate-alcohol* lebih baik untuk mencegah IDO dibandingkan dengan menggunakan *povidone-iodine* setelah *clean-contaminated surgery*.

Terdapat keterbatasan dalam penelitian ini, yaitu terdapat spesimen yang steril sejak sebelum diberikan zat antiseptik dan setelah diaplikasikan zat antiseptik. Untuk menghilangkan kemungkinan bias pada analisis hasil, dilakukan analisis data tambahan terhadap data yang tidak menyertakan pasien dengan hasil yang steril sejak sebelum dilakukan pemberian antiseptik. Pada analisis yang menyertakan pasien dengan hasil steril sebelum diberikan antiseptik tersebut, tetap tidak ditemukan perbedaan bermakna. Beberapa kepustakaan juga menyatakan bahwa terdapat spesimen yang tidak memberikan gambaran pertumbuhan bakteri/steril sebelum diberikan antiseptik, namun tidak dijelaskan mengapa hal tersebut

dapat terjadi.<sup>8,9</sup>

Penelitian ini juga mencatat berbagai keunggulan rejimen antiseptik klorheksidin glukonat 2% dalam isopropil alkohol 70% dibandingkan dengan rejimen antiseptik sesuai POS, yaitu rejimen antiseptik klorheksidin glukonat 2% dalam isopropil alkohol 70% tidak berwarna sehingga area operasi tampak bersih dan tidak tampak bekas pemberian antiseptik pada kulit pasien, sediaan rejimen antiseptik klorheksidin glukonat 2% dalam isopropil alkohol 70% lebih sederhana karena hanya berupa satu sediaan larutan dibandingkan dengan antiseptik sesuai POS yang terdiri atastiga sediaan, serta membutuhkan waktu lebih singkat hingga kering. Selain itu, diperlukan biaya yang lebih murah dalam proses produksi rejimen antiseptik uji dibandingkan dengan antiseptik sesuai POS.

## Kesimpulan

Pada operasi bersih terkontaminasi elektif, larutan klorheksidin glukonat 2% dalam isopropil alkohol 70% sama efektifnya dibandingkan dengan antiseptik yang diberikan sesuai POS. Selain itu, penggunaan antiseptik ini dapat menjadi pilihan karena penggunaannya lebih sederhana dan lebih murah.

**Ucapan terima kasih:** Penelitian ini didanai oleh Hibah Riset Rumah Sakit DR Cipto Mangunkusumo, 2014

## Daftar Pustaka

1. Gawade A, Weiser T. WHO Guidelines for safe surgery. 2009:51-4.
2. Ducl G FJ, Nicolle L. Epidemiology of Nosocomial Infections. WHO prevention of hospital-acquired infections, a practical guide. 2002; hal.4-7
3. Zinn J, Jenkins JB, Sworfford V, Harrelson B, McCarter S. Intraoperative patient skin prep agents: is there a difference? *J AORN* 2010;92:662-71.

4. Hemani ML, Lepor H. Skin preparation for the prevention of surgical site infection : which agent is best? *Rev Urology*. 2009;11(4):190-5.
5. McDonnell G, Russel AD. Antiseptik and Disinfectants: activity, action, and resistance. *Clinic Microbiol Rev*. 1999;12:147-79.
6. Edmiston CE, Bruden B, Rucinski MC, Henen C, Graham MB, Lewis BL. Reducing the risk of surgical site infections: Does Chlorhexidine glukoronate provide a risk reduction benefit? *Am J Infect Control*. 2013;41:549-55.
7. Yeung LL, Grewal S, Bullock A, Lai HH, Brandes SB. A comparison of chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for eliminating skin flora before genitourinary prosthetic surgery: a randomized controlled trial. *J Urology*. 2013;189(1):136-40.
8. Hibbard JS(1), Mulberry GK, Brady AR. A clinical study comparing the skin antisepsis and safety of chloraprep, 70% isopropyl alcohol, and 2% aqueous chlorhexidine. *J Infus Nurs*. 2002;25(4):244-9.
9. Darauiche RO WM, Itani KMF, dkk. Chlorhexidine-alcohol versus Povidone-iodine for surgical-site Antisepsis. *N Engl J Med*. 2010;362:18-26

## **Analisis Bioinformatika Terhadap Gen TP53 (Tumor Protein 53) Tumor Suppressor pada Kanker Payudara**

**Ida Susanti**

PTA - Deputi Teknologi Agroindustri dan Biomedika, BPPT

### **Abstrak**

Penyakit kanker payudara merupakan penyakit kanker yang prevalensinya cukup tinggi di dunia, bahkan di Indonesia jumlah penderita kanker payudara meningkat setiap tahunnya. Penyakit kanker disebabkan oleh multifaktor, salah satunya yaitu karena kegagalan fungsi TP53 yang berperan sebagai tumor suppressor sehingga menyebabkan proliferasi sel-sel yang tidak terkontrol. Sebagian besar kasus penyakit kanker pada manusia disebabkan oleh mutasi pada gen TP53. Menurut American Cancer Society, sekitar 25% dari kasus baru penyakit kanker yang terdiagnosa di dunia, merupakan penyakit kanker payudara. Sebanyak 25 - 50% kasus penyakit kanker payudara disebabkan oleh mutasi pada gen TP53. Dalam artikel ini dilakukan analisis bioinformatika gen TP53 pada manusia serta mutasinya yaitu TP53 Pro151Ser yang menyebabkan penyakit kanker payudara. Analisis yang dilakukan meliputi analisis komposisi, struktur sekunder, analisis 3D dan topologi protein TP53 pada gen asli dan mutannya. Hasil analisis menunjukkan bahwa mutasi SNP terjadi pada bagian coil, pada permukaan protein. Mutasi SNP rs28934874 Pro151Ser mengubah sebagian sifat umum protein, tetapi tidak mengubah topologi protein. Mutasi sedikit mengubah struktur protein mutan, namun tidak mengubah struktur 3D protein p53. Varian Pro151Ser (rs28934874) berasosiasi dengan resiko terjadinya penyakit kanker payudara, serta berperan penting dalam etiologi dan patofisiologi penyakit tersebut. Proses mutasi mengganggu proses signaling sehingga menghilangkan aktivitas p53.

**Kata kunci:** gen TP53, kanker payudara, bioinformatika, SNP, tumor suppressor

## **Bioinformatic Analysis of TP53 (Tumor Protein 53) Gene, a Tumor Suppressor in Breast Cancer**

### **Abstract**

Breast cancer has a high prevalence in the world, even in Indonesia the number of breast cancer patient increases every year. Cancer are caused by multifactors, one of which is the failure of TP53 which function as a tumor suppressor that causes uncontrolled proliferation of cells. Most of cancer in humans are caused by mutations in the TP53 gene. According to the American Cancer Society, about 25 % of new cases of cancer diagnosed in the world are breast cancer. As many as 25-50% of of breast cancer are caused by mutations in TP53 gene. In this article, bioinformatics analysis of the TP53 gene and the mutant TP53 Pro151Ser which causes breast cancer, was carried out, The analysis carried out included composition analysis, secondary structure, 3D analysis and TP53 protein topology on native genes and mutants. The results of the analysis show that SNP mutations occurred in the coil section, on the surface of the protein. SNP mutations rs28934874 Pro151Ser changes some of the general properties of proteins, but does not alter the protein topology. Mutations slightly change the structure of mutant proteins, but do not change the 3D structure of p53 proteins. The Pro151Ser variant (rs28934874) is associated with the risk of breast cancer, and plays an important role in the etiology and pathophysiology of the disease. Mutation had interfere the signaling process thereby eliminating p53 activity.

**Keywords:** gene TP53, breast cancer, bioinformatic, SNP, tumor suppressor

IS: Penulis Koresponden; E-mail: [bessa27@yahoo.com](mailto:bessa27@yahoo.com)

## Pendahuluan

Kanker payudara merupakan penyebab kematian terbanyak pada pasien kanker di negara berkembang. Insidensinya masih lebih rendah dibanding negara barat, namun memiliki tingkat kematian yang lebih tinggi karena keterlambatan diagnosis serta sulitnya akses terhadap pengobatan.<sup>1</sup> Kanker payudara merupakan salah satu jenis penyakit kanker utama di Indonesia, dan prevalensinya meningkat setiap tahun.<sup>2</sup> Menurut American Cancer Society (ACS), sekitar 25% dari seluruh pasien kanker baru pada wanita di dunia, terdiagnosis sebagai kanker payudara. Pada tahun 2012, hampir 1,7 juta kasus baru penyakit kanker payudara ditemukan di seluruh dunia.<sup>1</sup>

Menurut WHO, dari total mortalitas sebanyak 1 551 000 orang pada tahun 2014 di Indonesia, sekitar 12,59% disebabkan oleh penyakit kanker dengan jumlah kematian sebanyak 103 100 orang pria dan 92.200 orang wanita. Mayoritas penyakit kanker yang menimbulkan kematian pada pria adalah kanker paru-paru (21,8%), sedangkan pada perempuan adalah kanker payudara (21,4%).<sup>3</sup> Penyebab kanker payudara belum diketahui secara pasti, namun beberapa faktor risiko seperti usia, faktor genetik, riwayat penyakit kanker payudara dalam keluarga dan paparan estrogen, diketahui berpengaruh terhadap perkembangan kanker payudara.<sup>4</sup>

Sekitar 25 – 50% kasus kanker payudara sporadis pada manusia, termasuk *pre-invasive tumor* fase dini disebabkan mutasi gen p53.<sup>5</sup> Selain itu, dalam kasus langka pada wanita dengan sindrom Li-Fraumeni (mengidap berbagai jenis penyakit kanker sebagian besar karena mutasi pada gen p53 yang diturunkan), kanker payudara merupakan jenis tumor yang paling umum berkembang saat memasuki usia dewasa. Dari paparan tersebut dapat disimpulkan bahwa gen p53 berperan besar dalam

inisiasi atau progresi kanker payudara dan bisa dikatakan p53 merupakan gen kanker payudara yang “sesungguhnya.”<sup>5</sup>

p53 (dikenal juga sebagai protein 53 atau tumor protein 53/TP 53) merupakan faktor transkripsi yang mengaktivasi ekspresi berbagai gen di hilir dalam menanggapi kerusakan DNA.<sup>4</sup> p53 juga berperan sebagai tumor suppressor protein yang pada manusia disandi oleh gen TP53. p53 sangat penting untuk organisme multiselular karena berperan dalam mengatur siklus sel sehingga berfungsi sebagai tumor suppressor yang dapat mencegah penyakit kanker. Fungsi utama protein ini dalam menekan tumor yaitu dalam *cell cycle arrest*, apoptosis, perbaikan DNA dan anti angiogenesis. Apoptosis khususnya, sangat penting untuk menekan tumor yang berkaitan dengan p53, karena p53 mengaktifkan gen target termasuk Bax, Noxa, Puma, Apaf-1 dan p53AIP1 dalam menanggapi kerusakan DNA oleh radiasi, UV dan stress oksidatif.<sup>4</sup> Oleh karena itu p53 sering juga disebut sebagai “*guardian of the genome*” merujuk pada peranannya dalam menjaga kestabilan dengan mencegah mutasi pada genome.<sup>6,7</sup> Tujuan utama dari tulisan ini yaitu untuk menelusuri dan mengkaji secara bioinformatika gen **TP53** manusia (*Homo sapiens*) dan mutasinya yaitu **TP53 Pro151Ser** dalam hubungannya dengan risiko terjadinya kanker payudara.

## Bahan dan Cara

### Bahan

Analisis untuk memperoleh informasi awal mengenai protein TP53 diperoleh dari situs <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.<sup>8</sup> Diawali dengan pencarian *reference sequence* protein Tumor Protein p53 (**TP53**) manusia (*Homo sapiens*) dengan *accession number* **NP\_001119584.1** (protein); dan *gen ID*: **7157** dengan *accession number* **NG 017013.1**. Adapun lokasi gen tersebut ada pada lengan pendek kromosom 17 (lokus 17p13.1).

## Cara

Analisis bioinformatika pada gen TP53 dilakukan dengan menggunakan beberapa program *open source* dari situs berikut ini:

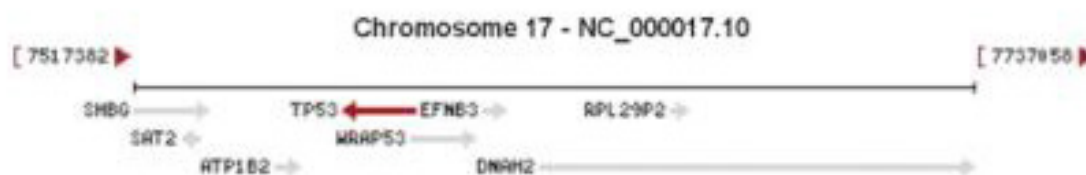
1. Pencarian informasi protein (fungsi, panjang, berat, tipe dsb) dan gen **TP53** (struktur, panjang, lokasi dsb) menggunakan database bioinformatika dari situs NCBI <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>,<sup>8</sup> menu **Gene**, **Nucleotide** dan **Protein**, dan situs <http://www.uniprot.org><sup>9</sup>
2. Analisis mutasi **TP53 Pro151Ser** pada **SNP rs28934874** menggunakan situs OMIM <http://www.omim.org><sup>10</sup> dan situs NCBI <http://www.ncbi.nlm.nih.gov><sup>8</sup> dengan menu SNP
3. Analisis sekuens homolog, ortholog dan paralog menggunakan situs NCBI <http://www.ncbi.nlm.nih.gov><sup>8</sup> (dengan melakukan BLAST)
4. Analisis sekuens protein **p53** serta analisa komparatif dengan sekuens mutan (Struktur sekunder, Prediksi exposure residu, Prediksi daerah transmembran, Domain Protein, dsb) menggunakan database PSIPRED v 3.3 di situs <http://bioinf.cs.ucl.ac.uk/psipred/>,<sup>11</sup> TMHMM di situs <http://www.cbs.dtu.dk/services/TMHMM/>,<sup>12</sup> Expasy-PROSITE di situs <http://prosite.expasy.org><sup>13</sup> dan situs ExpASy - ProtScale <http://web.expasy.org/protscale>
5. Analisis struktur 3D protein p53 serta analisa komparatif dengan protein mutan, menggunakan situs Protein Data Bank di <http://www.rcsb.org/pdb/>,<sup>14</sup> program

Swiss Model dengan software PyMOL di situs <http://swissmodel.expasy.org><sup>15</sup>

6. Desain primer menggunakan situs Primer3 di situs <http://frodo.wit.mit.edu><sup>16</sup> dan PerlPrimer di situs <http://perlprimer.sourceforge.net><sup>17</sup>
7. Analisis enzim restriksi, menggunakan software NebCutter V 2.0 di situs <http://nc2.neb.com/NEBcutter2/><sup>18</sup>

## Hasil dan Diskusi Informasi Struktur Gen dan Protein TP53

Informasi tentang gen TP53 diperoleh dari situs <http://www.ncbi.nlm.nih.gov><sup>8</sup> menu gene dengan menggunakan *reference sequence* menyandi dengan *accession number* **NG\_017013.1** dan **gen ID: 7157**. Lokasi **gen TP53** yang mengkode tumor protein p53 terletak pada lengan pendek kromosom 17 (**lokus 17p13.1**). Gen TP53 terdiri atas **11 ekson** (ekson pertama tidak mengkode sekuens protein), serta 2 promotor.<sup>18,19</sup> Promotor pertama terletak diantara 100–250 bp pada bagian hulu dari *non coding* ekson pertama, dan promotor kedua yang sifatnya lebih kuat terletak di dalam intron pertama. Gen TP53 menyandi tumor protein p53, suatu faktor transkripsi yang memberikan respons terhadap berbagai stress selular untuk mengatur gen target yang menginduksi berhentinya siklus sel, apoptosis, penuaan, DNA *repair* atau perubahan dalam proses metabolisme. Selain itu p53 juga menginduksi apoptosis melalui proses non transkripsional dalam sitoplasma.



**Gambar 1.** Lokasi gen TP53 Homo sapiens pada kromosom 17.p13.1



Protein p53 yang diakses dari situs <http://www.ncbi.nlm.nih.gov><sup>8</sup> yaitu tumor protein p53 isoform a pada manusia (*Homo sapiens*) dengan *accession number* NP\_001119584.1 (berdasar refseq NM\_001126112.1) tersusun atas 393 asam amino, berbentuk linear dengan massa 43,7 kDa berdasarkan asam aminonya (53 kDa pada SDS-PAGE, adanya perbedaan massa disebabkan oleh banyaknya residu prolin pada p53 yang memperlambat pergerakannya dalam SDS-PAGE). Daerah pusat (daerah asam amino dari 100 – 300) berupa DNA *binding domain*,<sup>20</sup> mengandung domain aktivasi transkripsi, DNA binding dan oligomerisasi. DNA *binding* protein yang resisten terhadap proteolisis ini didukung oleh *C-terminal end* yang memperantarai oligomerisasi dan *N-terminal end* yang berisi sinyal aktivasi transkripsi yang kuat.

Melalui situs <http://www.ncbi.nlm.nih.gov><sup>8</sup> dengan menu BLAST-protein BLAST dapat ditelusuri kemiripan (homologi) sekuen protein TP53 *Homo sapiens* dengan spesies lain (*ortholog*) atau dengan sekuen lain (*paralog*) pada spesies yang sama. Hal tersebut berdasarkan nilai identifikasi (*query coverage*) mendekati 100 %. Dari hasil penelusuran diketahui bahwa protein selular tumor antigen p53 *Macaca mulata* (NP\_000537.3) merupakan **ortholog** dari tumor protein **p53** manusia (nilai *query coverage*, *identities* = 96 %, *E* = 0). Sedangkan **paralognya** yaitu tumor protein **p73 isoform e** (*Homo sapiens* dengan nomor *accession* NP\_001191118.1). Panjang sekuen protein, baik pada cellular tumor antigen p53 *Homo sapiens* (*query*) maupun pada *ortholog* cellular tumor antigen p53 *Macaca mulata* sama-sama memiliki 393 asam amino. Namun *paralog* tumor protein p73 isoform e (*Homo sapiens*) memiliki panjang sekuen 636 asam amino.

### Mekanisme dan Fungsi Gen TP53

Gen TP53 seringkali mengalami mutasi

atau ada dalam keadaan inaktif pada hampir 60 % penyakit kanker. Manifestasi klinis terkait mutasi pada TP53 diantaranya adalah penyakit-penyakit kanker seperti *adrenal cortical carcinoma*, kanker payudara, kanker paru-paru, kanker usus, kanker hati, kanker tulang, kanker pankreas.

Analisis bioinformatika mengenai fungsi protein TP53 diperoleh melalui situs <http://www.ncbi.nlm.nih.gov><sup>8</sup> menu OMIM atau dari situs <http://www.uniprot.org><sup>9</sup> menu UniProtKB. Fungsi tumor suppressor p53 pada berbagai tipe tumor yaitu menginduksi terhentinya pertumbuhan atau menginduksi apoptosis bergantung pada kondisi fisiologis dan tipe sel, menginduksi berhentinya siklus sel (*cell cycle arrest*), penuaan, DNA *repair* atau perubahan dalam proses metabolisme. Peran p53 dalam regulasi siklus sel yaitu sebagai trans-activator yang mengatur pembelahan sel secara negatif dengan cara mengontrol gen-gen yang terlibat didalamnya. Salah satu gen yang teraktivasi yaitu inhibitor dari *cyclin-dependent kinase*. Induksi apoptosis tampaknya diperantarai baik oleh stimulasi BAX dan ekspresi FAS antigen, maupun dengan menekan ekspresi Bcl-2. Selain itu p53 juga terlibat dalam *signaling cross over* Notch.

p53 akan berikatan dengan *p53-binding sites* dan mengaktivasi gen-gen di daerah hilir yang akan menghambat pertumbuhan atau invasi, oleh karena itu berfungsi sebagai tumor suppressor. Mutasi pada p53 yang sering dijumpai dalam berbagai tipe penyakit kanker pada manusia menyebabkannya gagal untuk berikatan dengan konsensus *DNA-binding site* sehingga aktivitas tumor suppressornya menjadi hilang. Hilangnya aktivitas p53 pada penyakit kanker bisa terjadi karena mutasi atau karena hilangnya/terganggunya proses *signaling* yang mengatur peran p53.<sup>21,22,23</sup> Pada sel normal protein p53 terekspresi pada kadar yang rendah namun sel yang bertransformasi ditemukan pada kadar yang tinggi, dimana

dipercaya bahwa p53 terlibat dalam proses transformasi dan malignansi.<sup>8</sup>

### Varian Genetik TP53 : TP53 Pro151Ser

Variasi genetik pada p53 sering juga disebut sebagai SNP (*single nucleotide polymorphism*) merupakan variasi genetik yang umum ditemukan pada manusia. Setiap SNP menggambarkan adanya satu nukleotida yang berbeda susunan DNA, sehingga bisa menjadi penanda biologis untuk suatu penyakit. Dari situs NCBI <http://www.ncbi.nlm.nih.gov><sup>8</sup> dengan menu SNP dan situs OMIM <http://www.omim.org><sup>10</sup> diperoleh SNP yang terkait dengan kanker payudara dbSNP : rs28934874. Implikasi klinis terjadi karena mutasi mRNA pada posisi 648, 645 dan 333 dengan perubahan **CCC** ⇒ **ACC** dan **CCC** ⇒ **TCC**. Mutasi menyebabkan perbedaan level ekspresi protein, asam amino ke 151 dan 19 berubah dari **P**

[Pro] ⇒ **T** [Thr] dan **P** [Pro] ⇒ **S** [Ser] serta perbedaan *splicing*. Keberadaan SNP mengakibatkan p53 tidak dapat berfungsi sebagai tumor suppressor sebagaimana mestinya. Transisi nukleotida tersebut berakibat pada kesalahan penerjemahan/translasi asam amino yang menimbulkan kanker payudara.

Dari database SNP di situs NCBI, untuk mutasi TP53 diperoleh informasi sebagai berikut :

- Posisi mutasi pada genom (NG\_017013.1) : basa ke 17385 (alel C), posisi mutasi pada mRNA (NM\_001126112.1) : basa ke 645, kodon CCC P TCC 601 aactggccaa gacctgcct gtcagctgt gggttgattc cacacccccg cccggcacc. Posisi mutasi pada protein (NP\_001119584.1) : asam amino ke 151 (prolin serine) 141 CPVQLWVDSTSPPGTRVRAMAIYKQSQ HMT E V V R R C P H H E R C S D S D G L A P P QHLIRVEGNLRVEYLDDRN.

RefSeqGene Mapping							
RefSeqGene	Gene (ID)	SNP to RefSeqGene	Position	Allele			
<a href="#">NG_017013.1</a>	<a href="#">TP53 (7157)</a>	+	<a href="#">17385</a>	C			

Gene Model(s)							
Function	mRNA				Protein		
	SNP to mRNA	Accession	Position	Allele change	Accession	Position	Residue change
missense	+	<a href="#">NM_000546.4</a>	<a href="#">648</a>	CCC ⇒ ACC CCC ⇒ TCC	<a href="#">NP_000537.3</a>	<a href="#">151</a>	P [Pro] ⇒ T [Thr] P [Pro] ⇒ S [Ser]
missense	+	<a href="#">NM_001126112.1</a>	<a href="#">645</a>	CCC ⇒ ACC CCC ⇒ TCC	<a href="#">NP_001119584.1</a>	<a href="#">151</a>	P [Pro] ⇒ T [Thr] P [Pro] ⇒ S [Ser]
missense	+	<a href="#">NM_001126113.1</a>	<a href="#">648</a>	CCC ⇒ ACC CCC ⇒ TCC	<a href="#">NP_001119585.1</a>	<a href="#">151</a>	P [Pro] ⇒ T [Thr] P [Pro] ⇒ S [Ser]
missense	+	<a href="#">NM_001126114.1</a>	<a href="#">648</a>	CCC ⇒ ACC CCC ⇒ TCC	<a href="#">NP_001119586.1</a>	<a href="#">151</a>	P [Pro] ⇒ T [Thr] P [Pro] ⇒ S [Ser]
missense	+	<a href="#">NM_001126115.1</a>	<a href="#">333</a>	CCC ⇒ ACC CCC ⇒ TCC	<a href="#">NP_001119587.1</a>	<a href="#">19</a>	P [Pro] ⇒ T [Thr] P [Pro] ⇒ S [Ser]

**Gambar 2.** Posisi mutasi pada gen TP53 yang menyebabkan kanker payudara karena mutasi mRNA posisi pada 645, 648 dan 333

Gen TP53 atau p53 mempunyai *alternative splicing* pada intron ke - 2 serta antara ekson 9 dan 10.<sup>24</sup> Gen tersebut terdiri atas 11 ekson, serta mempunyai dua situs awal transkripsi pada ekson 1. Selain itu gen TP53 mempunyai promotor internal dan situs inisiasi transkripsi pada intron ke 4. Gen TP53 mempunyai delapan variasi

transkripsi/isoform yang terdiri atas isoform a – g dan isoform a terdiri dari dua varian, yaitu varian 1 dan 2. Salah satu isoform yang dipilih yaitu isoform a varian 2. Isoform a memiliki *alternate splice site* pada 5' UTR menyebabkan hilangnya 3 nts jika dibandingkan dengan varian 1. Varian 1 dan 2 sama-sama mengkode isoform a.

## Analisis Komparatif Protein TP 53 dan mutan TP53 Pro151Ser

Untuk mengetahui komposisi protein TP53 digunakan situs <http://www.expasy.org> menu ProtParam. Dari hasil penelusuran diketahui terdapat beberapa perbedaan antara TP53 normal dan mutan TP53 Pro151Ser, antara lain susunan asam amino, berat molekul, komposisi atom, formula, jumlah atom, indeks instabilitas, dan GRAVY (Tabel 1). Tidak terdapat perbedaan pada jumlah asam amino, nilai pI teoritis, estimasi

waktu paruh dan indeks aliphatic. Adanya SNP pada p53 menyebabkan perubahan asam amino pada posisi **151** dari **Proline** menjadi **Serine**. Dilihat dari scoring matrixnya (score = -1), maka perubahan dari **P** ke **S** merupakan perubahan asam amino yang signifikan dan dapat merubah komposisi/sifat protein yang signifikan pula karena perubahannya menimbulkan implikasi klinis berupa kanker payudara. Adapun hasil analisis komparatif antara protein normal dan mutan p53 dapat dilihat sebagai berikut:

**Tabel 1. Analisis Fisiko-Kimia Protein TP53 dan TP53 Pro151Ser**

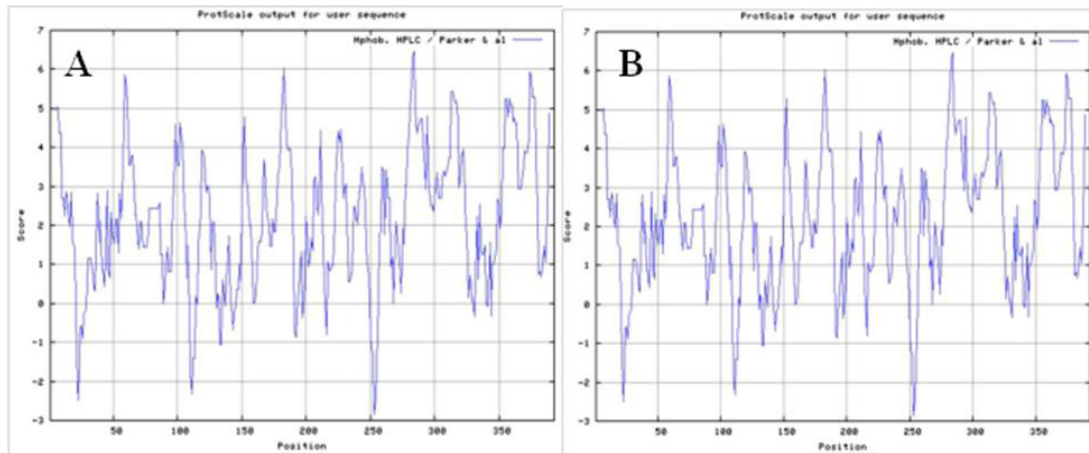
Parameter	Protein TP53			Protein TP53 Pro151Ser		
<b>Jumlah Asam Amino</b>	393			393		
<b>Urutan Asam Amino Ke 151</b>	<b>Proline (P)</b>			<b>Serine (S)</b>		
<b>Berat Molekul</b>	<b>43.653,1</b>			<b>43643,1</b>		
<b>Nilai pI Teoritis</b>	6,33			6,33		
<b>Komposisi Atom</b>	<b>Carbon</b>	<b>C</b>	<b>1898</b>	<b>Carbon</b>	<b>C</b>	<b>1896</b>
	<b>Hydrogen</b>	<b>H</b>	<b>2980</b>	<b>Hydrogen</b>	<b>H</b>	<b>2978</b>
	Nitrogen	N	548	Nitrogen	N	548
	<b>Oxygen</b>	<b>O</b>	<b>592</b>	<b>Oxygen</b>	<b>O</b>	<b>593</b>
	Sulfur	S	22	Sulfur	S	22
<b>Formula</b>	<b>C<sub>1898</sub>H<sub>2980</sub>N<sub>548</sub>O<sub>592</sub>S<sub>22</sub></b>			<b>C<sub>1896</sub>H<sub>2978</sub>N<sub>548</sub>O<sub>593</sub>S<sub>22</sub></b>		
<b>Jumlah Atom</b>	<b>6040</b>			<b>6037</b>		
<b>Estimasi Waktu Paruh</b>	30 jam pada mamalia			30 jam pada mamalia		
<b>Indeks Instabilitas</b>	<b>73,59</b>			<b>74,22</b>		
<b>Indeks Aliphatic</b>	59,08			59,08		
<b>Grand average of hydrophaticity (gravy)</b>	<b>- 0,756</b>			<b>- 0,754</b>		

\*) Nilai parameter yang berbeda dicetak tebal

Hasil penelusuran lebih lanjut dengan menggunakan situs <http://www.expasy.org><sup>14</sup> menu ProtScale, untuk parameter polaritas dan nilai hidrofobik tidak terdapat perbedaan antara TP53 maupun pada TP53Pro151Ser. Analisis prediksi terhadap hidrofobitas antara protein TP53 dan TP53Pro151Ser menggunakan skala Hphob. HPLC/Parker (Gambar 3). Prediksi *eksposure* residu pada

TP53 (A) maupun TP53 Pro151Ser (B) untuk residu: -3 - ~7, menandakan bahwa sebagian kecil residu bersifat hidrofobik (di bawah garis 0) dan sebagian lagi/mayoritas bersifat hidrofilik atau berada pada permukaan protein. Hasil menunjukkan bahwa mutasi yang terjadi tidak merubah *eksposure* residu (asam amino).

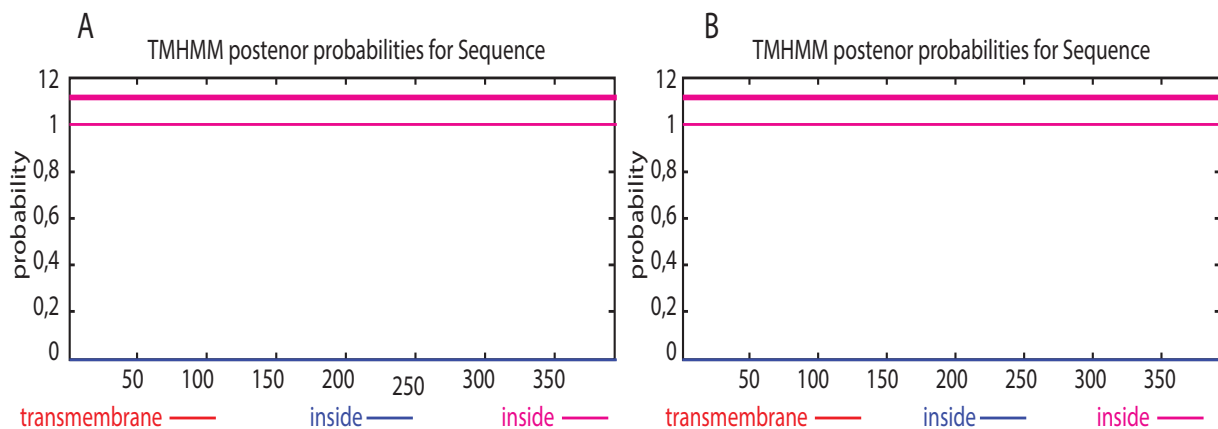




**Gambar 3.** Topologi protein TP53 normal (A) dan TP53 Pro151Ser (B) berdasarkan sifat hidrofobisitas menggunakan skala Hphob. HPLC/Parker.

Prediksi adanya daerah transmembran pada TP53 maupun pada TP53Pro151Ser menggunakan program *predicting transmembrane protein topology with a Hidden Markov Model* (TMHMM) dari situs <http://www.cbs.dtu.dk/cgi-bin/>.<sup>12</sup>

Hasil menunjukkan bahwa protein TP53 baik pada protein normal maupun mutan TP53Pro151Ser berada di luar permukaan sel, artinya merupakan protein transmembran (Gambar 4). Dalam hal ini adanya SNP tidak berpengaruh terhadap topologi protein.



**Gambar 4.** Prediksi daerah transmembran pada protein TP53 (A) dan TP53 Pro151Ser (B) menggunakan program TMHMM. Hasil menunjukkan bahwa pada keduanya tidak terdapat transmembran protein. Posisi protein normal maupun mutan berada di luar permukaan.

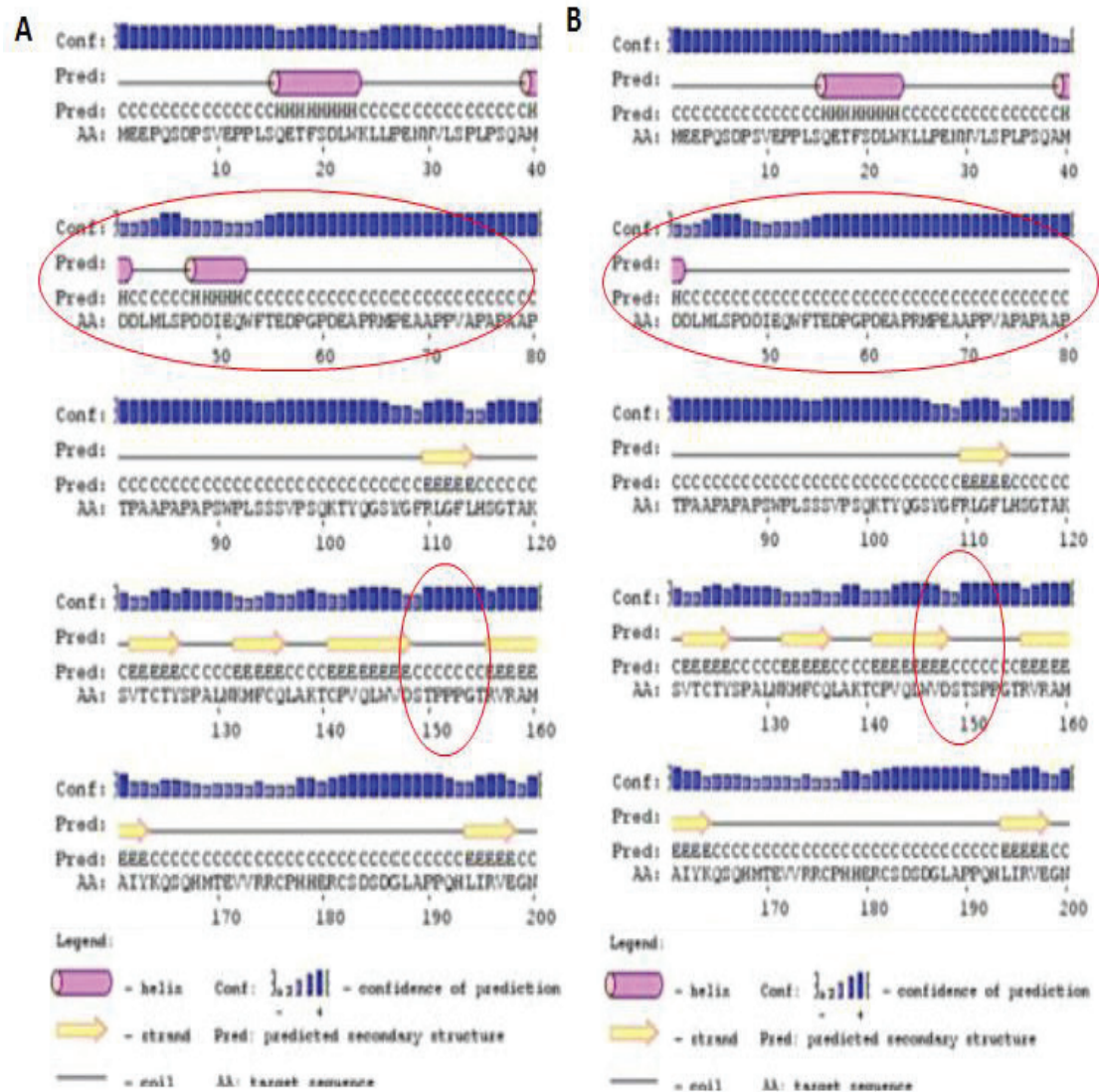
### Analisis Struktur Sekunder pada protein TP53 normal dan mutan TP53 Pro151Ser

Prediksi struktur sekunder TP53 dan TP53 Pro151Ser diperoleh dari situs <http://bioinf.ucl.ac.uk><sup>11</sup> menu PSIPRED. Struktur sekunder protein pada TP53 maupun TP53

Pro151Ser tersusun atas bentuk heliks, strand dan coil (Gambar 5). Posisi mutasi pada residu (asam amino) ke 151, strukturnya berupa coil. Pada TP53, residu ke 151 adalah Prolin (P), sedangkan pada TP53 Pro151Ser, posisi mutasi (SNP) pada residu ke 151 yaitu Serin (S). Pada posisi ini (residu ke 151), SNP

tidak mengubah struktur sekunder. Namun terdapat perbedaan struktur sekunder pada residu 47–52 yang strukturnya berupa *coil*

pada mutan TP53 Pro151Ser, sementara pada TP53 terdapat dua struktur berupa helix (residu 40 – 80).



**Gambar 5.** Struktur sekunder protein TP53 normal (A) dan TP53 Pro151Ser mutan (B). Posisi mutasi ada pada residu ke 151, struktur berupa coil. SNP sedikit merubah struktur sekunder pada residu 47–52, dimana pada protein normal struktur berupa helix, namun pada mutan, struktur berupa coil sementara pada protein normal berupa helix.

### Disain Primer

Untuk melihat mutasi, maka perlu dilakukan desain primer dengan menggunakan data sekuens mRNA yang diperoleh dari NCBI. Desain primer menggunakan program

“Primer 3” dari situs <http://frodo.wi.mit.edu/>.<sup>16</sup> Karena posisi mutasi ada pada urutan basa ke 645, maka primer yang didesain harus memuat basa ke 645 tersebut. Adapun urutan basa pada sekuen mRNA p53 adalah terletak pada exon 570 ... 753 seperti berikut:

```

541 t actccccctgc cctcaacaag atgttttgcc
601 aactggccaa gacctgacct gtgcagctgt gggttgattc cacaccccgc cccggcaccc
661 gcgtccgcgc catggccatc tacaagcagt cacagcacat gacggaggtt gtgaggcgct
721 gccccacca tgagcgctgc tcagatagcg atg

```

titik mutasi (645)

**Gambar 6.** Refseq mRNA (NM\_001126112.1) TP53 manusia (*Homo sapiens*), dengan titik mutasi pada basa ke 645 yang mengubah kodon CCC menjadi TCC

Pemilihan pasangan Primer ditentukan oleh panjang basa yang sebaiknya sama, nilai Tm (suhu *melting*) sebaiknya sama atau berdekatan, banyaknya kandungan GC dan konsentrasi primer. Dengan memasukkan

sekuen Fasta mRNA NM\_001126112.1 di atas pada situs “Primer 3” diperoleh beberapa pasang primer, namun berdasarkan kriteria pemilihan primer di atas, maka desain primer terpilih yaitu seperti tercantum pada Tabel 2.

**Tabel 2. Hasil Disain Primer TP53 dari Fasta mRNA (NM\_001126112.1)**

Forward Primer	Reverse Primer
3' CATTCTGGACAGCCAAGTC	5' TCATGTGCTGTGACTGCTTG
Panjang 20 bp; Tm 60,66; GC 55	Panjang 20 bp; Tm 59,60; GC 50

Enzim restriksi yang digunakan untuk memotong daerah mutasi dapat dicari dengan menggunakan software Nebcutter. Dengan memasukkan data FASTA mRNA (NM\_001126112.1) dengan letak mutasi pada posisi 645 yang mengubah kodon CCC menjadi TCC (Gambar 6) ke dalam software, maka diperoleh enzim restriksi untuk mutasi TP53 Pro151Ser. Enzim

restriksi yang diperoleh dari software adalah **BsgI**. Proses mutasi yang terjadi mengubah translasi protein pada posisi 645 dari **Prolin** menjadi **Serin**. Mutasi TP53 Pro151Ser dapat dideteksi dengan metoda RFLP (*Restriction Fragem Length Polymorphism*) menggunakan enzim restriksi **BsgI** (Gambar 7).<sup>25</sup>

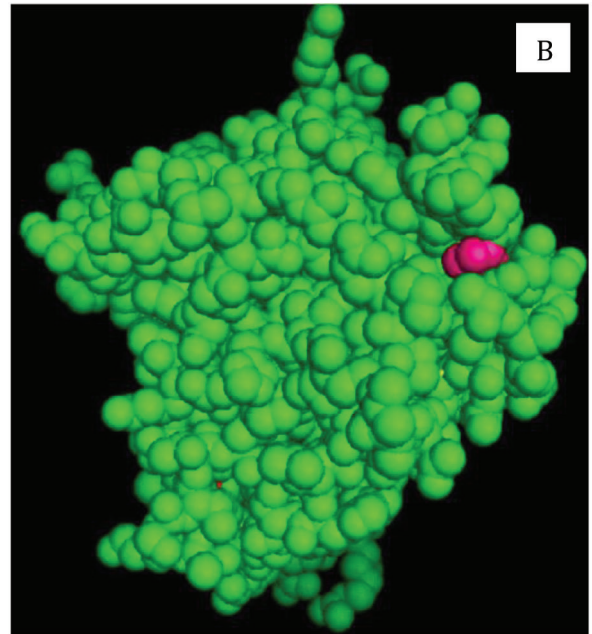
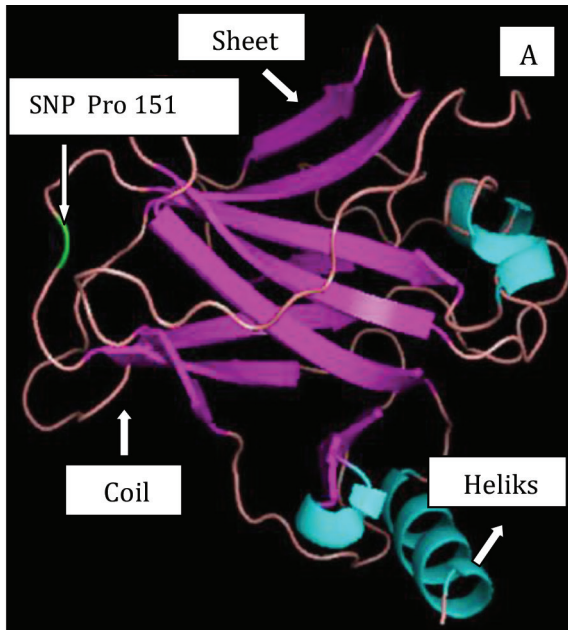


**Gambar 7.** Enzim restriksi **BsgI**. Yang memotong ikatan basa G pada ujung 3' dengan pola menggantung pada ujung 3'.

### Analisis Struktur Protein

Pembuatan 3D dari struktur p53 normal dimulai dengan memasukkan data FASTA protein p53 dalam situs [www.expasy.com](http://www.expasy.com)<sup>26</sup> pada menu Swiss Model sub menu Automated mode dimana hasil analisa/modelling akan dikirimkan via email. Visualisasi protein mutan TP53 Pro151Ser

dilakukan dengan cara memasukkan FASTA protein mutan dimana salah satu asam amino yang bermutasi (SNP) dirubah sesuai dengan mutasi yang terjadi. Dalam artikel ini mutasi yang terjadi yaitu pada asam amino ke 151 yakni Proline berubah menjadi Serine (data RefSNP/dbSNP 28934874). Struktur 3D mutan dapat dilihat pada Gambar 8.



**Gambar 8.** Struktur 3D mutan TP53 Pro151Ser. Warna hijau pada gambar (A) menunjukkan posisi mutasi SNP Pro151Ser terjadi di bagian coil, sedangkan warna pink pada gambar (B) menunjukkan bahwa letak mutasi terjadi pada permukaan protein.



**Gambar 9.** Struktur 3D protein p53 normal (A) dengan mutan (B), tampak tidak ada perbedaan yang nyata seperti terlihat pada gambar di atas. Namun demikian SNP pada posisi asam amino ke 151 diasosiasikan dengan penyakit kanker payudara dalam data base OMIM.



Hasil modelling di atas merupakan hasil Swiss Model dan tidak seluruh *sequence* asam amino (393 asam amino) termodelkan secara utuh. Ada empat model yang dihasilkan dan ternyata sebagian *sequence* asam amino hilang. Model 3 D di atas mengambil salah satu model yang mempunyai *sequence* asam amino yang paling lengkap diantara ke 4 model tersebut.

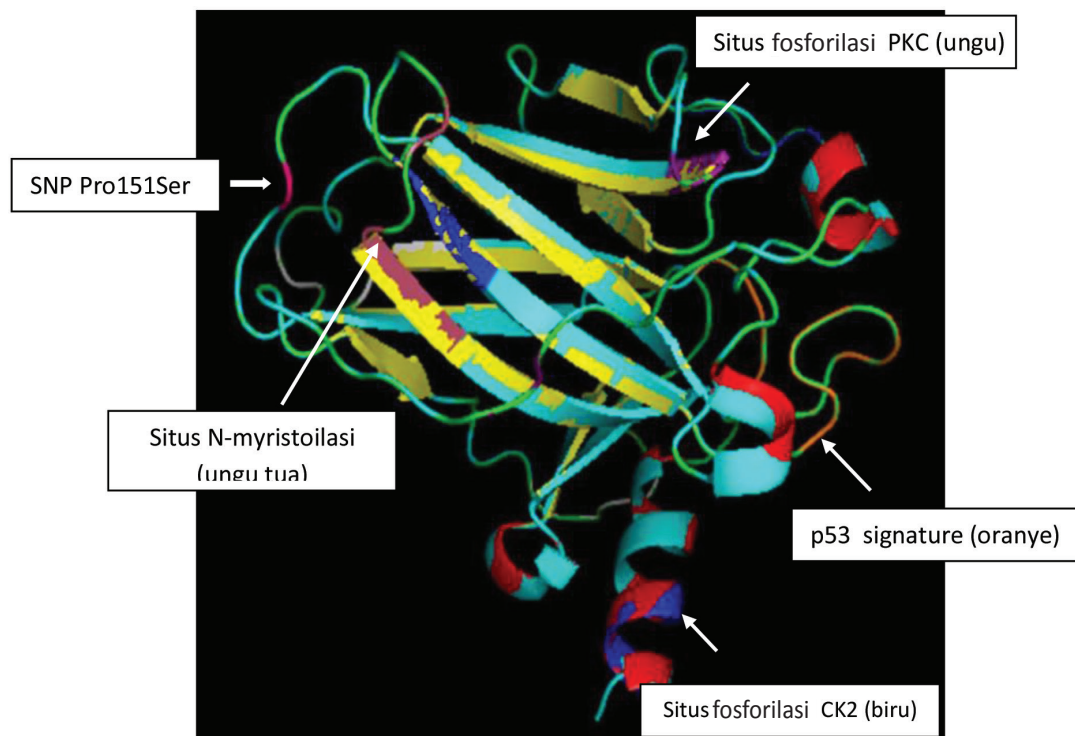
### Analisis Fungsi terhadap Struktur 3D Protein Mutan

Protein TP53 merupakan fosfoprotein yang terdiri dari 390 asam amino yang terbagi dalam empat domain yaitu wilayah yang bermuatan sangat asam, terdiri atas 75–80 asam amino; domain hidrofobik kaya proline (posisi asam amino 80–150); wilayah pusat (asam amino 150–300); wilayah C-terminal yang sangat basa. TP53 termasuk kedalam keluarga protein yang termasuk didalamnya adalah p51 (p63 atau

Ket), suatu aktivator transkripsi dan p73, suatu aktivator transkripsi yang terlibat dalam apoptosis sebagai respons terhadap kerusakan DNA (Gambar 9).

Pada p53 terdapat region *family signature pattern* yang terdiri dari 13 asam amino yaitu pada residu ke 237- 249. Wilayah ini dikenal sebagai domain IV yang bertanggung jawab untuk berikatan dengan antigen T dari SV40. Pada manusia wilayah tersebut menjadi fokus *point mutation* yang terkait dengan berbagai jenis penyakit kanker.

Untuk melakukan analisis fungsi protein mutan, kita harus mengetahui situs aktif dari protein p53 melalui situs [www.expasy.com](http://www.expasy.com)<sup>26</sup> menu Prosite. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa protein p53 *Homo sapiens* mempunyai tujuh situs aktif yaitu situs kaya proline (*Proline-rich region*); situs p53 *family signature*; situs fosforilasi CK2; situs fosforilasi PKC; situs N-myristoilasi; situs N-glycosilasi dan situs fosforilasi Tyrosine kinase (Gambar 10).



**Gambar 10.** Hasil visualisasi superimposed protein p53 normal terhadap mutan Pro151Ser dengan menggunakan software PYMOL

SNP terjadi di bagian *coil* pada permukaan protein dan tidak terlihat perbedaan yang nyata, namun SNP ini berkaitan dengan penyakit kanker payudara.

## Kesimpulan

Protein TP53 atau p53 merupakan faktor transkripsi yang mengaktifasi ekspresi berbagai gen di hilir dalam menanggapi kerusakan DNA. p53 juga berperan sebagai tumor suppressor protein yang pada manusia dikode oleh gen TP53. Gen TP53 terletak pada kromosom 17p13.1. Gen tersebut sangat penting karena peran dalam mengatur siklus sel sehingga berfungsi sebagai tumor suppressor yang dapat mencegah penyakit kanker. Fungsi utama protein tersebut dalam menekan tumor yaitu dalam *cell cycle arrest*, apoptosis, perbaikan DNA dan anti angiogenesis.

Mutasi SNP pada posisi 151 menyebabkan ada kesalahan translasi sehingga asam amino Proline menjadi serine. Mutasi terjadi pada bagian *coil*, pada permukaan protein. Mutasi SNP rs28934874 Pro151Ser mengubah sebagian sifat umum protein, tetapi tidak mengubah topologi protein. Mutasi sedikit mengubah struktur protein mutan, namun tidak mengubah struktur 3D protein p53. Varian Pro151Ser (rs28934874) berasosiasi dengan resiko terjadinya penyakit kanker payudara, serta berperan penting dalam etiologi dan patofisiologi penyakit tersebut. Proses mutasi yang terjadi mengganggu proses *signaling* yang sehingga menghilangkan aktivitas p53 sebagai tumor suppressor.

## Daftar Pustaka

- Berry J. Worldwide statistics on breast cancer. Breast cancer: Prevalence, statistics and risk factor. Medical News Today 2017. Diunduh dari <http://www.medicalnewstoday.com/articles/31735.php>, 13 Februari 2019.
- Susanti I. Efek  $\beta$ -Glukan dari jamur tiram (*Pleurotus ostreatus* Jacq P. Kum) sebagai antikanker payudara alami: Studi imunostimulasi dan anti proliferasi pada tikus. Jakarta: KUI, 2015. Disertasi.
- WHO. World Health Organization – Cancer Country Profile. Indonesia. 2014.
- Gaowa S, Futamura M, Tsuneki M, Kamino H, Tajima JY, Mori R, *et al.* Possible role of p53/Miap-regulated mitochondrial quality control as a tumor suppressor in human breast cancer. *Cancer Sci.* 2018; 10: 3910 – 20.
- Polyak K. Is p53 a breast cancer gene? *Cancer Biol Ther* 2002; 1: 37-38,
- Vousden KH, Prives C. Blinded by the light:the growing complexity of p53. *Cell.* 2009; 137(3): 413 - 31
- Millicević Z, Bajić V, Zivković L, Kasapović J, Anđelković U, Potparević S, Identification of p53 and its isoforms in human breast carcinoma cells. *The Sci World:* 2014. Article ID: 61868.
- Situs <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
- Situs <http://www.uniprot.org>
- Situs <http://www.omim.org>
- Situs <http://bioinf.cs.ucl.ac.uk/psipred/>
- Situs <http://www.cbs.dtu.dk/services/TMHMM>
- Situs <http://prosite.expasy.org>
- Situs <http://www.rcsb.org/pdb/>
- Situs <http://swissmodel.expasy.org>
- Situs <http://frodo.wit.mit.edu>
- Situs <http://perlprimer.sourceforge.net>
- Situs <http://nc2.neb.com/NEBcutter2>
- Reisman D, Greenberg M, Rotter V. Human p53 oncogene contains one promoter upstream of exon 1 and a second, stronger promoter within intron 1. *Proc Nat Acad Sci.* 1988; 85: 5146-50
- Vogelstein B, Kinzler KW. X-rays strike p53 again. *Nature.* 1994; m370: 174 –5.
- Toledo F, Wahl GM, Regulating the p53 pathway: in vitro hypotheses, in vivo veritas. *Nat Rev Cancer.* 2006; 6: 909- 23.
- Bourdon J. C. p53 and its isoforms in cancer. *Brit. J. Cancer* 2007; 97: 277- 82.
- Vousden KH and Lane D, p53 in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007; 8; 275 –83.
- Bourdon J-C, Fernandes K, Murray-Zmijewski F, Liu G, Diot A, Xirodimas DP, Saville MK, Lane DP. p53 isoforms can regulate p53 transcriptional activity. *Genes Dev.* 2005; 19: 2122- 37.
- Poerwanto E. Kajian Bioinformatika terhadap *Transient receptor potential vanilloid 1* (TRPV1) pada Risiko Osteoarthritis Sendi Lutut. *Maj Kedok UKI* 2018;34:(1): 9 – 25.
- Situs <http://www.expasy.org>

**Analisis Fitokimia dan Uji Antibakteri Ekstrak Bonggol Pisang Kepok  
(*Musa acuminata* × *balbisiana*)**

Fri Rahmawati,<sup>1\*</sup> Ivena S. Yanitara,<sup>1</sup> Rima Yanie,<sup>1</sup> Lucia S. Sunarti<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departemen Biokimia Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

<sup>2</sup> Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

**Abstrak**

Bonggol pisang kepok (*Musa acuminata* × *balbisiana*) merupakan salah satu bagian tanaman pisang yang jarang dimanfaatkan, sehingga sering menjadi limbah lingkungan. Penelitian yang dilakukan bertujuan untuk mengetahui kandungan fitokimia bonggol pisang kepok dengan metode Harbone dan menguji aktivitas antibakteri bonggol pisang kepok terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* dengan metode difusi agar. Bonggol pisang kepok diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut akuades, etanol 70% dan etanol 90%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua ekstrak bonggol pisang (akuades, etanol 70%, dan etanol 90%) mengandung flavonoid, saponin, tanin dan steroid. Uji antibakteri menunjukkan bahwa ekstrak etanol 90% bonggol pisang kepok memiliki aktivitas antibakteri terbesar pada *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* dengan diameter zona hambat masing-masing sebesar 9.33 mm dan 6.67 mm.

**Kata kunci:** Antibakteri, bonggol pisang, fitokimia

**Phytochemical Analysis and Antibacterial Activity of the Corm of Pisang Kepok  
(*Musa acuminata* × *balbisiana*)**

**Abstract**

The corm of Pisang kepok (*Musa acuminata* × *balbisiana*) is part of banana plants which have not being used very often, rather they have been constantly made into waste. This research was carried out using phytochemical analysis by Harbone method and antibacterial test of pisang kepok corms on *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* with agar diffusion method. Samples of pisang kepok corms were macerated either with aquadest, 70% ethanol and 90% ethanol. The results showed that phytochemical analysis of pisang kepok corms positively contained flavonoid, tannin, triterpenoid and steroid. The extracts of 90% ethanol had the highest antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* with diameter inhibition zone of 9.33 mm and 6.67 mm.

**Keywords:** Antibacterial, banana corm, phytochemical

\*FR: Koresponden penulis; E-mail: fri\_rahmawati@yahoo.co.id

## Pendahuluan

Pemanfaatan tanaman selain sebagai sumber bahan makanan sudah banyak dikembangkan, salah satunya dalam bidang kesehatan. Penggunaan tanaman sebagai obat herbal cenderung meningkat seiring dengan bertambahnya kesadaran masyarakat terhadap berbagai efek samping dan masalah yang ditimbulkan oleh obat kimia. Salah satu penyakit yang sering menimbulkan masalah karena penggunaan obat kimia adalah penyakit infeksi akibat terjadinya resistensi antibiotik. Di Indonesia penyakit infeksi masih menjadi salah satu penyakit yang banyak diderita oleh masyarakat. Berbagai usaha telah dilakukan dan dikembangkan untuk mengatasi terjadinya resistensi antibiotik, salah satunya adalah pemanfaatan tanaman sebagai senyawa antimikroba.

Indonesia adalah negara tropis yang akan kaya keragaman hayati. Secara empiris masyarakat Indonesia sudah menggunakan tanaman untuk tujuan pengobatan. Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai tanaman obat adalah pisang. Selain buah, masyarakat hanya memanfaatkan bagian tertentu dari tanaman pisang seperti jantung pisang, daun dan pelepah pisang. Namun bagian lain dari pisang seperti bonggol pisang sangat jarang dimanfaatkan oleh masyarakat, bahkan sering menjadi limbah setelah buah pisang dipanen. Bonggol pisang merupakan bagian dari tanaman pisang berbentuk umbi batang yang dapat dimanfaatkan.<sup>1</sup> Salah satu jenis pisang yang dapat dimanfaatkan bonggolnya adalah pisang kepok. Beberapa penelitian tentang bonggol pisang kepok yang sudah dilakukan antara lain adalah pemanfaatan bonggol dalam bidang pangan sebagai sumber tepung, bidang industri sebagai bioetanol, dan dalam bidang kesehatan ekstrak kental tanaman pisang kepok kuning memiliki aktivitas sebagai antibakteri.<sup>2,3,4</sup> Berdasarkan hal tersebut maka penelitian yang dilakukan

bertujuan untuk mengetahui golongan senyawa bioaktif dan aktivitas antibakteri bonggol pisang kepok (*Musa acuminata* × *balbisiana*) terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*.

## Bahan dan Cara

Penelitian yang dilakukan bersifat eksperimental laboratorium dengan menggunakan sampel berupa bonggol pisang kepok yang diperoleh dari kota Palangkaraya-Kalimantan Tengah dan bakteri uji (*Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*) dari Laboratorium Mikrobiologi FK-UKI. Berdasarkan hasil determinasi di Laboratorium Herbarium Bogoriense, Pusat Penelitian Biologi-LIPI bahwa tanaman pisang kepok yang digunakan merupakan spesies persilangan *Musa acuminata* dan *Musa balbisiana*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Biokimia dan Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia pada Agustus sampai Desember 2018.

## Pembuatan Simplisia dan Ekstrak Bonggol Pisang Kepok

Pembuatan simplisia bonggol pisang kepok dilakukan dengan cara membersihkan 35.5 kg bonggol pisang kepok segar dengan air, lalu ditiriskan dengan wadah berlubang dan dipotong tipis-tipis. Kemudian bonggol pisang kepok dikeringkan di udara terbuka dan tidak terkena cahaya matahari langsung selama beberapa hari hingga diperoleh berat kering bonggol pisang konstan dengan kadar air kurang dari 10% dari berat basah. Simplisia bonggol pisang kepok yang diperoleh dihaluskan menggunakan *blender* dan disaring hingga menjadi bubuk.

Pembuatan ekstrak bonggol pisang kepok dilakukan dengan metode maserasi menggunakan tiga pelarut yaitu akuades,



etanol 70% dan etanol 90%. Sebanyak 100 gram bubuk bonggol pisang direndam dalam 400 ml pelarut selama 4 x 24 jam. Setiap 24 jam filtrat disaring dan diganti dengan pelarut yang baru. Filtrat yang telah terkumpul kemudian dipekatkan dengan menggunakan *vacum rotary evaporatory* hingga diperoleh ekstrak bonggol pisang kepok.

### **Analisis Fitokimia Bonggol Pisang Kepok**

Analisis fitokimia yang dilakukan menggunakan metode Harbone.<sup>5</sup> Sampel yang digunakan dalam analisis fitokimia berupa simplisia, ekstrak air, ekstrak etanol 70% dan ekstrak etanol 90% bonggol pisang kepok. Analisis fitokimia yang dilakukan meliputi uji alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, triterpenoid dan steroid.

**Uji Alkaloid.** Sebanyak 1 gram sampel bonggol pisang kepok direaksikan dengan 5 ml kloroform dan 5 tetes amonia pekat dalam tabung reaksi, lalu disaring dengan kertas saring untuk dapat mendapatkan filtrat kloroform kemudian ditambahkan 6 tetes H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Lapisan asam H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> diambil dengan pipet tetes dan dibagi menjadi 3 bagian untuk direaksikan dengan dengan pereaksi Dragendorff, Meyer, Wagner. Sebanyak 3 tetes lapisan kloroform asam tambahkan 2 tetes pereaksi Dragondorf, hasil positif ditunjukkan dengan terbentuknya endapan berwarna merah. Sebanyak 5 tetes lapisan kloroform asam ditambahkan 3 tetes pereaksi Meyer, terbentuknya endapan berwarna kuning bening menunjukkan hasil positif dengan pereaksi Meyer. Sebanyak 5 tetes kloroform asam ditambahkan 3 tetes pereaksi Wagner, hasil positif bila terbentuk endapan berwarna cokelat.

**Uji Flavanoid.** Sebanyak 1 gram sampel bonggol pisang kepok ditambahkan dengan 2 ml metanol lalu dipanaskan dengan *water bath* dengan suhu 50°C, kemudian didinginkan dan disaring untuk mendapatkan filtrat. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> pekat ditambahkan ke dalam

filtrat dalam jumlah yang sama. Kemudian dilihat perubahan warna yang terjadi, jika sampel mengalami perubahan warna menjadi warna merah maka sampel mengandung flavonoid.

**Uji Saponin.** Sebanyak 1 g sampel bonggol pisang kepok dimasukkan ke dalam tabung reaksi, lalu ditambahkan 10 ml air panas dengan perbandingan 1:10. Kemudian didinginkan dan dikocok dengan kuat selama 10 detik. Bila terbentuk buih yang stabil setinggi 1-10 cm selama 15 detik dan buih tidak hilang ketika ditambahkan 1 tetes HCl<sub>2</sub> maka sampel positif mengandung saponin.

**Uji Tanin.** Sebanyak 1 gram sampel bonggol pisang kepok ditambahkan 10 ml air panas, didinginkan lalu disaring. Filtrat yang diperoleh ditetesi dengan FeCl<sub>3</sub> 1% dengan perbandingan 1:2 hingga terjadi perubahan warna. Sampel positif mengandung tanin jika terjadi perubahan warna menjadi warna biru tua atau hitam kehijauan.

**Uji Triterpenoid/Steroid.** Sebanyak 1 gram sampel bonggol pisang kepok ditambahkan 10 ml akuades dengan perbandingan 1:10, lalu dikocok hingga kental. Filtrat yang terbentuk ditetesi dengan 3 tetes eter, 3 tetes asam asetat anhidrat dan 3 tetes H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> pekat. Triterpenoid positif jika terbentuk warna merah atau ungu, namun bila terbentuk warna hijau atau biru menunjukkan adanya steroid.

### **Aktivitas Antibakteri Bonggol Pisang Kepok**

Uji aktivitas antibakteri dilakukan dengan metode difusi menggunakan kertas cakram (*disc method*) dan sampel berupa ekstrak akuades, ekstrak etanol 70%, ekstrak etanol 90% bonggol pisang kepok. Peremajaan bakteri uji dilakukan pada media *Nutrient Agar* (NA) untuk *S. aureus* dan media *Eosin Methylene Blue Agar* (EMBA) untuk *E. coli*, sedangkan uji aktivitas antibakteri menggunakan media agar Mueller Hinton

(MHA). Aktivitas antibakteri diperoleh berdasarkan zona bening yang terbentuk di sekitar kertas cakram.

Metode difusi dilakukan dengan cara menjenuhkan kertas cakram dengan 25µl sampel konsentrasi 250 mg/ml, lalu kertas cakram diletakkan di atas media MHA yang telah ditanam dengan 0.1 ml bakteri uji 0.5 Mc Farland ( $1.5 \times 10^8$  sel/ml). Kontrol positif digunakan *norfloxacin* 10 mcg untuk *S. aureus* dan *ciprofloxacin* 10 mcg untuk *E. coli*. Kemudian cawan petri diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Uji antibakteri dilakukan secara aseptik dengan tiga kali ulangan. Pengukuran diameter zona hambat dilakukan dengan mengukur zona bening yang terbentuk di sekitar kertas cakram menggunakan jangka sorong.

## Hasil

### Analisis Fitokimia Bonggol Pisang Kepok

Hasil analisis fitokimia menunjukkan bahwa simplisia dan ekstrak bonggol pisang mengandung golongan senyawa metabolit sekunder yang berbeda. Simplisia bonggol pisang kepok hanya mengandung senyawa saponin, sedangkan semua ekstrak bonggol pisang kepok (ekstrak etanol 90%, ekstrak etanol 70% dan ekstrak akuades) mengandung senyawa flavonoid, tanin, saponin, dan steroid. Hasil analisis fitokimia simplisia dan ekstrak bonggol pisang kepok dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1. Analisis Fitokimia Ekstrak dan Simplisia Bonggol Pisang Kepok**

Uji	Ekstrak			Simplisia
	Akuades	Etanol 70%	Etanol 90%	
Alkaloid				
Dragendorf	-	-	-	-
Mayer	-	-	-	-
Wagner	-	-	-	-
Flavonoid	+	+	+	-
Saponin	+	+	+	+
Tanin	+	+	+	-
Triterpenoid	-	-	-	-
Steroid	+	+	+	-

Keterangan :

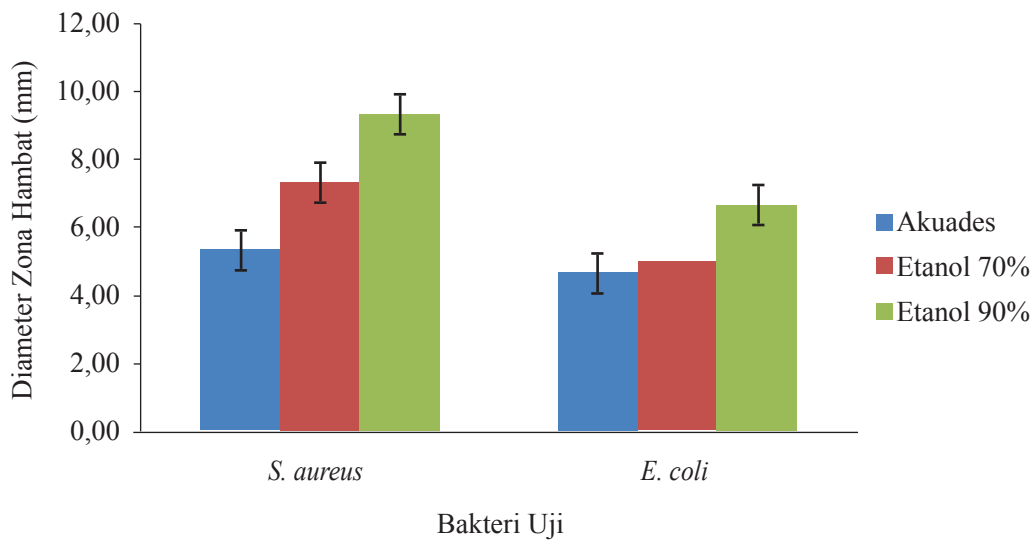
(-) tidak mengandung golongan senyawa metabolit sekunder yang diuji

(+) mengandung golongan senyawa metabolit sekunder yang diuji

### Uji Antibakteri Ekstrak Bonggol Pisang Kepok

Hasil uji antibakteri menunjukkan bahwa semua ekstrak bonggol pisang kepok mampu menghambat pertumbuhan bakteri *S. aureus* maupun *E. coli* (Gambar 1), hal tersebut ditunjukkan dengan terbentuknya zona bening di sekitar kertas cakram yang telah

berisi ekstrak bonggol pisang. Ekstrak etanol 90% bonggol pisang kepok menunjukkan daya hambat yang lebih besar dibandingkan ekstrak akuades dan ekstrak etanol 70% bonggol pisang kepok baik terhadap bakteri *S. aureus* maupun *E. coli* dengan diameter zona hambat masing-masing sebesar 9,33 mm serta 6,67 mm.



**Gambar 1.** Uji antibakteri ekstrak akuades, ekstrak etanol 70% dan ekstrak etanol 90% bonggol pisang kepok terhadap penghambatan pertumbuhan bakteri uji

## Diskusi

### Analisis Fitokimia Bonggol Pisang Kepok

Analisis fitokimia merupakan suatu metode untuk menentukan golongan senyawa aktif yang memiliki efek racun atau efek farmakologi dalam ekstrak kasar tanaman.<sup>5</sup> Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa semua ekstrak bonggol pisang (ekstrak air, ekstrak etanol 70% dan ekstrak 90%) mengandung senyawa golongan flavonoid, saponin, tanin dan steroid, sedangkan simplisia bonggol pisang hanya mengandung saponin. Perbedaan senyawa aktif yang terdapat dalam simplisia dan ekstrak bonggol pisang disebabkan pengaruh proses ekstraksi pada bonggol pisang. Hasil analisis fitokimia yang dilakukan hampir sama dengan analisis fitokimia terhadap ekstrak etanol 95% bonggol pisang *Musa paradisiaca* (L) cv. Puttabale yang menunjukkan hasil positif terhadap adanya flavonoid, glikosida, terpenoid, steroid dan tanin.<sup>6</sup> Zat warna bonggol pisang (*Musa paradisiaca* (L) mengandung tanin dan flavonoid.<sup>7</sup>

Flavonoid, saponin, tanin dan steroid yang terdeteksi dalam ekstrak bonggol pisang kepok merupakan senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan oleh tanaman untuk tujuan proteksi diri dari berbagai hewan herbivora dan mikroorganisme patogen.<sup>5</sup> Senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan oleh tanaman juga memiliki efek farmakologi bagi manusia salah satunya sebagai antibakteri. Senyawa golongan flavonoid, saponin, tanin dan steroid tertentu memiliki aktivitas sebagai antibakteri. Mekanisme aktivitas antibakteri flavonoid tergantung struktur gugus substitusi pada cincin aromatik flavonoid.<sup>8</sup> Tanin merupakan salah satu biomolekul antimikroba, tanin terkondensasi pada kulit kayu *Rhizophora apiculata* menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap bakteri dan jamur.<sup>9</sup> Saponin umumnya adalah senyawa glikosida pembentuk sabun, beberapa jenis saponin memiliki efek memicu kekebalan tubuh dan antitumor.<sup>10</sup> Ekstrak kasar saponin dari daun *Abutilon indicum* memiliki potensi sebagai antibakteri dan antioksidan.<sup>11</sup> Steroid merupakan salah satu senyawa turunan lipid yang berperan dalam menghasilkan

hormon seks pada manusia, namun steroid juga banyak ditemukan dalam jaringan tumbuhan terutama tumbuhan tingkat tinggi yang dikenal dengan fitosterol. Steroid dapat menghambat pertumbuhan bakteri tertentu, aktivitas antibakteri beberapa turunan steroid terhadap pertumbuhan bakteri *K. pneumonia*, *V. Cholerae* dan *S. tiphy* sangat tergantung pada struktur kimia masing-masing turunan steroid yang berinteraksi dengan bakteri.<sup>12</sup>

### Uji Antibakteri Ekstrak Bonggol Pisang Kepok

Pengujian senyawa antibakteri dapat dilakukan secara *in vitro* dengan menggunakan berbagai pendekatan atau metode, salah satunya adalah metode difusi sumur atau difusi cakram. Prinsip metode difusi sumur atau difusi agar adalah mengukur diameter zona bening yang terbentuk di sekitar sumur atau kertas cakram sebagai daya hambat senyawa antimikroba terhadap pertumbuhan bakteri uji.<sup>10</sup> Uji aktivitas antibakteri yang dilakukan menggunakan metode difusi cakram, karena metode difusi cakram merupakan metode yang sangat efektif dalam menentukan efektivitas senyawa antibiotik alami.<sup>13</sup> Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa semua ekstrak (akuades, etanol 70% dan etanol 90%) bonggol pisang kepok menghambat pertumbuhan *S. aureus* dan *E. coli* dengan terbentuknya zona bening di sekitar kertas cakram. Ekstrak bonggol pisang kepok menghasilkan zona hambat yang lebih besar terhadap pertumbuhan bakteri *S. aureus* dibandingkan *E. coli*. Ekstrak Etanol 90% memberikan daya hambat yang lebih besar dibandingkan dari ekstrak akuades dan ekstrak etanol 70% pada kedua bakteri uji. Perbedaan daya hambat ekstrak bonggol pisang terhadap uji kedua bakteri uji yang digunakan karena masing-masing bakteri memiliki tingkat kepekaan yang berbeda-beda terhadap suatu antimikroba, hal tersebut sangat berhubungan erat dengan struktur dan

komposisi dinding sel bakteri yang berbeda satu sama lain. Perbedaan aktivitas hambatan bakteri juga dipengaruhi oleh senyawa aktif yang terdapat dalam suatu senyawa antimikroba.<sup>4</sup> Terdeteksinya beberapa golongan senyawa metabolit sekunder penting dalam ekstrak bonggol pisang kepok dan adanya zona hambat yang dihasilkan oleh ekstrak kasar bonggol pisang terhadap bakteri uji yang digunakan menunjukkan bahwa bonggol pisang kepok memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai bahan obat fitofarmaka.

### Kesimpulan

Ekstrak bonggol pisang kepok memberikan daya hambat lebih besar terhadap *S. aureus* dibandingkan terhadap *E. coli* dan ekstrak etanol dan ekstrak etanol 90% bonggol pisang kepok menghasilkan aktivitas antibakteri lebih besar dibandingkan ekstrak akuades dan ekstrak etanol 70% bonggol pisang kepok. Ekstrak bonggol pisang kepok mengandung flavonoid, tanin, saponin dan steroid.

### Daftar Pustaka

1. Suyanti, Supriyadi A. Pisang, budi daya, pengolahan dan prospek pasar. Jakarta: Penebar Swadana, 2008.
2. Saragih B. Analisis mutu tepung bonggol pisang dari berbagai varietas dan umur panen yang berbeda. *J Teknol Industri Boga Busana*. 2013; 9 (1); 22-9.
3. Warsa IW, Septiayani F, Lisna C. Bioetanol dari Bonggol Pisang. *J Teknik Kimia*. 2013; 8 (1); 37-40.
4. Ningsih AP, Nurmiati, Agustien A. Uji aktivitas antibakteri ekstrak kental tanaman pisang kepok (*Musa paradisiaca* Linn.) terhadap *S. aureus* dan *E. coli*. *J. Bio UA*. 2013; 2 (3); 207-13.
5. Harborne JB. Metode Fitokimia: Penuntun cara modern menganalisis tumbuhan. Edisi ke 2. Terjemahan Padmawinata K dan Soediro I. Bandung: ITB Press, 1987.
6. Venkatesh, Krishna V, Kumar KG, Pradeepa K, Kumar SRS, Vijay K. Anthelmintic Activity of

- Musa paradisiaca* (L) cv. Puttabale. IJPSDR. 2013; 5 (2): 67-9.
7. Putra AAB, Bogoriani NW, Diantariani NP, Sumadewi NLU. Ekstraksi zat warna alam dari bonggol pisang (*Musa paradisiaca* (L) dengan metode maserasi, refluks, dan sokletasi. J Kimia. 2014; 8 (1): 113-9.
  8. Xie Y, Yang W, Tang F, Chen X, Ren L. Antibacterial activities of flavonoids: structure-activity relationship and mechanism. Curr Med Chem. 2015; 22: 132-49
  9. Kurheka JV. Tannin-antimicrobial chemical components. Int J Tech Sci. 2016; 9(3): 5-9.
  10. Bintang M. Biokimia. Teknik Penelitian. Edisi ke 2. Jakarta: Erlangga, 2018.
  11. Ravi L, Manasvi V, Praveena LB. Antibacterial and antioxidant activity of saponin from *Abutilon indicum*. Asian J Pharm Clin Res. 2016; 9(3): 344-7.
  12. Figueroa VL, Diaz CF, Lopez RM, Garcia CE, Pool GE, Torres CR. Antibacterial activity induced by several steroid derivatives against *E. coli*, *S. typhi*, *K. pneumoniae* and *S. aureus*. Elixir Bio Tech 2011; 40: 5452-5.
  13. Rahman MM, Richardson A, Azirun MS. Antibacterial of propolis and honey against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. Africa J Microbiol Res. 2010; 4(18): 1872-8.

## Laporan Kasus: Gangguan Kepribadian Ambang pada Seorang Perempuan Muda

Dwi Karlina

Departemen Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

### Abstrak

Seorang perempuan berusia 29 tahun datang dengan keluhan berganti-ganti pekerjaan, teman dan agama. Ada riwayat penyalahgunaan metamfetamin, perasaan tak menentu, hubungan interpersonal yang tidak stabil dan ada ide paranoid. Pasien didiagnosis menderita gangguan kepribadian ambang. Pasien diberi hipnoterapi lima kali dan *mentalization based treatment* selama dua tahun dan menunjukkan perbaikan.

**Kata kunci :** gangguan kepribadian ambang, hipnoterapi, *mentalization based treatment*

### Case Report: Borderline Personality Disorder in a Young Woman

#### Abstract

A 29 years old woman came to the clinic because she frequently changed her jobs, friends and religions. She has had history of metamfetamine abuse, emotional instability, unstable relationship and paranoid idea. She was diagnosed as having a borderline personality disorder. Her condition improved after receiving five times hypnotherapy and *mentalization based treatment* for two years.

**Key words:** borderline personality disorder, hypnotherapy, *mentalization based treatment*.

DK: Penulis koresponden; E-mail:dwikarlina02@gmail.com

### Pendahuluan

Ciri kepribadian mempunyai pola yang menetap, berlangsung lama, berkaitan dengan lingkungan dan diri sendiri yang tampak dalam kehidupan sosial dan pribadi. Ciri tersebut dapat berubah menjadi gangguan kepribadian jika menjadi kaku, sulit menyesuaikan diri sehingga terjadi hendaya dalam fungsi sosial, pekerjaan dan menimbulkan penderitaan. Gangguan kepribadian sudah dapat dikenali pada usia remaja, yang makin nyata saat dewasa, dan selanjutnya menjadi kurang nyata seiring berjalannya usia.<sup>1-5</sup>

Kriteria diagnosis gangguan kepribadian ambang (GKA) menurut *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorder IV-Text*

*Revised* (DSM –IV TR) dan *International Classification of Disease (ICD) 10* adalah gangguan kepribadian yang memenuhi lima atau lebih ciri berikut: (1) Usaha yang tidak beraturan untuk menghindari penolakan yang nyata atau imajiner; (2) Memiliki pola hubungan interpersonal yang tidak stabil berlangsung terus menerus dan ditandai pertukaran antara idealisasi dan devaluasi yang ekstrim; (3) Gangguan identitas, ketidakstabilan gambaran diri atau perasaan diri yang nyata dan terus menerus; (4) Impulsivitas atau perubahan perilaku dan atau suasana perasaan yang ekstrim yang tidak dapat diduga. Setidak-tidaknya dalam dua aspek yang mempunyai efek potensial dalam merusak diri (contoh: boros, belanja berlebihan, hubungan seks bebas, berjudi,



penyalahgunaan zat, berkendara secara ceroboh, mengutil, makan dan minum berlebihan); (5) Tingkah laku, isyarat atau ancaman bunuh diri yang sering atau tingkah laku melukai diri; (6) Afek yang tidak stabil yang ditandai *mood* yang reaktif (contoh episode disforik yang sering, iritabel atau kecemasan yang berlangsung beberapa jam dan jarang lebih dari 2 hari); (7) Perasaan kosong / hampa yang kronis; (8) Marah yang tidak sesuai, sering atau kesulitan dalam mengendalikan amarah (contoh sering menunjukkan perangai, marah yang tak terduga dan tanpa sebab bermakna, sering berkelahi); (9) Ide paranoid yang berhubungan dengan stres yang berlangsung sementara atau gejala disosiatif yang parah.

Dalam makalah ini dilaporkan seorang pasien yang mengalami gangguan kepribadian ambang yang memburuk setelah ia mengalami dua kali perpisahan dengan orangtuanya, baik secara sengaja maupun karena terpaksa.

## Kasus

Seorang perempuan berusia 29 tahun dengan keluhan merasa hidup tidak menentu dan sudah lima tahun berganti-ganti agama (Kristen, Islam, Buddha, Bethani, Tiberias, Pentakosta, Katolik), pekerjaan, teman, dan bingung akan berpacaran dengan laki-laki atau perempuan. Pasien juga selalu ingin berpindah kamar dan memilih kamar yang sempit dan kumuh, yang membuat pasien merasa hangat dan nyaman. Pasien pernah selama setahun mengkonsumsi shabu (metamfetamin). Perasaannya tidak menentu, sering sedih, menangis, marah-marah. Kalau ada pertemuan keluarga, ia sering bimbang akan datang atau tidak. Bila datang ia selalu terlambat, bila tidak datang ia merasa menyesal. Pasien sering bertanya-tanya kepada dirinya sendiri: "Siapakah saya dan apa yang saya inginkan dalam hidup ini?" Pasien sering tidak mau

makan sehingga harus disuapi pembantu. Kalau pasien sedang berada di tempat kos, ia sering tidak menyiram *toilet* sampai dua hari, bahkan piring bekas makan dibiarkan saja selama seminggu. Pasien merasa orang-orang di rumah berkomplot dengan dokter.

Pada tahun 1998, pasien duduk di kelas delapan. Saat itu ada kerusuhan di tanah air dan pasien dikirim oleh orangtua bersama kakak dan adik perempuan ke Malaysia. Tindakan penyelamatan ini disikapi pasien dengan merasa ditinggalkan orangtua. Pasien juga merasa orangtua pilih kasih, karena pasien diberikan dan diasuh nenek sejak berusia dua tahun. Menurut orangtua, pasien cucu kesayangan nenek, karena itu nenek ingin mengasuhnya. Pasien anak kedua dari empat bersaudara (tiga perempuan dengan adik bungsu laki-laki). Pasien tidak dekat dengan saudara-saudaranya, bahkan sering tidak berkomunikasi dengan mereka sampai berbulan-bulan. Ia sering marah pada diri sendiri, benci pada Tuhan, orangtua dan orang di sekitar yang menurutnya membuat pasien seperti ini. Pasien mengakui bahwa ia sebenarnya menyayangi orangtua dan neneknya.

Pada tahun 2005 pasien berobat pada psikiater dan diberi antipsikotik dan antidepresan. Sudah tiga kali pasien berganti psikiater. Pasien datang berkonsultasi pada tahun 2010. Ia menolak psikofarmaka serta psikoterapi dan hanya bersedia menerima hipnoterapi. Pasien kerap mengingkari janji konsultasi, atau pasien mau konsultasi bila orangtua bersedia menjemputnya di suatu tempat namun saat orangtua tiba, pasien pergi ke tempat lain. Pasien dirujuk ke hipnoterapis dan setelah lima sesi hipnoterapi dengan jarak 2–3 minggu, pasien tampak mulai memahami dirinya dan tidak uring-uringan lagi. Pasien mau mengikuti *Mentalization Based Treatment* (MBT) yang dijalankannya secara tidak teratur selama dua tahun.

Sudah lima tahun pasien bekerja pada



satu tempat, telah memilih satu agama dan merasa lebih nyaman dengan diri dan orang di sekitarnya dan sudah memantapkan pilihan pasangan hidupnya.

## Diskusi

Pasien memenuhi kriteria GKA menurut DSM IV – TR<sup>1-5</sup>, karena ada hubungan interpersonal yang tidak stabil atau ambivalen (sayang dan benci pada orangtua), gangguan identitas diri (berganti agama, pekerjaan, teman, terapis, kamar), impulsivitas (penyalahgunaan metamfetamin, menolak makan sampai harus disuapi, tidak menyiram *toilet* dan membiarkan piring bekas makan dalam keadaan kotor sampai beberapa hari), afek yang tidak stabil (sedih, menangis, marah-marah), merasa kosong / hampa (ingin berada di kamar yang sempit dan kumuh), ide paranoid (yakin orang rumah bersekongkol dengan dokter). Ketakutan ditolak, ditinggalkan atau perpisahan menimbulkan perubahan tingkah laku, afek, kognitif, dan citra diri pasien. Tiga puluh persen pasien dengan GKA mengalami penelantaran atau perpisahan dengan orangtua pada awal kehidupan yang melahirkan perasaan ditinggalkan, atau ditolak. Hal itu membuat mereka hipersensitif bila dikritik, merasa asing dan sulit berhubungan atau berkomunikasi dengan keluarga.<sup>5,6</sup> Takut sendirian ini merupakan kegagalan perkembangan fase anak usia 1–3 tahun (fase anal menurut Freud atau fase otonomi menurut Erikson). Usaha untuk menghindari kesendirian dapat berupa tingkah laku menciderai diri.<sup>5</sup>

Pada kasus ini pasien merasa orangtua pilih kasih dengan membiarkannya dibesarkan dan diasuh oleh nenek sejak berusia dua tahun. Menurut Freud dan Erik Erikson usia dua tahun adalah fase anal, *sense of autonomy*, saat anak mengembangkan rasa percaya diri, merasa nyaman dan hangat dengan dirinya. Sayang

sekali, fase ini tidak berkembang dengan baik, karena anak merasa ditolak orangtua. Hal ini mengakibatkan terjadi *sense of shame and doubt*, anak tidak percaya diri, terlalu sadar diri, tidak berani tampil, dan/atau merasa dibicarakan orang.<sup>5</sup> Perpisahan kedua terjadi saat pasien kelas delapan dan ini memperparah perasaan ditinggalkan dan ditolak yang pernah dialami sewaktu masih kecil. Kondisi ini membuat pasien merasa asing dan sulit berkomunikasi dengan keluarga, pasien tidak dekat dengan saudara-saudaranya, bahkan sering tidak berkomunikasi dengan mereka sampai berbulan-bulan.

Hubungan interpersonal tidak stabil ditandai oleh perpindahan idealisasi atau devaluasi yang ekstrim. Jika menguntungkan ia akan menyanjung atau memanipulasi, sedangkan jika sebaliknya ia akan merendahkan. Ia hanya melihat baik dan buruk, *black and white*. Pada satu saat ia dapat menilai seseorang itu baik namun dalam sekejap orang tersebut berubah orang menjadi tidak baik. Hal itu berkaitan dengan mekanisme defensif yang dikembangkannya yaitu *splitting*. Hubungan yang tidak stabil (ambivalen) ini mencerminkan perasaan tidak aman dan kebutuhan untuk bergantung.<sup>5</sup>

Gangguan identitas berupa ketidakstabilan gambaran diri atau perasaan diri yang nyata atau terus menerus silih berganti. Ini meliputi citra diri, identitas jenis, cita-cita jangka panjang atau pemilihan karier, pola persahabatan, nilai-nilai dan loyalitas, dan sering bertanya “Siapakah saya?”. Hal itu terjadi karena citra diri yang lemah dan terdistorsi. Individu biasanya meniru pandangan orang yang dekat dengannya tanpa didasari motif yang kuat, sehingga mudah berubah.<sup>5</sup> Pasien merasa hidup tidak menentu dan bimbang ditandai dengan lima tahun berganti-ganti agama, pekerjaan, teman, dan bingung akan berpacaran dengan laki-laki atau perempuan.

Impulsivitas yang dapat merusak diri

seperti penyalahgunaan zat, kecanduan alkohol, bulimia, berkendara secara ceroboh, seks bebas, dan belanja berlebihan.<sup>5</sup> Menurut DSM IV-TR tindakan impulsivitas adalah makan dan minum berlebihan.<sup>3</sup> Sebaliknya pasien menolak makan. Kondisi tersebut dapat diterima karena baik makan berlebihan atau menolak makan sama-sama mempunyai potensial merusak diri.<sup>1-5</sup> Pasien juga memiliki riwayat mengkonsumsi shabu atau metamfetamin.

Tingkah laku, isyarat atau ancaman bunuh diri atau melukai diri, seperti usaha bunuh diri, mutilasi diri, mencelakakan diri berulang kali, perkelahian fisik merupakan karakteristik utama GKA. Ini dapat terjadi akibat pada masa remaja individu merasa ditolak atau ditinggalkan.<sup>5</sup>

Afek yang tidak stabil ditandai dengan perubahan *mood swing* yang normal menjadi depresi, iritabel, ansietas, marah, panik atau putus asa yang berulang dalam beberapa jam. Perasaan disforik ini tidak pernah benar-benar hilang. Ini menunjukkan individu bereaksi secara berlebihan terhadap stres yang berkaitan dengan kegagalan mengelola emosi.<sup>5</sup> Hubungan pasien dengan orangtua diwarnai rasa sayang, berganti dengan kemarahan dan benci, ambivalen dan untuk kepentingan diri sering memanipulasi orangtua. Ini sesuai dengan pola hubungan interpersonal yang tidak stabil dan terus menerus yang ditandai dengan pertukaran idealisasi dan devaluasi yang ekstrem (menyanjung, merendahkan, manipulasi).<sup>1-5</sup>

Perasaan kosong / hampa yang kronis digambarkan sebagai perasaan yang mendalam dan terasa di perut atau dada. Ini bukan kebosanan atau penderitaan. Perasaan ini dihubungkan dengan kesepian.<sup>5</sup> Secara psikodinamik pasien berusaha menghilangkan perasaan kosong dengan memenuhi kamarnya dengan barang-barang, sehingga ia merasa hangat dan nyaman. Ini menerangkan alasan pasien ingin berada di kamar yang sempit dan kumuh.

Kemarahan dapat karena temperamen yang berlebihan (karena kerentanan genetik) atau respons berkepanjangan terhadap frustrasi (faktor lingkungan) yang tampak dalam bentuk kemarahan yang hebat dan uring-uringan. Mereka diliputi kemarahan sekalipun tidak diekspresikan terlebih bila merasa diabaikan.<sup>5</sup>

GKA dapat memunculkan perasaan tidak nyata atau dunia ini tidak derealisasi seperti pada gangguan skizofrenia atau gangguan stres pasca trauma, hanya berlangsung singkat selama beberapa hari dan biasanya dicetuskan oleh stresor yang berat. Mereka juga merasa dibicarakan atau merasa orang-orang melihat mereka dengan kritis.<sup>5</sup>

GKA dijumpai pada sekitar 2–4% penduduk, dengan perbandingan perempuan dan laki-laki 3:1.<sup>1,5</sup> Risiko GKA lima kali lebih tinggi jika orangtua menderita gangguan yang sama.<sup>7</sup> Individu dengan GKA ternyata memiliki riwayat mengalami trauma masa kanak-kanak, seperti perundungan fisik 71%, perundungan seksual 68%, menjadi saksi tindak kekerasan dalam keluarga 62%, inses 75% dan penelantaran (*neglect*).<sup>5-7</sup> GKA berkomborbiditas dengan depresi, gangguan bipolar, penyalahgunaan zat, gangguan cemas, dan gangguan makan.<sup>5,9</sup> Penyalahgunaan zat, depresi berat meningkatkan risiko bunuh diri. Sebanyak 50% GKA mengalami depresi berat saat mencari bantuan dan 80% menderitanya sepanjang hidup.<sup>5</sup>

GKA disebabkan oleh gabungan faktor genetik (temperamen), psikologis (pengalaman masa kanak) dan sosial (pengaruh lingkungan).<sup>5,7</sup> Hal itu terjadi karena mekanisme coping ancaman ansietas kacau sehingga menghasilkan ketakutan yang pervasif dan emosi berlebihan berupa kemarahan dan iritabilitas. Penderita jarang merasa bersalah atau malu kalau perilakunya tak terkendali. Episode depresi dapat terjadi karena stresor lingkungan tidak dapat dikelola dengan baik.<sup>8</sup> Impulsivitas

mengarahkan individu untuk bertindak tanpa berpikir, yang menghasilkan tingkah laku yang membahayakan. Mereka sensitif terhadap perpisahan atau penolakan. Anak-anak yang ceria, hangat, dan tenang tidak menjadi GKA. Individu dengan GKA memberi sedikit respons terhadap rangsangan emosional yang mendalam di cerebrum dan aktivitas otak yang rendah memicu impulsivitas. Pada GKA, amygdala berperan aktif. Individu dengan GKA gagal memahami pikiran, perasaan dan persepsi dirinya, sehingga mereka sulit dimengerti.<sup>5</sup> Lesi di korteks prefrontal dan pengurangan substansia grisea dikaitkan dengan tingkah laku agresif. Korteks orbitofrontal dan media frontal mengendalikan pelepasan agresi yang mengarah pada impulsivitas. Pada GKA terjadi ketidakseimbangan neurokimiawi dan hiperaktivitas amygdala yang berperan dalam mengatur respons emosional, tingkah laku, membuat keputusan dan seleksi respons adaptif.<sup>1,5</sup> Serotonin yang rendah berperan dalam tingkah laku agresif dan impulsif.<sup>1</sup>

Trauma masa kanak membentuk gejala alienasi, ingin dilindungi dan ledakan emosi. Kalau perundungan dialami pada masa kanak-kanak, membuat anak mengalami ambivalensi antara sayang dan benci.<sup>5-7</sup> Dari segi sosial, hal yang dapat mengembangkan GKA adalah perceraian orangtua, kesulitan ekonomi atau tekanan pengasuh.<sup>5</sup>

GKA muncul pada dewasa muda, tetapi tindakan menciderai diri dapat terjadi saat akil balig. Sebanyak 40-50% GKA membaik dalam dua tahun dan 50-85% dalam 10 tahun. Penderita yang dirawat mengalami kekambuhan dalam waktu enam bulan sebanyak 60%. Sebanyak 25% menjalin hubungan stabil yang akrab dan sukses dalam pekerjaannya, walau ada juga yang menolak hubungan yang akrab.<sup>5</sup> Kira-kira 8-10% melakukan ide-ide atau tindakan bunuh diri, 75% dirawat dan 19% meninggal karena bunuh diri.<sup>9</sup> Di Inggris diperkirakan tindakan bunuh diri

mencapai 84%.<sup>10</sup> Sebanyak 40% menciderai diri selama pengalaman disosiasi, saat kesepian, ketika merasa tidak dicintai atau hidup terasa berat. Tindakan ini merupakan cara mengekspresikan perasaannya. Saat menciderai diri terjadi pelepasan endorfin yang menimbulkan perasaan nyaman dan memberi kelegaan. Kondisi ini diperkirakan menyebabkan perilaku kecanduan. Dalam terapi, lingkaran ini harus segera diputus.<sup>5</sup> Tindakan menciderai diri ini membuat luka secara fisik atau hambatan fisik. Bentuknya beragam seperti mengiris nadi, bakar diri, memukul diri, menggantung, menjambak rambut, hubungan seks yang tidak aman, berkendara secara ceroboh, bulimia, pornografi.<sup>1,5,7,10</sup> Untuk GKA yang sembuh, tidak ada laporan kekambuhan.<sup>5,10</sup>

Adapun psikoterapi dapat berupa *Dialectical Behaviour Therapy* (DBT), *Mentalization Based Treatment* (MBT), *Schema Focused Therapy* (SFT). *Dialectical Behaviour Therapy* adalah kombinasi terapi individual dan kelompok yang mengajarkan ketrampilan mengatasi emosi yang meledak dan mengurangi tingkah laku menciderai diri, menimbulkan kesadaran diri dan membuat keseimbangan kognitif dan emosi. Terapi tersebut diberikan 2x/minggu selama 1-6 tahun.<sup>5,10,11</sup> MBT menitikberatkan pada metode berpikir sebelum bertindak, agar pasien mengerti kondisi kejiwaannya, termasuk pikiran dan emosi, baik dirinya maupun orang lain.<sup>11</sup> *Schema Focused Therapy* membantu pasien mengenali kebutuhan yang tidak terpenuhi pada awal kehidupan (fase anal, *sense of autonomy*). Terapi memfokuskan usaha pemenuhan kebutuhan itu dengan cara yang lebih sehat agar terbentuk tingkah laku hidup yang positif (dapat dilakukan secara cepat melalui hipnoterapi).<sup>11</sup> Psikoterapi *Selective serotonin reuptake inhibitor* membuat pasien mampu melihat terapis sebagai individu yang ingin menolong mereka, bukan pribadi yang menuntut. Ini membantu pembentukan

jaringan neuron yang baru. *Splitting* juga berkurang karena mekanisme defensif menjadi lebih efisien.<sup>1</sup>

Pasien ini menolak psikofarmaka dan psikoterapi. Setelah ia mendapat lima kali hipnoterapi, pasien merasa nyaman, mulai memahami dirinya dan tidak uring-uringan lagi. Setelah menjalani hipnoterapi pasien bersedia menjalani psikoterapi MBT. Pasien belajar memperbaiki hubungan dengan dirinya, keluarga dan teman-temannya, sudah bekerja menetap pada satu tempat selama lima tahun dan sudah memantapkan pilihan pasangan hidupnya.

Reaksi keluarga dapat berupa keinginan untuk membantu pasien, marah atau kebingungan.<sup>5</sup> Kombinasi psikoterapi dan farmakoterapi memberi hasil yang optimal.<sup>1,5,7</sup> Farmakoterapi dapat diberikan antipsikotik dan atau antidepresan berupa SSRI. Pemberian farmakoterapi menimbulkan perbaikan pada kemarahan yang menetap, agresi impulsif (terutama agresi verbal), afek yang labil (kecemasan, disforik) yang mencegah pasien merefleksikan hal-hal tersebut ke dunia internal mereka.<sup>1,5</sup>

## Kesimpulan

Gangguan kepribadian ambang menimbulkan penderitaan baik untuk pasien maupun keluarga. Dilaporkan seorang pasien yang mengalami gangguan kepribadian ambang yang memburuk setelah ia mengalami dua kali perpisahan dengan orangtuanya, baik secara sengaja maupun karena terpaksa. Pasien menunjukkan perbaikan setelah mendapatkan hipnoterapi dan *mentalization based treatment* selama dua tahun.

## Daftar Pustaka

1. Andri, Kusumawardhani AAAA. Neurobiologi gangguan kepribadian ambang: pendekatan biologis, perilaku impulsif dan agresif. *Maj Kedokt Indon*, 2007;123 – 8
2. Pedoman penggolongan diagnosis gangguan jiwa di Indonesia III. Gangguan kepribadian. Departemen Kesehatan RI Direktorat Jenderal Pelayanan Medik, Jakarta, 1993; 260 - 6
3. Diagnostic and statistic manual of mental disorder IV – Text Revised (DSM IV – TR): Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
4. The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders. Disorders of adult personality and behaviour. Geneva: World Health Organization; 1992, hal 200 -5.
5. Gunderson JG. An introduction to borderline personality disorder, diagnosis, origins, course and treatment. *A BPD Brief: revised*; 2011; 1 – 12
6. Herman JL, Perry JC, van der Kolk BA. Childhood trauma in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*. 1989; 146-90 – 5
7. Borderline personality disorder. National Alliance on Mental Illness, 2017. Diunduh dari <https://www.nami.org/Learn-More/Mental-Health-Conditions/Borderline-Personality-Disorder>
8. Parker G. Is borderline personality disorder a mood disorder ? *BJPsych*, 2014; 204: 252 – 3
9. Lieb K, Vollm B, Rucker G, Timmer A, Stoffers JM. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: cochrane systematic review of randomised trials. *BJPsych*, 2010; 4 – 12
10. Moran P, Crawford MJ. Assessing the severity of borderline personality disorder. *BJPsych*. 2013;163 – 4
11. Biskin RS. Treatment of borderline personality disorder in youth. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2013; 230 -3

### ***Blastocystis hominis* pada Wisatawan**

Ronny

Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

#### **Abstrak**

*Blastocystis hominis* merupakan protozoa terbanyak yang ditemukan dalam feses manusia dan ditularkan secara oro-fekal. Hingga saat ini, peran *B. hominis* sebagai penyebab infeksi di saluran cerna masih belum jelas, namun pada wisatawan, keberadaan protozoa tersebut sering menjadi masalah khususnya yang berpergian ke daerah tropis. Gejala klinis bervariasi mulai dari diare, demam, mual dan muntah hingga kelainan dermatologi. Diagnosis dapat ditegakkan dengan pemeriksaan mikroskopis sediaan basah feses dan atau medium biakan. Pengobatan masih menjadi perdebatan sebagian peneliti beranggapan penyakit ini tidak perlu di obati karena dapat sembuh spontan. Penggunaan preparat metronidazol (MTX) dan trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) menunjukkan hasil yang baik untuk eradikasi protozoa ini. Pencegahan untuk wisatawan yang berpergian ke daerah tropis dapat dilakukan dengan menghindari makanan dan minuman yang dicurigai tercemar *B. hominis*.

**Kata kunci:** blastocistosis, *travel medicine*, transmisi oro-fekal, diare, feses

### ***Blastocystis hominis* in Travelers**

#### **Abstract**

*Blastocystis hominis* is the most common protozoa found in human feces and transmitted through oro-fecal. Until now, the role of *B. hominis* as a cause of gastrointestinal infections remains unclear. In tourists, the presence of these protozoa is often a problem especially those traveling to the tropics. The clinical symptoms of this infection are vary from diarrhea, fever, nausea and vomiting to dermatological disorders. Diagnosis can be made by microscope examining the feces wet preparation under and Jones culture medium or Löwenstein–Jensen medium. The treatment for tourists also still a debate, some researchers state that this infection is considered as self-limiting disease. The use of metronidazole and trimethoprim-sulfamethoxazole showed good results for *B. hominis* eradication. Preventions for tourists who traveling to the tropics can be done by avoiding foods and beverages contaminated by *B. hominis*.

**Keywords:** blastocistosis, *travel medicine*, oro-fecal transmission, diarrhea, feces

R: Penulis Koresponden; E-mail: robertus.ronny@yahoo.com



## Pendahuluan

*Travel medicine* adalah bidang ilmu kedokteran yang mempelajari persiapan kesehatan dan penatalaksanaan masalah kesehatan orang yang bepergian (wisatawan dalam dan luar negeri).<sup>1</sup> Bidang tersebut merupakan kumpulan berbagai disiplin ilmu yang tidak hanya terkonsentrasi pada masalah penyakit infeksi dan non-infeksi saat melakukan perjalanan tetapi juga masalah keselamatan pribadi saat perjalanan seperti menghindari lingkungan yang berisiko.<sup>2</sup> *Travel medicine* juga memerlukan para ahli yang berhubungan dengan penyakit pada orang-orang yang sedang bepergian, pengetahuan mutakhir tentang epidemiologi penyakit infeksi dan non-infeksi, pengetahuan tentang peraturan atau hukum kesehatan, pengetahuan tentang imunisasi yang diperlukan sebelum melakukan perjalanan dan perubahan pola kepekaan obat-obat antimikroba.<sup>1</sup>

Salah satu masalah kesehatan pada wisatawan adalah infeksi yang disebabkan oleh protozoa usus *Blastocystis hominis* terutama yang dialami oleh wisatawan yang bepergian ke daerah tropis dan negara sedang berkembang.<sup>3</sup> *Blastocystis hominis* dilaporkan untuk pertama kali oleh Alexeieff pada tahun 1911 dan dianggap sebagai mikro-organisme golongan khamir non-patogen.<sup>4</sup> Lebih dari 50 tahun kemudian, dengan menggunakan mikroskop elektron pada tahun 1967, Zierdt *et al.*,<sup>5</sup> mengklasifikasikan *B. hominis* sebagai protozoa.

*Blastocystis hominis* merupakan protozoa yang paling sering ditemukan pada feses manusia.<sup>6</sup> di negara-negara Eropa prevalensi mencapai 22-56%, di negara-negara Asia dan Afrika prevalensi lebih tinggi lagi (37-100%).<sup>7,8</sup> Transmisi *B. hominis* pada manusia terjadi melalui jalur oro-fekal dan dihubungkan dengan higiene yang buruk, kontak dengan hewan dan kontaminasi makanan dan minuman.<sup>9</sup> Infeksi

akibat *B. hominis* menimbulkan gejala yang bervariasi dan non-spesifik, misalnya diare dan nyeri abdomen. Gejala lain seperti flatulen, anoreksia, muntah juga sering ditemukan.<sup>10-12</sup>

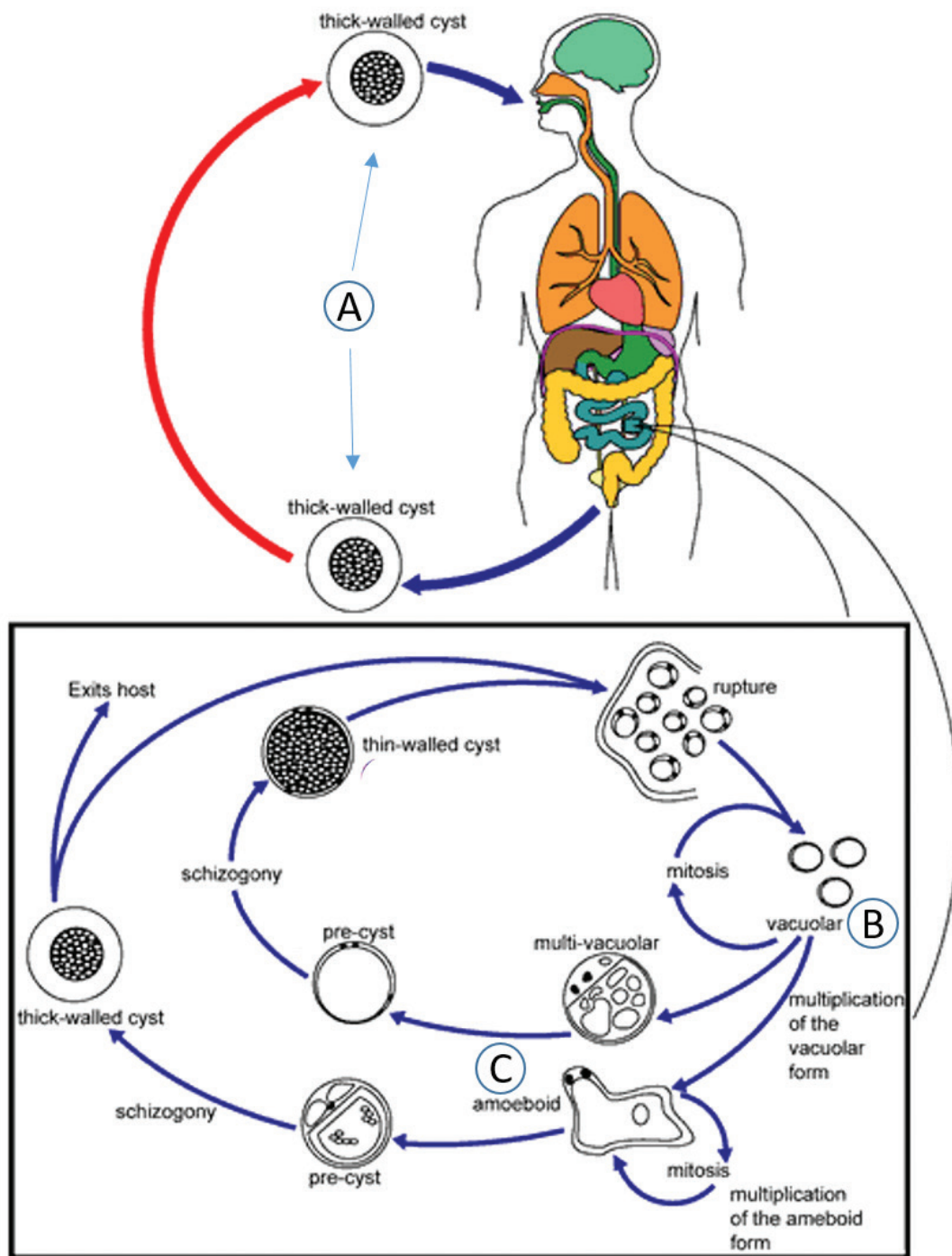
Pada tulisan ini akan dijelaskan peran *B. hominis* pada wisatawan yang berpergian terutama ke negara-negara berkembang.

### *Blastocystis hominis*

*Blastocystis hominis* hidup pada kolon dan sekum manusia. Protozoa tersebut tidak hanya ditemukan pada manusia, tetapi juga ditemukan pada hewan termasuk kelompok unggas, kerbau, babi dan hewan pengerat (Gambar 1).<sup>3</sup> Ukuran dan bentuk *B. hominis* bervariasi karena tidak memiliki dinding sel, yaitu antara 5-40  $\mu\text{m}$ . Saat ini diketahui ada empat bentuk morfologi *B. hominis* yaitu vakuolar, granular, kista dan amuboid.<sup>13,14</sup> Bentuk vakuolar dan amuboid merupakan bentuk yang paling sering ditemukan dan umum ditemukan pada feses. Bentuk kista dalam feses dapat bertahan hingga 19 hari di air pada suhu ruangan dan sangat rentan terhadap perubahan suhu lingkungan dan zat disinfektan. Sementara itu bentuk amuboid dihubungkan dengan penyakit.<sup>15</sup>

Protozoa ini bersifat anaerobik obligat, mitokondria tidak memiliki sitokrom. Tidak ada aktivitas enzim mitokondria piruvat dehidrogenase, dehidrogenase ketoglutarat, dehidrogenase isositrat, glutamat dehidrogenase dan sitokrom c oksidase. Dengan demikian, fungsi mitokondria anaerobik di *B. hominis* masih belum diketahui. Enzim lain yang tidak ada pada *B. hominis* adalah gamma-glutamat transpeptidase, alkaline fosfatase (penanda lisosom), dan isoenzim kreatin kinase.<sup>16</sup> Sifat ini juga membuat *B. hominis* cepat mati bila diletakan pada objek gelas saat pemeriksaan.<sup>14</sup>

Alexeieff menggambarkan siklus hidup *B. hominis* pada tahun 1911 yang terdiri dari dua tipe, yaitu aseksual dan seksual. Tipe



**Gambar 1.** Bentuk kista berdinding tebal, ukurannya bervariasi antara 6- 40  $\mu\text{m}$  (A). Bentuk ini diperkirakan bertanggung jawab untuk transmisi eksternal. Setelah tertelan, kista akan menginfeksi sel epitel saluran cerna dan berkembang biak secara aseksual. Bentuk vakuolar (B), yang merupakan bentuk awal sebelum membentuk multi-vakuolar dan amuboid. Bentuk multi-vakuolar berkembang menjadi pra-kista yang merupakan awal dari kista berdinding tipis dan dianggap bertanggung jawab untuk autoinfeksi. Bentuk amuboid (C) merupakan awal pra-kista yang akan berkembang menjadi kista berdinding tebal yang berkembang secara skizogoni. (Sumber: Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), Amerika Serikat, dengan modifikasi)<sup>17</sup>



aseksual dilakukan dengan pembelahan biner pada saat stadium (pemisahan plasmotomik) dan tipe seksual dengan cara autogami, yaitu suatu fenomena seksual untuk memproduksi kista primer yang membentuk spora dengan menumbuhkan tunas-tunas.<sup>4,18,19</sup>

## Epidemiologi

Di negara maju prevalensi *B. hominis* sekitar 10% sedangkan di negara berkembang prevalensinya cukup tinggi yaitu sekitar 60%. Prevalensi di Indonesia bervariasi, di Jakarta angka kejadian sekitar 72,4%, di Manado 36,4% dan di Padang 32,8%.<sup>20-22</sup>

Faktor risiko infeksi *B. hominis* pada wisatawan yang berpergian ke daerah tropis adalah masalah konsumsi air yang tidak bersih, kontak dengan hewan, pengidap diabetes mellitus dan immunosupresi sekunder akibat keganasan, kemoterapi dan HIV.<sup>3</sup>

Berdasarkan laporan dari Shlim *et al.*,<sup>23</sup> prevalensi *B. hominis* pada wisatawan dan ekspatriat di Kathmandu, Nepal sebesar 30%, namun tidak didapatkan bukti parasit tersebut merupakan penyebab gangguan pencernaan seperti diare. Pada penelitian di Jerman, sebanyak 14,7% wisatawan yang baru pulang dari luar negeri terinfeksi oleh *B. hominis* dan memiliki keluhan diare.<sup>24</sup>

Penelitian Herbinger *et al.*,<sup>25</sup> di Jerman pada tahun 1999 hingga 2014 terhadap 16 817 orang yang berpergian ke daerah Amerika Latin, Asia dan Afrika didapatkan prevalensi *B. hominis* antara 2,82 hingga 6,84%. Angka terkecil didapatkan pada wisatawan yang pulang dari Amerika Latin dan tertinggi dari Afrika.

Indonesia, prevalensi beragam tergantung dari daerah yang diteliti, dan bervariasi dari yang paling rendah di Padang sebesar 32,8% hingga paling tinggi di Jakarta yaitu sebesar 72,4% yang ditemukan pada penderita imunokompromi.<sup>21,26</sup>

## Patogenesis

Hingga saat ini peranan *B. hominis* pada patogenesis penyakit masih menjadi perdebatan. Keraguan juga muncul karena keberadaan *B. hominis* dalam feses tidak selalu menyebabkan gejala klinis. Akibatnya laboratorium tidak selalu melaporkan keberadaannya saat parasit tersebut ditemukan dalam feses.<sup>27</sup>

Menurut Sohail dan Fischer,<sup>3</sup> kebanyakan penelitian tidak mampu menunjukkan perbedaan signifikan antara populasi asimtomatik dengan yang simptomatik. Pada penelitian di Nepal yang meneliti para wisatawan, hasil yang didapatkan tidak memiliki hubungan antara densitas *B. hominis* dengan berat ringannya gejala dan disimpulkan bahwa *B. hominis* bukan penyebab diare pada penelitian tersebut.<sup>23</sup>

Salah satu hambatan dalam mempelajari patogenesis *B. hominis* adalah kurangnya jenis hewan percobaan yang dapat memenuhi persyaratan postulat Koch.<sup>28</sup> Sebagai pengingat, postulat Koch terdiri atas empat kriteria, yaitu; 1) mikroorganisme penyebab harus ditemukan pada semua kasus penyakit infeksi, 2) mikroorganisme penyebab dapat diisolasi dari pejamu dan di tumbuhkan pada media biakan, 3) mikroorganisme penyebab dari media biakan harus dapat menyebabkan penyakit bila diinokulasikan pada hewan percobaan yang sehat dan 4) mikroorganisme penyebab harus dapat di isolasi kembali dari pejamu baru dan dibuktikan bahwa agen penyebab tersebut sama dengan mikroorganisme penyebab awal.<sup>29</sup>

Beberapa penelitian dengan hewan coba seperti tikus, mencit, marmut dan ayam telah dilakukan. Beberapa mencit memperlihatkan gejala kehilangan berat badan dan letargi, namun secara umum mencit tidak cocok dipakai sebagai hewan coba balistosistosis karena terjadi penyembuhan spontan.

Percobaan tersebut memperlihatkan terjadi infiltrasi sel radang yang intens, edema pada lamina propia dan peluruhan mukosa pada pemeriksaan histologi sekum dan kolon.<sup>29,30</sup>

Long *et al.*,<sup>20</sup> pada tahun 2001 untuk pertama kali menjelaskan tentang patofisiologi blastokistosis. Mikroorganisme tersebut akan melepaskan protease sistein dan hidrolase lain yang berfungsi menyerang epitel usus yang berakibat meningkatnya permeabilitas paraselular yang mirip dengan penyakit *irritable bowel syndrome* (IBS). *Blastocystis hominis* diperkirakan merupakan salah satu mikroba yang dapat menyebabkan IBS.<sup>3,14,27,28,30</sup> Penyakit IBS merupakan gangguan fungsional gastrointestinal dengan gejala nyeri abdomen yang dihubungkan dengan defek saluran cerna atau perubahan pola defekasi.<sup>31</sup>

Pada pasien dengan IBS dan blastokistosis diketahui memiliki flora usus normal yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol sehat, termasuk diantaranya bakteri *Bifidobacterium* spp. dan *Faecalibacterium prausnitzii*, sehingga dapat dikatakan *B. hominis* berhubungan dengan IBS akibat keseimbangan flora normal usus yang terganggu.<sup>32</sup>

Sementara penelitian Stark *et al.*,<sup>33</sup> menyimpulkan bahwa peradangan ringan akibat pajanan yang terus menerus antigen *B. hominis* pada infeksi kronis merupakan salah satu penyebab terjadinya IBS.

## Diagnosis

Diagnosis laboratorium dilakukan dengan pemeriksaan mikroskopis feses langsung dengan pewarnaan lugol.<sup>3,14,28</sup> Perlu diperhatikan, pemakaian teknik formalin-eter sebagai persiapan pemeriksaan langsung akan mengurangi sensitivitas identifikasi *B. hominis*.<sup>30</sup>

Pemeriksaan diagnosis yang disarankan adalah dengan pewarnaan *trichrome* yang memiliki sensitivitas paling baik diikuti

dengan biakan.<sup>14,28,31</sup> Pewarnaan lain seperti pewarnaan tahan asam, pewarnaan field dan pewarnaan giemsa juga dapat digunakan untuk identifikasi.

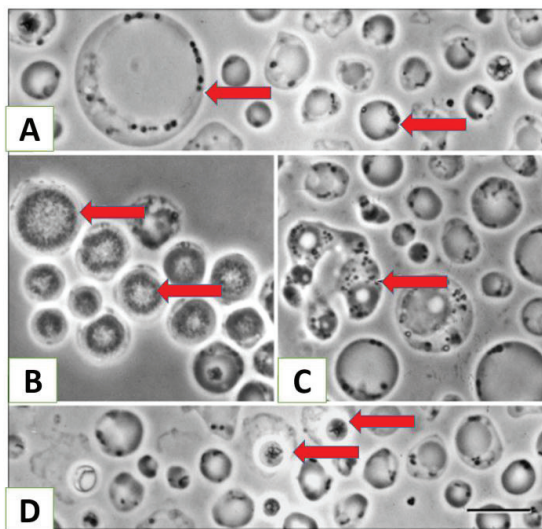
*Blastocystis hominis* dapat ditemukan dalam berbagai bentuk morfologi yaitu; 1) vakuolar, memiliki vakuola sentral besar yang menempati sebagian ruang sel, sitoplasma dan komponen intraseluler lainnya berada di tepi, ukuran bervariasi antara 3 µm hingga 120 µm (Gambar 2A). 2) Granular, secara struktural menyerupai bentuk vakuolar tetapi terdapat granula pada sentral dan sitoplasma (Gambar 2B). Diameter berkisar antara 15 µm hingga 25 µm. 3) Amuboid, lebih jarang diidentifikasi. Bentuk tidak beraturan dan berukuran sekitar 10 µm (Gambar 2C). Meskipun memiliki satu atau dua pseudopodia, bentuk amoeboid bersifat non-motil. 4) kista, berbentuk bulat atau oval dan lebih kecil dibandingkan bentuk vakuolar dan granular, besar antara 3-6 µm dan tidak lebih dari 10 µm (Gambar 2D).

Identifikasi sulit diidentifikasi pada beberapa keadaan seperti suasana lingkungan yang berubah sehingga merubah bentuk *B. hominis*, tetapi yang didapat sebelumnya dan kemiripan *B. hominis* dengan mikroorganisme lain.<sup>28</sup> Blastokistosis harus dapat dibedakan dari penyebab lain seperti kista *Entamoeba histolytica*, *E. hartmanni*, *Endolimax nana*, dan *Cryptosporidium*. Selain itu secara morfologi, *B. hominis* juga harus dapat dibedakan dengan makrofag, sel darah merah, leukosit polimorfonuklear, sel khamir dan lain-lain.<sup>19</sup>

Biakan *B. hominis* dapat dilakukan pada medium Jones atau medium Löwenstein-Jensen (LE). Pada penelitian Padukone *et al.*,<sup>34</sup> tahun 2018 yang membandingkan antara medium Jones dan medium LE, didapatkan medium Jones memiliki efisiensi yang sama dengan medium LE.

Pada medium LE tidak terjadi proses anaerobiosis tetapi medium ini mengandung

*malachite green* yang berfungsi sebagai anti-bakteri sehingga *B. hominis* mampu berkembang. Sementara pada medium jones akan terbentuk lingkungan yang anerobik yang membantu pertumbuhan *B. hominis*. Hal ini yang membuat penelitian sebelumnya oleh Tan *et al.*,<sup>35</sup> tentang perbandingan medium Jones dan LE medium berbeda hasil. Pada penelitiannya disebutkan medium LE memiliki efisiensi yang lebih rendah dibandingkan dengan medium Jones.



**Gambar 2.** Morfologi *B. hominis* yang dapat ditemukan pada sediaan A) Bentuk vakuolar yang dapat ditemukan dengan berbagai ukuran (panah) dan memiliki vakuola besar pada bagian sentral. B) Bentuk granular, terlihat jelas granular yang mengisi bagian tengah tubuh. C). Bentuk amuboid dengan karakteristik pseudopodia atau kaki semu. D) bentuk kista, berukuran lebih kecil dan memiliki ciri dinding kista refraktil dikelilingi oleh lapisan luar yang tidak teratur. (sumber: Jeremiah S, Parija S. Blastocystis: Taxonomy, biology and virulence. 2013 dengan modifikasi)

Medium LE kemungkinan tidak akan menjadi medium rutin untuk *B. hominis* karena pada persiapannya memerlukan waktu yang lebih lama dan prosedur sterilisasi yang lebih rumit. Sementara medium Jones memiliki kelebihan lebih murah dan mudah dilakukan di laboratorium sederhana, namun memiliki kekurangan

karena mudah terkontaminasi dan harus berhati-hati karena menggunakan serum kuda yang dapat menyebabkan erupsi urtikaria, demam, pembengkakan kelenjar limfe, edema dan albuminuria.<sup>34,35</sup> Pada medium Jones, *B. hominis* dapat berkembang biak dengan cepat setelah 24-48 jam.<sup>14</sup>

Dibandingkan dengan pemeriksaan mikroskop, medium Jones lebih sensitif (67,6%) dan spesifik (100%) sementara sensitivitas dengan mikroskop sebesar 36,2% dan spesifisitas 99,4%.<sup>34</sup>

Metode *polymerase chain reaction* (PCR) dapat membantu identifikasi dan membantu untuk mengenali sub-tipe *B. hominis* dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi.<sup>14,30</sup>

### Tatalaksana

Perdebatan peranan *B. hominis* sebagai agen patogen atau bukan, berakibat pemberian pengobatan terhadap infeksi mikro-organisme tersebut menjadi kontroversi. Klinisi sering menghadapi dilema bila menemukan parasit ini pada pasien diare, khususnya dengan riwayat perjalanan ke daerah tropis. Beberapa ahli menyarankan untuk tidak memberikan terapi, sementara yang lain mewajibkan pemberian terapi jika tidak didapatkan penyebab lain untuk menjelaskan gejala yang timbul.<sup>30-32,36-38</sup>

Menurut Sohail *et al.*,<sup>3</sup> sulitnya menilai keberhasilan pengobatan karena sifat penyakit ini yang dapat sembuh sendiri sehingga terapi untuk eradikasi *B. hominis* tidak diperlukan. Penelitian oleh Kain *et al.*,<sup>39</sup> disebutkan tidak ada perbedaan signifikan respons klinis terhadap pada individu dengan gejala klinis yang diberikan MTX (77,8%) dibandingkan dengan yang tidak menerima terapi apapun juga (81,2%). Hasil yang sama juga dilaporkan oleh Zuckerman *et al.*,<sup>40</sup> yang menyebutkan *B. hominis* bersifat tidak invasif dan dapat

sembuh sendiri. Chen *et al.*<sup>41</sup> melaporkan mayoritas individu yang positif *B. hominis* tidak memiliki gejala klinis. Sedangkan kelompok individu yang memiliki gejala gastrointestinal, tidak memiliki perbedaan antara individu tidak terinfeksi *B. hominis* maupun yang tidak terinfeksi. Penelitian terhadap wisatawan oleh Shlim *et al.*<sup>23</sup> di Nepal disimpulkan bahwa *B. hominis* bukan penyebab diare pada wisatawan.

Sebagian peneliti menyimpulkan bahwa diare disertai keberadaan *B. hominis* memerlukan terapi terutama jika didapatkan diare yang persisten dan tidak ditemukan agen patogen lain yang dapat menyebabkan diare persisten.<sup>14,19,30</sup> Tan *et al.*,<sup>31</sup> menyimpulkan dalam penelitiannya bahwa *B. hominis* merupakan penyakit yang insidennya cenderung meningkat pada tahun-tahun terakhir. Penelitian tersebut mirip dengan penelitian Jelinek *et al.*<sup>24</sup> yang menyebutkan bahwa infeksi akibat *B. hominis* meningkat pada pasien diare yang berpergian ke daerah tropis. Nourrisson *et al.*,<sup>32</sup> menyatakan bahwa *B. hominis* berhubungan dengan IBS akibat ketidakseimbangan flora normal usus.

Obat-obat yang dipakai untuk terapi blastokistosis diantaranya adalah MTX dan TMP-SMX berperan sebagai aktivitas anti-parasit dan anti-bakteri spektrum luas, sehingga berkurangnya gejala kemungkinan diakibatkan oleh eradikasi mikro-organisme yang tidak dikenal dan bukan akibat spesifik akibat *B. hominis*.<sup>3</sup> Alasan lain adalah pada sebagian besar pasien kondisinya membaik dan pulih seperti awal kecuali pada pasien tanpa perbaikan gejala perlu dipikirkan pemberian terapi.<sup>14,28</sup>

Obat pilihan adalah MTX sebagai lini pertama dan TMP-SMX, nitazoksanid, ketokonazol dan tinidazol sebagai lini kedua.<sup>3,15,22,24</sup> Metronidazol dapat menyebabkan beberapa efek samping dan perubahan mikrobiota usus. Selain itu pernah dilaporkan beberapa kegagalan pengobatan dengan MTX juga serta

berpotensi karsinogenik, teratogenik dan embriotoksik.<sup>15</sup>

Coyle *et al.*,<sup>42</sup> pada tahun 2011 menyimpulkan pemberian terapi sebaiknya diberikan setelah pemeriksaan feses sebanyak tiga kali pada waktu yang berbeda di laboratorium parasitologi yang memadai. Jika hasil positif didapatkan *B. hominis* tetapi tidak didapatkan gejala pada pasien maka tidak direkomendasikan pemberian terapi spesifik. Jika didapatkan tanda dan gejala disertai serta didapatkan jumlah kista *B. hominis* yang signifikan pada feses (5 kista per lapang pandang besar) maka pasien disarankan untuk mendapatkan pengobatan dengan catatan penyebab potensial lainnya sudah disingkirkan.

### **Gejala Klinis Blastokistosis pada Wisatawan**

Jelinek *et al.*,<sup>24</sup> melakukan penelitian terhadap wisatawan Jerman yang pulang dari berbagai daerah tropis. Gejala klinis pasien yang pada pemeriksaan fesesnya hanya ditemukan *B. hominis* tanpa ada organisme patogen lainnya adalah diare (100%), gejala lainnya perut kembung (60,8%), demam (>38.5 °C), mual (7,8%), muntah (7,8%), feses berlendir (3,9%), sakit kepala (2%), Artralgia (2%). Gejala lain seperti demam, feses berdarah dan gejala dermatologi tidak ditemukan.

Penelitian lain menyebutkan diare, nyeri abdomen dan muntah merupakan gejala utama blastokistosis pada wisatawan.<sup>3,7,43</sup> Gejala demam jarang ditemukan, sedangkan rasa lelah, gastritis akut dan kronik sering ditemukan. Infeksi tidak selalu diikuti leukositosis. Pada pemeriksaan endoskopi dan radiologi dapat ditemukan perdarahan mikro dan kolitis.<sup>3</sup>

Pada laporan kasus dari Polandia dilaporkan dua pasien yang baru pulang dari negara tropis yang berbeda. Didapatkan satu kasus dengan gejala demam, diare dan ruam



populer dan kasus kedua dengan gejala diare kronis dengan frekuensi sekitar 10-12× per hari disertai penurunan berat badan hingga 10 kg sejak lima bulan terakhir sebelum berobat.<sup>43</sup>

### Pencegahan pada Wisatawan

*Blastocystis hominis* ditransmisikan melalui rute oro-fekal dan wisatawan berisiko akibat mengkonsumsi air dan makanan yang terkontaminasi. Sebab itu diperlukan pencegahan seperti memastikan air dan makanan yang aman dari kontaminasi dengan cara klorinasi air minum, memasak air hingga matang, menghindari sayur-sayuran dan buah-buahan mentah.

### Kesimpulan

*Blastocystis hominis* merupakan protozoa yang umum ditemukan pada manusia tetapi seringkali tanpa gejala. Peranan patologis protozoa ini masih menjadi perdebatan karena perannya sebagai agen penyebab penyakit belum jelas. Gejala klinis infeksi *B. hominis* adalah diare, perut kembung, demam, mual, muntah, feses berlendir, sakit kepala, dan artralgia. Pada wisatawan yang berasal dari negara maju dan baru pulang dari daerah tropis seringkali ditemukan gejala tersebut bersamaan dengan ditemukannya *B. hominis* dalam feses. Pengobatan dapat dipertimbangkan jika *B. hominis* dianggap sebagai agen penyebab. Metronidazol dipakai sebagai lini pertama pengobatan sedangkan TMP-SMX merupakan obat lini dua. Pencegahan pada wisatawan dapat dilakukan dengan cara memastikan makanan dan minuman yang dikonsumsi tidak terkontaminasi protozoa tersebut serta menghindari kontak dengan hewan.

### Daftar Pustaka

1. Aw B, Boraston S, Botten D, Cherniwchan D, Fazal H, Kelton T, *et al.* Travel medicine: what's involved? When to refer? *Can Fam Physician.* 2014;60(12):1091–103.
2. Hill DR, Ericsson CD, Pearson RD, Keystone JS, Freedman DO, Kozarsky PE, *et al.* The practice of travel medicine: Guidelines by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2006;43(12):1499–539.
3. Sohail MR, Fischer PR. *Blastocystis hominis* and travelers. *Travel Med Infect Dis.* 2005;3(1):33–8.
4. Alexeieff A. Sur la nature des formations dites 'kystes de *Trichomonas intestinalis*. *CR Soc Biol.* 1911;71:296–8.
5. Zierdt C, Rude W, Bull B. Protozoan characteristics of *Blastocystis hominis*. *Am J Clin Pathol.* 1967;48:495–501.
6. Belleza MLB, Cadacio JLC, Borja MP, Solon JAA, Padilla MA, Tongol-Rivera PN, *et al.* Epidemiologic study of blastocystis infection in an urban community in the Philippines. *J Environ Public Health.* 2015;2015:1–5.
7. Forsell J, Bengtsson-Palme J, Angelin M, Johansson A, Evengård B, Granlund M. The relation between Blastocystis and the intestinal microbiota in Swedish travellers. *BMC Microbiol.* 2017;17(1):1–9.
8. El Safadi D, Gaayeb L, Meloni D, Cian A, Poirier P, Wawrzyniak I, *et al.* Children of Senegal River Basin show the highest prevalence of Blastocystis sp. ever observed worldwide. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):1–11.
9. Nieves-Ramirez ME, Partida-Rodriguez O, Laforest-Lapointe LA, Reynolds LA, Brown EM, Morien E, *et al.* Asymptomatic intestinal colonization with protist blastocystis is strongly associated with distinct microbiome ecological patterns. *Host-Microbe Biol.* 2018;3(3):1–18.
10. Zhang SX, Yang CL, Gu WP, Ai L, Serrano E, Yang P, *et al.* Case – control study of diarrheal disease etiology in individuals over 5 years in southwest China. *Gut Pathog.* 2016;8:1–11.
11. Abdulsalam AM, Ithoi I, Al-Mekhlafi HM, Khan AH, Ahmed A, Surin J, *et al.* Prevalence, predictors and clinical significance of Blastocystis sp. in Sebha, Libya. *Parasites and Vectors.* 2013;6(1):4–11.
12. Paboriboune P, Phoumindr N, Borel E, Sourinphoumy K, Phaxayaseng S, Luangkhot E, *et al.* Intestinal parasitic infections in HIV-infected patients, Lao People's Democratic Republic. *PLoS One.* 2014;9(3):1–8.

13. Miller R, Minshew B. *Blastocystis hominis*: an organism in search of a disease. *Rev Infect Dis*. 1988;10:930–8.
14. Srigyan D, Gupta M, Behera HS. A dilemma for *Blastocystis*: Asymptomatic or symptomatic infection in humans. *Philos Stud*. 2017;5:1–17.
15. Lepczyńska M, Białkowska J, Dzika E, Piskorz-Ogórek K, Korycińska J. *Blastocystis*: how do specific diets and human gut microbiota affect its development and pathogenicity? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(9):1531–40.
16. Zierdt CH. *Blastocystis hominis*-Past and Future. *Clin Microbiol Rev*. 1991;4(1):61–79.
17. Parasites - *Blastocystis* spp. infection [Internet]. Centers for Diseases Control and Prevention. 2012 [cited 2019 Mar 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/parasites/blastocystis/biology.html>
18. Alfellani M. The significance of genetic diversity of *Blastocystis* in different hosts Thesis submitted for the degree of doctor of philosophy. PhD thesis, London School of Hygiene & Tropical Medicine. London School of Hygiene & Tropical Medicine; 2012.
19. Basak S, Rajurkar MN, Mallick SK. Detection of *Blastocystis hominis*: A controversial human pathogen. *Parasitol Res*. 2014;113(1):261–5.
20. Long HY, Handschack A, König W, Ambrosch A. *Blastocystis hominis* modulates immune responses and cytokine release in colonic epithelial cells. *Parasitol Res*. 2001;87(12):1029–30.
21. Muflihatun T, Bernadus JBB, Wahongan GJP. Perbandingan deteksi *Blastocystis hominis* dengan pemeriksaan copro ELISA. *eBm*. 2015;3(1):355–8.
22. Kurniawan A, Karyadi T, Dwintarsi SW, Sari IP, Yunihastuti E, Djauzi S, *et al*. Intestinal parasitic infections in HIV/AIDS patients presenting with diarrhoea in Jakarta, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103(9):892–8.
23. Shlim DR, Hoge CW, Rajah R, Rabold JG, Echeverria P. Is *Blastocystis hominis* a cause of diarrhea in travelers? a prospective controlled study in Nepal. *Clin Infect Dis*. 1995;21(1):97–101.
24. Jelinek T, Peyerl G, Löscher T, Von Sonnenburg F, Nothdurft HD. The role of *Blastocystis hominis* as a possible intestinal pathogen in travellers. *J Infect*. 1997;35(1):63–6.
25. Herbinger KH, Alberer M, Berens-Riha N, Schunk M, Bretzel G, Von Sonnenburg F, *et al*. Spectrum of imported infectious diseases: A comparative prevalence study of 16,817 German travelers and 977 immigrants from the tropics and subtropics. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94(4):757–66.
26. Nofita E, Harminarti N, Rusjdi SR. Identifikasi *Blastocystis hominis* secara mikroskopis dan PCR pada sampel feses di Laboratorium RSUP DR M. Djamil Padang. *MKA*. 2014;37(94):1–7.
27. Fletcher SM, McLaws M-L, Ellis JT. Prevalence of gastrointestinal pathogens in developed and developing countries: systematic review and meta-analysis. *J Public Heal Res*. 2013;2(1):9.
28. Wawrzyniak I, Poirier P, Texier C, Delbac F, Viscogliosi E, Dionigia M, *et al*. *Blastocystis*, an unrecognized parasite: An overview of pathogenesis and diagnosis. *Ther Adv Infect Dis*. 2013;1(5):167–78.
29. Tabrah FL. Koch's postulates, carnivorous cows, and tuberculosis today. *Hawaii Med J*. 2011;70(7):144–8.
30. Salvador F, Sulleiro E, Sánchez-Montalvá A, Alonso C, Santos J, Fuentes I, *et al*. Epidemiological and clinical profile of adult patients with *Blastocystis* sp. infection in Barcelona, Spain. *Parasit Vectors*. 2016;9(1):1–7.
31. Tan KSW, Mirza H, Teo JDW, Wu B, MacAry PA. Current views on the clinical relevance of *Blastocystis* spp. *Curr Fungal Infect Rep*. 2010;12(1):28–35.
32. Nourrisson C, Scanzi J, Pereira B, NkoudMongo C, Wawrzyniak I, Cian A, *et al*. *Blastocystis* is associated with decrease of fecal microbiota protective bacteria: Comparative analysis between patients with irritable bowel syndrome and control subjects. *PLoS One*. 2014;9(11):e111868.
33. Stark D, van Hal S, Marriott D, Ellis J, Harkness J. Irritable bowel syndrome: A review on the role of intestinal protozoa and the importance of their detection and diagnosis. *Int J Parasitol Parasites Wildl*. 2007;37(1):11–20.
34. Padukone S, Mandal J, Rajkumari N, Bhat B, Swaminathan R, Parija S. Detection of *Blastocystis* in clinical stool specimens using three different methods and morphological examination in Jones' medium. *Trop Parasitol*. 2018;8(1):33–40. *Trop Parasitol*. 2018;18(1):33–40.
35. Tan KSW. New insights on classification, identification, and clinical relevance of *Blastocystis* spp. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(4):639–65.
36. Rosenau M, Anderson J. A new toxic action of horse serum. *J Med Res*. 1906;15(1):179–208.
37. Nigro L, Larocca L, Massarelli L, Patamia I, Minniti S, Palermo F, *et al*. A placebo-controlled treatment trial of *Blastocystis hominis* infection with metronidazole. *J Travel Med*. 2000;10(2):128–30.
38. Audebert C, Even G, Cian A, *Blastocystis* Investigation Group, Loywick A, Merlin S, *et al*. Colonization with the enteric protozoa



- Blastocystis is associated with increased diversity of human gut bacterial microbiota. *Sci Rep.* 2016;6(February):1–11.
39. Kain KC, Noble MA, Freeman HJ, Barteluk RL. Epidemiology and clinical features associated with *Blastocystis hominis* infection. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1987;8(4):235–44.
  40. Zuckerman MJ, Ho H, Hooper L, Anderson B, Polly SM. Frequency of recovery of *Blastocystis hominis* in clinical practice. *J Clin Gastroent.* 1990;12(5):525–32.
  41. Chen T, Chan C, Chen H, Fung C, Lin C, Chan W. Clinical Characteristics and Endoscopic Findings Associated With *Blastocystis Hominis* in Healthy Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;69(2):213–6.
  42. Coyle CM, Varughese J, Weiss LM, Tanowitz HB. *Blastocystis*: To treat or not to treat.. *Clin Infect Dis.* 2012;54(1):105–10.
  43. Pielok L, Nowak SP, Kludkowska M, Stefaniak J. Symptomatic *Blastocystis* spp. infection among returners from intertropical regions – is the diagnostics of acquired immunodeficiency necessary ? *HIV AIDS Rev.* 2018;17(1):54–7.

## Ucapan Terima Kasih

Mengucapkan terima kasih kepada para Mitra Bebestari yang telah memberikan kontribusi berharga dalam menerbitkan Majalah Kedokteran Universitas Kristen Indonesia Volume 34 tahun 2018 yang terdiri dari atas 24 makalah yang seluruhnya berjumlah 41 mitra bestari.

1. Prof. Dr. dr. Teguh Wahyu Sardjono, DTM&H.,M.Sc, SpParK: Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang.
2. Prof. dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, Sp.ParK: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.
3. Prof. Dr. dr. Retno Wahyuningsih, MS.,SpParK: Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jakarta.
4. Prof. Dr. drh. Maria Bintang, MS: Departemen Biokimia FMIPA Institut Pertanian Bogor, Bogor.
5. Dr. dr. Sudung O. Pardede, Sp.A (K): Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta.
6. dr. Ninik Asmaningsih Soemyarso, dr.,MM.Paed.,SpA(K): Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya.
7. dr. Oke Rina Ramayani, SpA (K): Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.
8. dr. Charles E. Damping, SpKJ (K): Departemen Ilmu Kesehatan Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia / Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta.
9. dr. Ahmad Rizal Ganiem, Sp.S(K),Ph.D: Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung, Bandung.
10. dr. Yovita Hartantri, SpPD-KPTI: Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung, Bandung.
11. Nya Daniaty Malau, M.Si: Prodi Pendidikan Fisika, FKIP Universitas Kristen Indonesia, Jakarta.
12. Dr. Ir. Ingrid. S. Surono, M.Sc: Department of Food Technology Universitas Bina Nusantara, Jakarta.
13. Dr. Fatmah, SKM, MSc: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, Jakarta.
14. dr. Anna Mailasari KD, Sp.THT-KL.,MSi. Med: Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.
15. dr. Eka Putra Setiawan, Sp. THT-KL(K): Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Udayana RSUP Sanglah Denpasar, Bali.
16. Dr. dr. Nurmiati Amir, SpKJ(K): Departemen Ilmu Kesehatan Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta.
17. Eva Suarhana, MD.,Msc, Ph.D: Université de Montréal, Kanada.
18. Dr. Melva Louisa, S.Si., M.Biomed: Departemen Farmakologi Klinik & Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
19. Dr. Drs. Heri Wibowo: Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
20. dr. Donna Novina Kahanjak, M. Biomed, Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Palangkaraya (UPR), Kalimantan Tengah.

21. dr. Sri Redjeki, drg.,MS: Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
22. DR. dr. Antonia Anna Lukito SpJp (K), FIHA, FasCC: Rumah Sakit Siloam Lippo Village Kelapa Dua, Tangerang
23. dr. Dolly Kaunang, SpJp (K), FIHA, FasCC: Rumah Sakit Pondok Indah- Puri Indah, Jakarta.
24. dr. Budiawan Atmadja, SpRad (K): Departemen Radiologi Rumah Sakit PGI Cikini, Jakarta.
25. Dra. Ridhawati, M. Biomed: Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
26. Dr. dr. Anna Rozaliyani, M.Biomed., SpP: Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
27. Dr. med. dr. Indwiani, SU: Departemen Farmakologi dan Terapi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
28. dr. Herqutanto, MPH., MARS: Departemen Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
29. dr. Instiaty, SpFK, Ph.D: Departemen Farmakologi & Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
30. Dr. dr. Robiatul Adawiyah, M.Biomed, Sp.ParK: Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
31. dr. Bobby Natanael Nelwan, Sp.OT(K): Departemen Bedah Ortopedi Rumah Sakit Pusat Angkatan Darat Gatot Soebroto, Jakarta

**Indeks Penulis**  
**Volume 34 nomor 1- 4**

Adawiyah R	(4) : 152-159 (1) : 3-8	Pardede SO	(2) : 90-99 (3) : 131-143
Alfarabi M	(2) : 69-73	Patricia MI	(3) : 110-114
Amir I	(4) : 152-159	Poerwanto E	(1) : 9-25
Arini G	(2) : 61-68	Purnomo HD	(3) : 115-121
Astuty H	(2) : 74-81	Purwantono K	(3) : 122-125
Ayutthaya SS	(2) : 61-68	Rahmawati F	(4) : 177-183
Baskoro N	(3) : 115-121	Ronny	(4) : 190-199
Batubara FR	(2) : 100-108	Samsudin DD	(2) : 82-89
Christie CD	(3) : 131-143	Satari H I	(4) : 160-164
Devaera Y	(2) : 82-89	Siagian FE	(1) : 1-2
Dewi R	(3) : 131-143	Simatupang A	(2) : 60 (4) : 150-151
Firsty	(4) : 160-164	Siregar FFW	(1) : 41-43
Fitriana EI	(1) : 51-59	Sitohang G	(4) : 160-164
Hilman LP	(3) : 144-149	Sjam R	(1) : 3-8
Ibrahim EI	(2) : 100-108	Suling FRW	(3) : 110-114
Ikawati Z	(1) : 26-40	Suling TE	(3) : 110-114
Imran D	(1) : 3-8	Sunarti LS	(4) : 177-183
Indrawati L	(1) : 26-40	Susanti I	(4) : 165-176
Iskandar WJ	(2) : 90-99	Utama IBE	(3) : 144-149
Kahtan MI	(2) : 74-81	Utomo BSR	(1) : 41-43
Karlina D	(4) : 184-189 (3) : 126-130 (1) : 44-50	Wahyuningsih R	(1) : 1-2 (1) : 3-8 (3) : 109
Kosim MS	(3) : 115-121		(4) : 150-151 (4) : 152 -159
Kusumaningrum A	(4) : 160 -164	Wardhana A	(3) : 131-143
Lenny GM	(2) : 69-73	Wibowo H	(2) : 74-81
Loho T	(4) : 160 -164	Yanie R	(4) : 177-183
Marvellini RY	(3) : 115-121	Yanitara IS	(4) : 177-183
Muliaty S	(1) : 26-40		
Nadeak B	(2) : 90-99		
Napitupulu MFL	(2) : 61-68		

## DAFTAR ISI

### MAJALAH KEDOKTERAN UKI

**Volume XXXIV Nomor 1**

**Januari-Maret 2018**

#### **Editorial**

Study Diagnostik Kriptokokosis dan Telaah Bioinformatik pada Osteoarthritis Retno Wahyuningsih, Forman E. Siagian.....	1-2
Diagnosis Kriptokokosis Meningeal pada Penderita AIDS dengan Deteksi Antigen <i>Glucuronoxylomanan</i> pada Cairan Otak Robiatul Adawiyah, Retno Wahyuningsih, Ridhawati Sjam, Darma Imra.....	3-8
Kajian Bioinformatika terhadap <i>Transient Receptor Potential Vanilloid 1</i> (TRPV1) pada Risiko Osteoarthritis Sendi Lutut Eko Poerwanto.....	9-25
Efek Jahe ( <i>Zingiber officinale</i> ) terhadap Kadar Gula dan Kolesterol dalam Darah: Tinjauan Sistematis Sienny Muliaty, Lili Indrawati, Zullies Ikawati.....	26-40
Profil Klinis Otitis Media Akut di Rumah Sakit Umum Universitas Kristen Indonesia Bambang S.R. Utomo, Firman F.W. Siregar.....	41-43
Laporan Kasus: Pengaruh Perundungan terhadap Kesehatan Jiwa Dwi Karlina.....	44-50
Terapi Hidroksiklorokuin pada Anak dengan Nefritis Lupus Eka I. Fitriana.....	51-59

**Volume XXXIV Nomor 2**

**April-Juni 2018**

#### **Editorial**

Stres pada Pramugari Abraham Simatupang.....	60
Risk Factors and Aftermath of Stress on Female Commercial Flight Attendant in Indonesia Manoor F. L. Napitupulu, Giovani Arini, Sara S. Ayutthaya.....	61-68
Uji Toksisitas dan Identifikasi Fitokimia Ekstrak Ranting Leban ( <i>Vitex Pinnata</i> ) dari Putussibau, Kalimantan Barat Muhammad Alfarabi, Genoveva M. Lenny.....	69-73
Uji Antimalaria Ekstrak Akar Pasak Bumi ( <i>Eurycoma Longifolia Jack</i> ) dan Pengaruhnya terhadap Ekspresi TNF- $\alpha$ pada Mencit yang diinfeksi <i>Plasmodium berghei</i> Muhammad I. Kahtan, Hendri Astuty, Heri Wibowo.....	74-81
Laporan kasus: Gizi Buruk Sekunder Akibat Kelainan Genetik: <i>Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome</i> Dion D. Samsudin, Yoga Devaera.....	82-89
Disfungsi Kandung Kemih Non-Neurogenik pada Anak: Diagnosis dan Tata Laksana Sudung O. Pardede, William J Iskandar, Bernadetha Nadeak.....	90-99
Amenorea pada Atlet yang Mengalami <i>Overtraining</i> Frisca R. Batubara, Ermita I. Ibrahim.....	100-108

**Editorial**

Sindrome Koroner Akut Retno Wahyuningsih.....	109
Prevalensi dan Faktor Risiko Sindrom Koroner Akut di Rumah Sakit Umum Universitas Kristen Indonesia Frits R.W. Suling, Medisa I. Patricia, Timothy E. Suling.....	110-114
Kesesuaian Hasil Pemeriksaan <i>CT Scan</i> dan Klasifikasi <i>Child-Pugh</i> pada Sirosis Hepatis Richard Y. Marvellini, Nurdopo Baskoro, Hery D. Purnomo, Muhammad S. Kosim.....	115-121
Karakteristik Demografis dan Indeks Massa Tubuh Pasien Osteoarthritis di Rumah Sakit Umum UKI Karuniawan Purwantono.....	122-125
Laporan Kasus: Gangguan Disosiasi (Konversi) Dwi Karlina.....	126-130
Luka Bakar pada Anak Karakteristik dan Penyebab Kematian Cindy D. Christie, Rismala Dewi, Sudung O. Pardede, Aditya Wardhana.....	131-143
Anemia Defisiensi Besi pada Ibu Hamil dan <i>Stunting</i> Ida B. E. Utama, Lydia P. Hilman.....	144-149

**Editorial**

Mikafungin untuk Infeksi Jamur Invasif Abraham Simatupang, Retno Wahyuningsih.....	150-151
Micafungin: In-vitro Activity to <i>Candida</i> and <i>Aspergillus</i> and In-vivo Activity to <i>Candida parapsilosis</i> Retno Wahyuningsih, Idham Amir, Robiatul Adawiyah.....	152-159
Perbandingan Efektivitas Klorheksidin 2% dalam Isopropil Alkohol 70% dengan Antiseptik Sesuai Prosedur Operasional Standar pada Persiapan Pembedahan Ardiana Kusumaningrum, Gortap Sitohang, Hindra I. Satari, Tony Loho, Firsty.....	160-164
Analisis Bioinformatika Terhadap Gen TP53 (Tumor Protein 53) Tumor Suppressor pada Kanker Payudara Ida Susanti.....	165-176
Analisis Fitokimia dan Uji Antibakteri Ekstrak Bonggol Pisang Kepok ( <i>Musa acuminata</i> x <i>balbisiana</i> ) Fri Rahmawati, Ivena S. Yanitara, Rima Yanie, Lucia S. Sunarti.....	177-183
Laporan Kasus: Gangguan Kepribadian Ambang pada Seorang Perempuan Muda Dwi Karlina.....	184-189
<i>Blastocystis hominis</i> pada Wisatawan Ronny .....	190-199
Ucapan Terima Kasih.....	200-201
Indeks Penulis.....	202
Daftar Isi Volume XXXIV 2018.....	203-204
Indeks Kata Kunci .....	205-206
Indeks <i>Key Words</i> .....	207-208



## Indeks Kata Kunci

### A

amenore, 100  
amnesia disosiatif, 126  
anak, 131  
anak, 51  
Anemia defisiensi besi, 144  
Antibakteri, 177  
antiseptik, 160  
*Aspergillus*, 153  
atlet perempuan, 100

### B

bioinformatika, 165  
bioinformatika, 9  
blastosis, 190  
bonggol pisang, 177  
BSLT, 69  
bula, 131

### C

*Candida*, 153  
*Cryptococcus neoformans*, 3  
CT scan, 115

### D

Diabetes Mellitus, 26  
diagnosis, 3  
diare, 190  
diet, 26  
disfungsi kandung kemih, 90  
dislipidemia, 26

### E

*Eurycoma longifolia jack*, 74

### F

faktor risiko, 110  
faktor risiko, 122  
faktor risiko, 61  
feses, 190  
fitokimia, 177

### G

gangguan jiwa, 44  
gangguan kepribadian ambang, 184  
gangguan motorik disosiatif, 126  
gen TP53, 165  
gen TRPV1, 9  
gizi buruk marasmik, 82

### H

hidroksiklorokuin, 51  
hiperkholesterolemik, 26  
hipertensi, 110  
hipnoterapi, 184

### I

isopropil alkohol 70%, 160

### K

kandidemia, 153  
kanker payudara, 165  
klasifikasi *Child-Pugh*, 115  
klorheksidin 2%, 160

### L

leban, 69  
luka bakar, 131

### M

meningitis, 3  
morfologi hepar, 115

### N

nefritis lupus, 51  
neonatus, 153  
non neurogenik, 90

### O

obesitas, 122  
osteoarthritis, 122  
osteoarthritis, 9  
Otitis Media Akut, 41  
*overtraining*, 100

**P**

pertumbuhan linier, 144  
Perundungan, 44  
*Plasmodium berghei*, 74  
pramugari komersial, 61  
preparasi kulit, 160  
Profil Klinis OMA, 41  
psikoterapi, 126

**S**

sendi lutut, 9  
sindrome koroner akut, 110  
Sirosis hepatitis, 115  
SNP, 165  
stresor spesifik, 44  
stres, 61

**T**

*TNF- $\alpha$* , 74  
toksisitas, 69  
trans, 126  
transmisi oro-fekal, 190  
tumor suppressor, 165

**U**

uroterapi, 90

**V**

*Vitex pinnata*, 69

**Z**

*Zingiber officinale*, 26

## Indek Key Words

### A

Acute otitis media, 41  
amenorrhoe, 100  
amnesia dissociative, 126  
Antibacterial, 177  
antiseptic, 161  
*Aspergillus*, 152

### B

banana corm, 177  
bioinformatic, 165  
bioinformatics, 10  
bladder dysfunction, 90  
blastocystosis, 190  
borderline personality disorder, 184  
breast cancer, 165  
BSLT, 69  
bullae, 131  
bullying, 44  
burns, 131

### C

*Candida*, 152  
candidemia, 152  
Child-Pugh classification, 115  
children, 131  
2% chlorhexidine, 161  
clinical profile of AOM, 41  
*Cryptococcus neoformans*, 4  
CT scan, 115

### D

Diabetes Mellitus, 26  
diagnosis, 4  
diarrhea, 190  
*diet*, 26  
*dyslipidemia*, 26

### E

*Eurycoma longifolia jack*, 74

### F

feces, 190  
female athlete, 100

female commercial flight attendant, 61

### G

gene TP53, 165  
growth hormone, 144

### H

*hipercholesterolemia*, 26  
hypertension, 110  
Hutchinson-Gilford Progeria syndrome, 82  
hydroxychloroquine, 51  
hypnotherapy, 184

### I

insulin-like growth factor, 144  
70% isopropyl alcohol, 161  
Iron deficiency anemia, 144

### K

knee joint, 10

### L

leban, 69  
linear growth, 144  
liver cirrhosis, 115  
liver morphology, 115  
lupus nephritis, 51

### M

meningitis, 4  
mental disorder, 44  
mentalization based treatment, 184  
motoric dissociative disorder, 126

### N

neonate, 152  
non neurogenic, 90

### O

obesity, 122  
oro-fecal transmission, 190  
osteoarthritis, 10  
osteoarthritis, 122  
overtraining, 100

**P**

pediatric, 51  
phytochemical, 177  
*Plasmodium berghei*, 74  
psychotherapy, 126

**R**

risk factors, 122  
risk factors, 61

**S**

severe malnutrition, 82  
sindrom koroner akut, 110  
skin preparation, 161  
SNP, 165  
specific stressor, 44  
*stress*, 61

**T**

*TNF- $\alpha$* , 74  
trance, 126  
travel medicine, 190  
TRPV1 gene, 10  
tumor suppressor, 165  
toxicity, 69

**U**

urotherapy, 90

**V**

*Vitex pinnata*, 69

**Z**

*Zingiber Officinale*, 26