

MAJALAH KEDOKTERAN **UKI**

DAFTAR ISI

Editorial

Gangguan Pendengaran pada Lansia
Retno Wahyuningsih.....50

Hubungan antara Gangguan Pendengaran dan Kualitas Hidup pada Orang Lanjut Usia
Destinea Silvanaputri, Bambang S. R. Utomo, Lina Marlina, Fransiskus Poluan, Jurita Falorin,
Julita M. Dewi, Dame J. Pohan.....51-59

Pembentukan *Germ Tube Candida albicans* dan *Candida tropicalis* pada Media Putih Telur
Mulyati, Syarifah E. Jannah, Retno Wahyuningsih.....60-64

Aktivitas Antioksidan dan Toksisitas Ekstrak Kembang Kol (*Brassica oleracea* var. botrytis)
Fri Rahmawati, Antonio A. I. Tjiarwana, Maria Bintang.....65-69

Penilaian Toksisitas Ekstrak Kulit dan Daging Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*)
Muhammad Alfarabi, Evilin E. Yuniarti.....70-73

Laporan Kasus: Stres Pasca Trauma
Dwi Karlina.....74-77

Kriptokokosis Meningeal: Epidemiologi Berbasis Molekular, Manifestasi Klinis dan Luarannya
Robiatul Adawiyah, Anna Rozaliyani, Retno Wahyuningsih.....78-93



ISSN No 0216-4752 No.
Tahun XXXV
April-Juni 2019

2

**Susunan Pengurus Majalah Kedokteran
Universitas Kristen 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., SpParK(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 Suarthana, 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

Gangguan Pendengaran pada Lansia
Retno Wahyuningsih.....50

Hubungan antara Gangguan Pendengaran dan Kualitas Hidup pada Orang Lanjut Usia
Destinea Silvanaputri, Bambang S. R. Utomo, Lina Marlina, Fransiskus Poluan, Jurita Falorin,
Julita M. Dewi, Dame J. Pohan.....51-59

Pembentukan *Germ Tube Candida albicans* dan *Candida tropicalis* pada Media Putih Telur
Mulyati, Syarifah E. Jannah, Retno Wahyuningsih.....60-64

Aktivitas Antioksidan dan Toksisitas Ekstrak Kembang Kol (*Brassica oleracea* var. botrytis)
Fri Rahmawati, Antonio A. I. Tjiarwana, Maria Bintang.....65-69

Penilaian Toksisitas Ekstrak Kulit dan Daging Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*)
Muhammad Alfarabi, Evilin E. Yuniarti.....70-73

Laporan Kasus: Stres Pasca Trauma
Dwi Karlina.....74-77

Kriptokokosis Meningeal: Epidemiologi Berbasis Molekular, Manifestasi Klinis dan Luarannya
Robiatul Adawiyah, Anna Rozaliyani, Retno Wahyuningsih.....78-93

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 atau 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 (koll), 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 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.

Editorial

Gangguan Pendengaran pada Lansia

Retno Wahyuningsih

Majalah Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

Indonesia saat ini beruntung karena besarnya bonus demografi, yakni penduduk usia produktif lebih besar dibandingkan jumlah Lansia. Disaat yang sama kita juga mengalami peningkatan jumlah orang lanjut usia (Lansia). Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, akhir-akhir ini terjadi peningkatan tajam jumlah Lansia. Pada tahun 2010 jumlah Lansia hanya 18 juta jiwa atau 7,56% dari jumlah populasi. Pada tahun 2019 jumlahnya menjadi 25,9 juta (9,7%). Jumlah tersebut akan terus meningkat sehingga pada tahun 2035 diperkirakan jumlah Lansia akan mencapai 48,2 juta jiwa atau 15,77%.¹ Pertambahan jumlah Lansia tentu akan membawa berbagai masalah, termasuk masalah kesehatan dan sosial, seperti yang telah terjadi di berbagai negara di dunia.

Meningkatnya usia membawa konsekuensi penurunan berbagai faal tubuh, sehingga berbagai gangguan kesehatan dapat ditemukan pada kelompok Lansia.² Salah satu gangguan kesehatan yang sering ditemukan adalah gangguan pendengaran. Gangguan pendengaran pada Lansia mempunyai dampak besar terhadap kualitas hidup karena akan berpengaruh terhadap kesehatan dan kehidupan Lansia. Kesulitan komunikasi, gangguan kognitif bahkan depresi dan frustrasi merupakan beberapa gangguan kesehatan yang berhubungan dengan menurunnya kemampuan mendengar.³ Pemahaman tentang gangguan kesehatan pada Lansia menjadi sangat penting karena kita akan menghadapi

ledakan jumlah Lansia pada beberapa tahun kedepan yang akan mempengaruhi kebijakan kesehatan di tingkat nasional, dan di tingkat individu, dokter dituntut untuk memiliki pengetahuan/kemampuan untuk menangani masalah kesehatan pada Lansia.

Topik utama pada terbitan kali ini adalah tulisan Silvanaputri *et al.* yang meneliti tentang hubungan gangguan pendengaran dengan kualitas hidup pada Lansia. Pada tulisan tersebut disampaikan bahwa gangguan pendengaran sangat berpengaruh terhadap berbagai aspek kehidupan baik kesehatan maupun sosial. Keterbatasan penelitian, sebagaimana dinyatakan oleh penulis, terletak pada jumlah sampel, namun hasil penelitian tersebut paling tidak memberikan peringatan pada kita tentang salah satu aspek kesehatan yang akan dialami oleh Lansia. Dunia kedokteran di Indonesia harus bersiap-siap menangani masalah tersebut.

Selamat membaca.

Daftar Pustaka

1. Kementerian Kesehatan RI. Indonesia masuki periode aging population. Diunduh dari <https://www.depkes.go.id/article/view/19070500004/indonesia-masuki-periode-aging-population.html> 5 Juni 2019.
2. Patel R, McKinnon BJ. Hearing loss in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2018; 34(2):163-74.
3. Ciorba A, Bianchini C, Pelucchi S, Pastore A. The impact of hearing loss on the quality of life of elderly adults. *Clin Intervent Aging* 2012;7: 159-163.

Hubungan antara Gangguan Pendengaran dan Kualitas Hidup pada Orang Lanjut Usia

Destinea Silvanaputri,¹ Bambang S. R. Utomo,^{1*} Lina Marlina,¹ Fransiskus Poluan,¹
Jurita Falorin,¹ Julita M. Dewi,¹ Dame J. Pohan²

¹Departemen Ilmu Penyakit Telinga Hidung Tenggorok Kepala Leher Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Indonesia, Jakarta.

²Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jakarta.

Abstrak

Menurut data *USA-Bureau of the census*, Indonesia diperkirakan akan mengalami penambahan warga lansia terbesar di seluruh dunia antara tahun 1990-2025, yaitu sebanyak 414%. Sejalan dengan bertambahnya usia harapan hidup di Indonesia, masalah kesehatan bagi usia lanjut akan semakin banyak, salah satunya adalah gangguan pendengaran. Pada individu yang berusia lebih dari 65 tahun, sekitar 30% di antaranya mengalami penurunan fungsi pendengaran (presbiskusis) dan setelah usia 75 tahun, angka tersebut meningkat menjadi 50%. Masalah pendengaran dapat berpengaruh pada kualitas hidup lansia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara gangguan pendengaran dan kualitas hidup pada lansia di Sasana Tresna Werdha Karyabakti Ria Pembangunan Cibubur. Penelitian ini menggunakan metode penelitian *cross sectional*. Teknik sampling pada penelitian ini adalah *total sampling* dengan jumlah sampel sebanyak 48 orang. Responden mengisi dua kuesioner, yaitu *Hearing handicap inventory elderly-screening version* (HHIE-S) dan *World Health Organization quality of life* (WHOQOL-BREF). Terdapat kecenderungan bahwa lansia yang memiliki gangguan pendengaran berisiko lebih besar untuk memiliki kualitas hidup yang kurang baik, walaupun hubungan tidak bermakna (*odds ratio* 2,0; *95% confidence interval* 0,4-9,7; *p*=0,605). Diperlukan sampel penelitian yang lebih besar dan desain penelitian yang lebih baik untuk meneliti lebih lanjut hubungan antara gangguan pendengaran dan kualitas hidup pada lansia.

Kata kunci: Lanjut usia, gangguan pendengaran, HHIE-S, kualitas hidup, WHOQOL-BREF.

Relationship Between Hearing Loss and The Quality of Life in Elderly

Abstract

According the data from USA Bureau of the census, Indonesia is expected to experience the largest increase (414%) in elderly citizens worldwide between 1990-2025. In line with the increasing life expectancy of the people in Indonesia, there will be more health problems for the elderly, for example hearing loss. In individuals aged over 65 years old, about 30% of them experience decreasing hearing ability (presbiskusis) and after 75 years old, that number increases to 50%. Hearing problem can affect to the quality of life of the elderly. This research aimed to determine the relationship of hearing loss with the quality of life for elderly in Sasana Tresna Werdha Karyabakti Ria Pembangunan Cibubur. This research used a cross sectional method with total sampling technique. All 48 respondents filled out two questionnaires: the hearing handicap inventory elderly-screening version (HHIE-S) and the World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-BREF). From the results of the analysis, it was found that respondents with poor hearing quality had a higher risk of having poor quality of life, although the association was not significant (*odds ratio* 2,0; *95% confidence interval* 0,4-9,7; *p*=0,605). Bigger study with better design is needed to evaluate the relationship between hearing loss and qulaity of life in elederly.

Keywords: Elderly, hearing loss, HHIE-S, quality of life, WHOQOL-BREF.

*BSRU: Penulis Koresponden; E-mail: bambangsuprayogi@rocketmail.com

Pendahuluan

Lansia diartikan sebagai individu yang telah mencapai usia 60 tahun ke atas.¹ Secara global populasi lansia diprediksi terus mengalami peningkatan.^{1,2,3} Populasi lansia di Indonesia diprediksi meningkat lebih tinggi dari pada populasi lansia di dunia setelah tahun 2100.¹

Menurut data dari *USA-Bureau of the census*, Indonesia diperkirakan akan mengalami penambahan warga lansia terbesar diseluruh dunia, antara tahun 1990-2025, yaitu sebanyak 414%.² Data tersebut sejalan dengan data proyeksi penduduk oleh Kementerian Kesehatan diperkirakan tahun 2017 terdapat 23 juta jiwa penduduk lansia di Indonesia (9,03%). Diprediksi jumlah penduduk lansia tahun 2020 sebesar 27 juta, tahun 2025 sebanyak 33 juta, tahun 2030 sebesar 41 juta dan tahun 2035 sebanyak (48 juta).¹

Menurut artikel yang berbeda juga dikatakan akan terjadi peningkatan jumlah penduduk lansia. Pada tahun 1980 penduduk lanjut usia di Indonesia berjumlah 7.7 juta jiwa atau 5,2 persen dari seluruh jumlah penduduk. Pada tahun 1990 jumlah penduduk lanjut usia meningkat menjadi 11,3 juta orang atau 8.9 persen. Jumlah ini meningkat di seluruh Indonesia menjadi 15,1 juta jiwa pada tahun 2000 atau 7,2 persen dari seluruh penduduk. Diperkirakan pada tahun 2020 akan menjadi 29 juta orang atau 11,4 persen. Hal ini menunjukkan bahwa penduduk lanjut usia meningkat secara konsisten dari waktu ke waktu.³

Sejalan dengan bertambahnya usia harapan hidup orang di Indonesia, masalah kesehatan bagi usia lanjut akan semakin bertambah. Salah satu masalah kesehatan usia lanjut adalah gangguan pendengaran. Lansia memiliki beberapa kerentanan dan faktor risiko yang secara umum disebabkan

oleh penurunan kondisi fisik, psikologis, dan perubahan perkembangan pada lansia.¹⁻³

Terdapat tiga aspek penting dalam fungsi normal untuk kelompok usia lanjut yaitu, kognisi (proses belajar, berpikir, dan mengingat) mobilitas dan penginderaan (meraba, membau, mengecap dan merasa). Ketidakmampuan salah satu dari ketiga aspek tersebut akan mengurangi kemampuan seseorang untuk berfungsi secara mandiri, sehingga mengakibatkan efek yang serius pada kualitas hidup seseorang.⁴

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Rikesdas 2013), diperoleh prevalensi gangguan pendengaran tertinggi pada kelompok umur 75 tahun keatas (36,3%), kemudian disusul oleh kelompok umur 64-74 tahun (17,1%), sedangkan angka prevalensi terkecil berada pada kelompok umur 5-14 tahun dan 15-24 tahun (masing-masing 0,8%). Hal ini menunjukkan bahwa lansia menduduki prevalensi terbanyak dalam penurunan fungsi pendengaran.⁵

Gangguan pendengaran merupakan kondisi kesehatan yang paling umum pada orang lanjut usia. Secara klinis, tuli berat mengenai 50% penduduk yang berusia 75 tahun.⁴ Masalah itu sangat berpengaruh pada aktifitas karena terjadi gangguan komunikasi sehingga mungkin juga mengganggu fungsi psikis dan sosial yang akan menurunkan kualitas hidup.^{3,6,7} Karena faktor yang berpengaruh terhadap kualitas hidup seseorang dipengaruhi oleh banyak faktor, maka penulis ingin meneliti tentang hubungan antara gangguan pendengaran dengan kualitas hidup pada lansia.

Bahan dan Cara Kerja

Responden

Populasi penelitian adalah seluruh lansia di sasana Tresna Werda Karyabakti Ria Pembangunan Cibubur.

Metodologi Penelitian

Jenis penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* untuk mengetahui hubungan antara gangguan pendengaran dengan kualitas hidup lansia di Sasana Tresna Werda Karyabakti Ria Pembangunan Cibubur. Penelitian dilakukan sepanjang tahun 2018 dengan populasi penelitian adalah seluruh lansia di sasana tersebut dengan kriteria inklusi: lansia yang berusia diatas 65 tahun, tidak sedang dalam perawatan *total care*, dalam keadaan sadar, tidak sakit/gangguan ingatan/gangguan jiwa, berkomunikasi dengan baik dengan menggunakan bahasa Indonesia serta bersedia menjadi responden penelitian. Kriteria eksklusi: lansia yang tidak kooperatif. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran FK UKI dengan nomor 178/031009.FSD/PP.5.2/2018.

Pengukuran Derajat Gangguan Pendengaran

Gangguan pendengaran pada lansia secara kuantitatif dapat diketahui dengan menggunakan kuesioner.^{8,9} Beberapa alat ukur dalam bentuk kuesioner untuk mengidentifikasi adanya gangguan pendengaran, dalam perkembangannya selama 30 tahun, hanya beberapa yang terstandarisasi untuk digunakan pada lansia. Terdapat beberapa alat ukur yang digunakan untuk lansia seperti *hearing handicap inventory for the elderly* (HHIE) dan *hearing handicap inventory for the elderly –screening version* (HHIE-S) adalah merupakan alat ukur yang sering digunakan oleh banyak *audiologist*.⁸ Kuesioner HHIE-S versi Indonesia telah diuji dan dapat digunakan untuk mengetahui adanya gangguan pendengaran pada lansia.⁹ Kuesioner HHIE-S versi Indonesia tersebut terdiri atas 10 pertanyaan. Responden dapat menjawab pertanyaan tersebut

dengan jawaban “YA”, “KADANG”, atau “TIDAK”. Jika responden menjawab “YA” maka nilainya 4, “KADANG” nilainya 2 dan jika jawabannya “TIDAK” nilainya 0. Angka tersebut akan dijumlahkan dan diinterpretasikan ke dalam beberapa kategori. Interpretasinya adalah dalam bentuk skor yang dijelaskan sebagai berikut:

0-8 poin	= Tidak ada gangguan pendengaran
10-22 poin	= Gangguan ringan
24-40 poin	= Gangguan berat

Berdasarkan pertimbangan peneliti, interpretasi poin kuesioner HHIE-S hanya dibagi menjadi dua kelompok, yaitu tidak ada gangguan pendengaran dengan nilai 0-8 dan ada gangguan pendengaran (baik derajat sedang maupun derajat berat) dengan nilai ≥ 10 .

Pengukuran Kualitas Hidup

Kuesioner *World Health Organization quality of life-bref* (WHOQOL-BREF) yang berisi pertanyaan untuk mengukur kualitas hidup lansia.¹⁰ Kuesioner tersebut berjumlah 26 item yang terdiri atas empat bagian yaitu bagian kesehatan fisik, psikologis, hubungan sosial dan lingkungan. Dimensi Kesehatan fisik merupakan pertanyaan nomor 3, 4, 10, 15, 16, 17, dan 18. Dimensi psikologis direpresentasikan dalam pertanyaan nomor 5, 6, 7, 11, 19, dan 26. Dimensi hubungan sosial ada pada pertanyaan nomor 20, 21, dan 22 serta dimensi lingkungan terdiri atas pertanyaan nomor 8, 9, 12, 13, 14, 23,24, dan 25.¹⁰ Jawaban pada kuesioner ini menggunakan *skala likert* 1 sampai 5. *Skala likert* 1 sangat buruk, skala 2 buruk, skala 3 biasa-biasa saja, skala 4 baik, dan skala 5 sangat baik.¹⁰ Perhitungan skor kualitas hidup dilakukan dengan rumus baku yang telah ditetapkan oleh *World Health*

Organization (WHO). Perhitungan skor dilakukan dengan menggunakan *Ms. Excel* dan nilai setiap domain yang didapat akan di transformasi ke dalam *transform scor* yang telah ditetapkan oleh WHO.¹⁰ Berdasarkan hasil perhitungan skor, WHOQOL-BREF akan membagi kualitas hidup menjadi lima tingkatan atau skor yang dijelaskan sebagai berikut:

- 0 – 20 = kualitas hidup sangat buruk
- 21 – 40 = kualitas hidup buruk
- 41 – 60 = kualitas hidup sedang
- 61 – 80 = kualitas hidup baik
- 81 – 100 = kualitas hidup sangat baik

Berdasarkan hasil pertimbangan peneliti, interpretasi poin kuesioner WHOQOL-

BREF pada penelitian ini hanya dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kualitas hidup baik dengan nilai di atas 60 dan kualitas hidup tidak baik dengan nilai dibawah 60.

Metode pengumpulan data yang dilakukan pada penelitian ini adalah wawancara menggunakan kuesioner. Kuesioner yang telah diisi dilakukan analisis data yang meliputi analisis univariat dan bivariat. Analisis univariat digunakan untuk melihat gambaran distribusi frekuensi setiap variabel penelitian dan analisis bivariat untuk menganalisis hubungan variabel independen (gangguan pendengaran) dengan variabel dependen (kualitas hidup). Analisis bivariat dilakukan dengan menggunakan uji *Fisher exact test* menggunakan *Statistical Program for Social Science* (SPSS) versi 20.0.

Hasil

Analisis univariat meliputi analisis terhadap karakteristik data yang terlihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Data Penelitian

Variabel penelitian	<i>n=48</i>	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	14	29%
Perempuan	34	71%
Rentang usia		
60-74	20	42%
75-89	25	52%
>90	3	6%
Kualitas hidup		
Baik	40	83%
Kurang baik	8	17%
Gangguan pendengaran		
Tidak ada gangguan	25	52%
Ada gangguan	23	48%

Tabel 2. Hubungan Gangguan Pendengaran dengan Kualitas Hidup

Gangguan pendengaran	Kualitas hidup		<i>p</i> *
	Kurang baik	Baik	
Ada gangguan	5 (62.5%)	18 (45.0%)	0.605
Tidak ada gangguan	3 (37.5%)	22 (55.0%)	

*p**: Fisher's exact test

Berdasarkan Tabel 1, dapat diketahui gambaran mengenai jenis kelamin responden, dari 48 responden sebanyak 34 orang (71%) adalah perempuan. Kelompok usia berdasarkan ketentuan umur menurut WHO, 25 orang (52%) berusia 75-89 tahun dan berumur diatas 90 tahun sebanyak 3 orang (6%). Kualitas hidup responden, 8 orang (17%) memiliki kualitas hidup kurang baik. Gangguan pendengaran responden yang dikelompokkan sesuai dengan kriteria HHIE, 23 orang (48%) ada gangguan pendengaran.

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara gangguan pendengaran dan kualitas hidup pada lansia.

Hasil analisis tampak pada Tabel 2, menerangkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna proporsi kualitas hidup kurang baik berdasarkan kualitas pendengaran ($p=0,605$). Nilai *odds ratio* 2,0 (95% *confidence interval* 0,4-9,7).

Diskusi

Pada penelitian ini tidak ditemukan adanya hubungan yang bermakna antara gangguan pendengaran dengan kualitas hidup. *Odds ratio* menunjukkan bahwa responden yang memiliki gangguan pendengaran berisiko dua kali lebih besar untuk memiliki kualitas hidup yang kurang baik, walaupun hubungan tidak bermakna. Pada penelitian ini tidak dilakukan pengelompokan derajat gangguan

pendengaran, sehingga tidak bisa melihat proporsi hubungan masing-masing derajat terhadap kualitas hidup. Pada penelitian lain mencatat gangguan pendengaran dengan derajat berat pada lansia berkorelasi dengan penurunan kualitas hidup.^{6,7} Tidak ditemukan hubungan bermakna pada penelitian ini, yang mungkin terjadi karena kuesioner kualitas hidup WHOQOL-BRIF terbagi menjadi 4 domain yaitu domain kesehatan fisik, psikologi, sosial dan lingkungan. Sangat mungkin terjadi walaupun responden memiliki gangguan pendengaran, akan tetapi menonjol pada domain kualitas hidup lainnya. Perbaikan terhadap kemampuan fisik pada lansia dapat memperbaiki kualitas hidup.¹¹ Hardianti,¹² menyatakan bahwa *sense of humor* memiliki pengaruh positif yang signifikan terhadap kualitas hidup, semakin tinggi *sense of humor* seseorang akan meningkatkan kualitas hidupnya. Mungkin dengan perbaikan terhadap keadaan psikologis, sosial dan lingkungan seperti diperlihatkan pada perawatan lansia di sasan Tresna Werdha Karyabakti Ria Pembangunan Cibubur menyebabkan ketika dilakukan skoring, nilai kualitas hidup responden tersebut tetap diatas 60 (kualitas hidup baik).

Kesimpulan

Terdapat kecenderungan bahwa lansia yang memiliki gangguan pendengaran berisiko lebih besar untuk memiliki kualitas

hidup yang kurang baik. Diperlukan sampel penelitian yang lebih besar dan desain penelitian yang lebih baik untuk meneliti lebih lanjut hubungan antara gangguan pendengaran dan kualitas hidup pada lansia.

Daftar Pustaka

1. Kemenkes RI. Analisis lansia di Indonesia 2017. Diunduh dari URL: <https://www.scribd.com/document/373694443/Analisis-Lansia-Indonesia-2017>. tanggal 10 Januari 2019.
2. Darmojo RB, Mariono, HH. Geriatri. Ilmu kesehatan usia lanjut. Dalam: Mariono HH, Pranaka K, editors. Edisi ke-5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2014:7
3. Sri MA, Ghazy M. Indonesia on the threshold of population aging. Jakarta: United Nation Fund for Population Activities (UNFPA) Indonesia eds., 2014 Juli;1:1-69.
4. Lucente F, Har G. Ilmu THT Esensial. Dalam: Indriyani F, Rachman L Y, (Penyunting) Edisi 5. Jakarta: EGC. 2012 : 582
5. Kemenkes. Riset Kesehatan Dasar 2013.
6. Ciorba A., Bianchini C., elucchi S., Pastore A., The impact of hearing loss on the quality of life of elderly adults. Clin Interv Aging. 2012;7:159-63.
7. Dalton DS, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Wiley TL, Nondahl DM. The impact of hearing loss on quality of life in older adults. Gerontologist. 2003;43(5):661-8
8. Wiley TL, Cruickshanks KJ, Nondahl DM, Tweed TS. Self-Reported hearing handicap and audiometric measure in older adults. J Am Acad Audiol. 2000;11(2):67-75.
9. Astari NLI. 2014. Uji diagnostik HHIE-S versi Indonesia untuk skrining gangguan pendengaran usia lanjut [Thesis]. Denpasar: Universitas Udayana.
10. WHO. WHOQOL-BREF introduction, administration, scoring and generic version of the assessment. Diunduh dari http://www.who.int/mental_health/media/en/76.pdf. 14 Agustus 2018.
11. Bozkurt U, Yilmaz M. The determination of functional independence and quality of life of older adults in nursing home. Internat J Caring Sci. 2016; 9(1):198.
12. Hardianti H. Pengaruh *sense of humor* terhadap kualitas hidup pada lansia pensiunan di kota Malang. 2013:1-5.

Lampiran 1

KUESIONER HHIE-S (Hearing Handicap Inventory for the Elderly-Screening)

Versi Indonesia

Jawablah pertanyaan di bawah ini dengan memberikan tanda centang (√) pada kolom yang telah disediakan.

No.	Pertanyaan	TIDAK	KADANG	YA
1	Apakah masalah pendengaran anda menyebabkan anda merasa malu saat bertemu dengan orang baru?			
2	Apakah masalah pendengaran menyebabkan anda merasa frustrasi bila bercakap-cakap dengan keluarga?			
3	Apakah anda kesulitan mendengar suara bisik-bisik?			
4	Apakah anda merasa cacat karena masalah pendengaran?			
5	Apakah masalah pendengaran menyebabkan anda kesulitan ketika mengunjungi teman, kerabat atau tetangga?			
6	Apakah masalah pendengaran menyebabkan anda lebih jarang menghadiri upacara keagamaan dari yang anda inginkan?			
7	Apakah masalah pendengaran membuat anda berdebat dengan anggota keluarga?			
8	Apakah masalah pendengaran menyebabkan anda merasa kesulitan saat mendengarkan TV atau radio?			
9	Apakah gangguan pendengaran anda menghambat kehidupan pribadi atau sosial?			
10	Apakah masalah pendengaran menyebabkan anda kesulitan saat berada di restoran dengan kerabat atau teman?			
	TOTAL			

Lampiran 2

Kuesioner Kualitas Hidup

WHOQOL-BREF Quality Of Life

Versi indonesia

Pertanyaan berikut ini menyangkut perasaan anda terhadap kualitas hidup, kesehatan dan hal-hal lain dalam hidup anda. Saya akan membacakan setiap pertanyaan kepada anda, bersamaan dengan pilihan jawaban. Pilihlah jawaban yang menurut anda paling sesuai.

Jika anda tidak yakin tentang jawaban yang akan anda berikan terhadap pertanyaan yang diberikan, pikiran pertama yang muncul pada benak anda seringkali merupakan jawaban yang terbaik. Saya akan bertanya apa yang anda pikirkan tentang kehidupan anda pada empat minggu terakhir

No.	Pertanyaan	Sangat Buruk	Buruk	Biasa Saja	Baik	Sangat Baik
1	Bagaimana menurut anda kualitas hidup anda?					
2	Seberapa puas anda terhadap kesehatan anda?					
3	Seberapa jauh rasa sakit fisik anda mencegah anda dalam beraktivitas sesuai kebutuhan anda?					
4	Seberapa sering anda membutuhkan terapi medis untuk dapat berfungsi dalam kehidupan sehari-hari anda?					
5	Seberapa jauh anda menikmati hidup anda?					
6	Seberapa jauh anda merasa hidup anda berarti?					
7	Seberapa jauh anda mampu berkonsentrasi?					
8	Secara umum, seberapa anda merasakan aman dalam kehidupan anda sehari-hari?					
9	Seberapa sehat lingkungan dimana anda tinggal (berkaitan dengan sarana dan prasarana)?					
10	Apakah anda memiliki vitalitas (daya hidup) yang cukup untuk beraktivitas sehari-hari?					
11	Apakah anda dapat menerima penampilan tubuh anda?					

12	Apakah anda memiliki cukup uang untuk memenuhi kebutuhan anda?					
13	Seberapa jauh ketersediaan informasi bagi kehidupan anda dari hari ke hari?					
14	Seberapa sering anda memiliki kesempatan untuk bersenang-senang/ rekreasi?					
15	Seberapa baik kemampuan anda dalam bergaul?					
16	Seberapa puaskah anda dengan tidur anda?					
17	Seberapa puaskah anda dengan kemampuan anda untuk menampilkan aktivitas kehidupan sehari-hari anda?					
18	Seberapa jauh anda menikmati hidup anda?					
19	Seberapa puaskah anda terhadap diri anda?					
20	Seberapa puaskah anda dengan hubungan personal/sosial anda?					
21	Seberapa puaskah anda dengan hubungan seksual anda?					
22	Seberapa puaskah anda dengan dukungan yang anda peroleh dari teman anda?					
23	Seberapa puaskah anda dengan kondisi tempat tinggal anda saat ini?					
24	Seberapa puaskah anda dengan akses anda pada layanan kesehatan?					
25	Seberapa puaskah anda dengan transportasi yang harus anda jalani?					
26	Seberapa sering anda memiliki perasaan negatif seperti 'feeling blue', kesepian, putus asa, cemas dan depresi?					

Pembentukan *Germ Tube Candida albicans* dan *Candida tropicalis* pada Media Putih Telur

Mulyati,^{1*}Syarifah E. Jannah,² Retno Wahyuningsih^{1,3}

¹Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

²Poltekes Jakarta IV Kemenkes

³Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

Abstrak

Spesimen penelitian adalah 340 isolat *Candida* yang diisolasi dari biakan bahan klinik penderita kandidosis (darah, sputum, tinja, urin, kerokan kulit, sekret vagina, usap mulut dan fistula). Isolat *Candida* dimurnikan dan diidentifikasi dengan metode fermentasi karbohidrat (gold standar) dan didapatkan Spesies *Candida* yang akan diuji terdiri dari 58 isolat *C. albicans*, 90 isolat *C. tropicalis* dan 192 isolat *Candida* lainnya. Selanjutnya dilakukan uji pembentukan *germ tube* pada media cair yang mengandung protein yaitu putih telur ayam buras. Pada setiap tabung perbenihan dimasukkan ± 1 ml putih telur dan dimasukkan inokulum dengan konsentrasi $\pm 10^5$ - 10^6 sel/ml, kemudian sedikit dikocok agar tercampur. Tabung biakan ditutup dengan kapas dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 2 jam. Hasil dinyatakan positif bila terbentuk kecambah (*germ tube*). Hasil uji pembentukan *germ tube* menunjukkan seluruh spesies yang diidentifikasi sebagai *C. albicans* (n=58) yang membentuk *germ tube* hanya 2 (3,4%) isolat tidak membentuk *germ tube*. Sebaliknya, pada *C. tropicalis* (n=90) hanya ditemukan 4 isolat (4,4%) yang membentuk *germ tube* dan secara morfologis tidak berbeda dengan *germ tube* yang dibentuk oleh *C. albicans* tetapi jumlahnya sedikit.

Kata kunci: *C.albicans*, *C.tropicalis*, uji *Germ tube*, putih telur

The Formation of Germ Tube *Candida albicans* and *Candida tropicalis* Using White Egg as Medium

Abstract

As of 340 *Candida* isolates were isolated from the culture material of patients with candidosis (blood, sputum, feces, urine, skin scrapings, vaginal secretions, mouth swabs and fistulas). *Candida* isolates were purified and identified by carbohydrate fermentation method (gold standard). The *Candida* species to be tested consisted of 58 *C. albicans* isolates, 90 *C. tropicalis* isolates and 192 other *Candida* isolates. Subsequently, the germ tube formation test was carried out on liquid media containing protein, such as chicken egg white. In each seedling tube, ± 1 ml of egg white was inserted and an inoculum was inserted with a concentration of $\pm 10^5$ - 10^6 cells / ml, then shaken slightly to mix. The culture was covered with cotton and incubated at 37°C for 2 hours. The results were positive if germ tube was formed. The results of germ tube formation test showed that of 58 species identified as *C. albicans*, only 2 (3.4%) isolates did not form germ tubes. In contrast, of 90 *C. tropicalis* isolates, only 4 (4.4%) formed the germ tube and morphologically did not differ from the germ tube formed by *C. albicans* but the amount was small.

KeyWord: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *germ tube*, *egg white*

*M: Penulis Koresponden; E-mail: dramulyati59@gmail.com

Pendahuluan

Candida adalah jamur golongan khamir yang terdiri atas banyak spesies dan beberapa spesies yang sering dijumpai pada bahan klinik yaitu *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida kefyr*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitanae*, *Candida dubliniensis* dll. *Candida* diketahui dapat hidup sebagai komensal dalam tubuh manusia namun dapat berubah menjadi patogen pada keadaan yang menguntungkan, misalnya pada penderita dengan faktor risiko. Diantara semua spesies di atas yang paling sering menimbulkan penyakit pada manusia baik infeksi superfisial maupun sistemik adalah *Candida albicans* yakni sekitar 70-80%, kemudian diikuti oleh *C. tropicalis* sekitar 30-40%.¹⁻⁴ Selain *C. albicans*, *C. dubliniensis* juga sering ditemukan sebagai penyebab kandidosis orofaring (KOF) pada penderita HIV/AIDS.⁵ Akhir-akhir ini terjadi peningkatan tajam morbiditas yang disebabkan *Candida*, hal itu terjadi karena bertambahnya jumlah pasien imunokompromis karena berbagai sebab.

Identifikasi spesies *Candida* penting dilakukan karena selain digunakan untuk menegakkan diagnosis juga dapat dipakai sebagai acuan dalam menentukan jenis antifungal yang akan dipakai, dan memprediksi sensitifitas jamur terhadap obat antifungal. Untuk mengisolasi *Candida* dari bahan klinik biasanya spesimen ditanam pada medium agar sabouraud dekstrosa (ASD). Pada medium tersebut semua spesies *Candida* akan tumbuh sebagai koloni ragi atau koloni seperti ragi yang tidak dapat dibedakan satu sama lainnya baik secara makroskopis maupun mikroskopis. Untuk membedakan spesies diperlukan beberapa uji identifikasi berdasarkan fisiologi jamur seperti uji fermentasi, uji asimilasi dan secara morfologi (*slide culture*, uji *germ tube*, biakan dalam media kromogenik)

yang selama ini dikenal sebagai identifikasi cara konvensional. Identifikasi secara konvensional memakan waktu cukup lama, dapat mencapai 2–21 hari sehingga diagnosis dini sukar untuk ditegakkan, kecuali uji *germ tube* hanya membutuhkan waktu 2-3 jam.^{5,6}

Dengan metode uji *germ tube* dapat dibedakan *C. albicans*, dengan *Candida non C. albicans*.^{7,8} Uji *germ tube* biasanya dilakukan menggunakan medium yang mengandung faktor protein seperti serum, dan plasma. Putih telur merupakan medium murah dan mudah didapat dan yang terpenting mengandung cukup protein untuk pertumbuhan organisme seperti *Candida*. Dalam penelitian akan dilakukan uji pertumbuhan *germ tube* dengan media putih telur. Tujuan dari penelitian ini adalah melakukan uji *germ tube* memakai media putih telur.

Bahan dan Cara

Spesimen penelitian adalah 340 isolat *Candida* yang diisolasi dari bahan klinik yang berasal dari penderita kandidosis. Bahan klinik yang digunakan berupa darah, sputum, tinja, urin, kerokan kulit, sekret vagina, usap mulut dan fistula. Semua bahan klinik dibiak terlebih dahulu pada media agar ASD yang mengandung kloramfenikol 0,5 mg/ml (ASD+) dan tanpa kloramfenikol ASD (-). Selanjutnya koloni *Candida* yang tumbuh dimurnikan sehingga didapat isolat tunggal.

Pemurnian Isolat *Candida* spp.

Koloni yang tumbuh pada ASD (+) dan ASD (-) dari biakan bahan klinik umumnya tumbuh bercampur atau berdekatan satu sama lain. Untuk mendapatkan koloni tunggal maka dipilih koloni yang letaknya terpisah dari koloni lainnya. Koloni tersebut diambil sedikit dengan sengkeli dan ditanam di permukaan medium ASD (+) dalam cawan

petri (SDA *plate*) atau dalam tabung reaksi (SDA *slant*). Bila tidak didapatkan koloni yang terpisah maka koloni diambil sedikit dan diencerkan dengan 1 ml akuades steril, kemudian 0,5 ml suspensi *Candida* diencerkan kembali dengan akuades steril sampai didapatkan konsentrasi 10^5 sel/ml. Dengan ose suspensi tersebut diambil dan digoreskan pada ASD (+) dalam cawan petri. Biakan disimpan pada suhu kamar (25-30°C) selama 2-3 hari. Dari setiap cawan petri diambil empat koloni dari empat tempat yang berbeda. Semua isolat yang digunakan telah diidentifikasi dengan metode asimilasi-fermentasi sampai ke tingkat spesies.

Identifikasi Morfologis dengan Uji *Germ Tube*

Uji pembentukan *germ tube* dilakukan pada media cair putih telur terhadap 340 isolat yang sebelumnya telah diidentifikasi dengan uji fermentasi karbohidrat (baku emas) dan didapatkan 58 isolat *C. albicans*, 90 isolat *C. tropicalis* dan 192 isolat *Candida* lainnya. Terhadap isolat tersebut dilakukan uji pembentukan *germ tube* dengan menggunakan putih telur sebagai media.

Koloni *Candida* yang diteliti dengan konsentrasi inokulum $\pm 10^5$ - 10^6 sel/ml dimasukkan ke dalam tabung yang berisi 1 ml putih telur yang masih hangat. Suspensi

tersebut dikocok perlahan agar koloni *Candida* tercampur. Tabung biakan ditutup dengan kapas lemak dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 2-3 jam.⁹⁻¹¹ Setelah inkubasi suspensi putih telur yang mengandung *Candida* tersebut diambil dengan ose bulat atau pipet pasteur dan diletakkan di atas kaca objek kemudian ditutup dengan kaca tutup. Sediaan mula-mula diperiksa di bawah mikroskop dengan pembesaran 100× dan selanjutnya dengan pembesaran 400×. Hasil dinyatakan positif bila ditemukan pertumbuhan hifa seperti kecambah yang berbentuk raket.

Hasil

Pemeriksaan suspensi *Candida* – putih telur memperlihatkan kemampuan *Candida* untuk membentuk *germ tube* dalam waktu 2-3 jam pada suhu 37°C (Gambar.1).



Gambar1. Pembentukan *germ tube* oleh *Candida albicans*

Pada Tabel 1, diperlihatkan hasil uji *pembentukan germ tube* oleh berbagai spesies *Candida* pada medium putih telur.

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan *Germ Tube* pada 340 Isolat *Candida* Spp.

Hasil	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>Candida</i> lain	Jumlah
Positif	56 (96,6%)	4(4,4%)	0 (0%)	60(17,6%)
Negatif	2 (3,4%)	86(95,6%)	192(100%)	280(82,4%)
Jumlah	58	90	192	340

Keterangan: GT,Germ Tube

Pada uji pembentukan *germ tube* 56 (96,6%) dari 58 isolat *C. albicans* membentuk *germ tube* hanya dua isolat tidak membentuk *germ tube*. Isolat *C. tropicalis* (n=90) ditemukan ada empat isolat (4,4%) dapat membentuk *germ tube* yang secara morfologis tidak berbeda dengan *germ tube* yang dibentuk oleh *C. albicans* tetapi jumlah *germ tube* yang terbentuk hanya sedikit. Pada *Candida non-Candida albicans* lainnya (n=192) sama sekali tidak terjadi pembentukan *germ tube*.

Diskusi

Uji pembentukan *germ tube* dilakukan pada medium yang mengandung protein. Transisi dari bentuk blastospora menjadi hifa dimulai dengan pembentukan *germ tube* (hifa yang keluar dari sisi sel ragi memanjang seperti tabung) yang akan menjadi miselium. Bentuk *germ tube* berhubungan dengan virulensi *Candida* dan meningkatkan kemampuan *Candida* untuk melekat dan menginvasi epitel mukosa dan kulit. Kemampuan membentuk *germ tube* terutama ditemukan pada *C. albicans*, sehingga uji *germ tube* digunakan sebagai pembeda antara *C. albicans* dan *C. non C. albicans*. Menurut Kim, *et al.*⁶ pembentukan *germ tube* sangat dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu (1) perbenihan yang tepat, (2) adanya *inducer*, misalnya serum, atau bahan kimia yang memiliki sifat biokimia sama dengan serum, (3) temperatur yang tepat (>33°C, optimum pada 37°C), (4) pH mendekati netral.

Hasil positif palsu dapat terjadi bila waktu inkubasi terlalu lama (> 3 jam) atau terjadi negatif palsu bila inokulum yang dimasukkan kedalam serum/putih telur terlalu banyak. Konsentrasi optimal inokulum sebaiknya sebesar 10⁶ sel/ml. Selain itu, isolat *Candida* yang diinkubasikan harus berumur 48-72 jam agar pembentukan *germ tube* optimal. Isolat *Candida* yang berumur tua biasanya

sudah membentuk hifa semu yang kadang memiliki gambaran mirip dengan *germ tube*. Kesalahan bisa terjadi, karena ada struktur yang mirip *germ tube* yang sesungguhnya adalah proses perkembangan blastospora yang memanjang membentuk hifa semu. *Germ tube* dinyatakan positif bila terdapat celah yang menghubungkan antara sel induk (sel ragi) dengan hifa yang terbentuk di permukaan sel induk tersebut dan dikenal sebagai kecambah. Apabila tidak terdapat celah (konstriksi di bagian basal sel) maka hasil dinyatakan negatif karena *germ tube* yang terbentuk sebenarnya adalah hifa semu yang dibentuk dari perpanjangan blastospora. Hal ini sering terjadi pada koloni tua (> 3 hari). Oleh karena itu setiap melakukan uji *germ tube* isolat harus diremajakan dengan menanam ulang pada media ASD yang baru.⁷

Pada penelitian ini, empat (4,4%) dari 90 isolat *C. tropicalis* membentuk *germ tube* dalam jumlah sedikit. Martin,¹² melakukan uji pembentukan *germ tube* menggunakan serum pada 26 isolat *C. tropicalis* dari bahan klinik rongga mulut orang sehat dan penderita stomatitis. Hasil pengujian isolat primer menunjukkan seluruh isolat yang diuji positif membentuk *germ tube*, tetapi setelah dilakukan sub-kultur beberapa kali ternyata *C. tropicalis* kehilangan kemampuan untuk membentuk *germ tube* dan hasil uji dari seluruh isolat *C. tropicalis* dinyatakan negatif. Kemampuan *C. tropicalis* dalam membentuk *germ tube* rendah, mungkin berkaitan dengan sifat sporulasinya, yakni kemampuan *C. tropicalis* untuk membentuk klamidospora terminal. Berbeda dengan *C. albicans* pembentukan klamidospora terminal pada *C. tropicalis* sangat sedikit, biasanya hanya ada satu klamidospora pada ujung hifa semu bahkan seringkali tidak terbentuk klamidospora. Bila dilihat secara morfologi pada biakan tipis agar tajin/jagung-Tween 80, *C. albicans* membentuk klamidospora terminal dan lateral dalam jumlah berlimpah.¹⁰ Klamidospora terminal

dan klamidospora lateral merupakan ciri khas jamur *C. albicans* dan *C. dubliniensis* pada biakan tipis agar tajin-Tween 80. Klamidospora terbentuk bila kondisi media sangat miskin karena spora tersebut berguna untuk bertahan hidup. Pada *C. tropicalis* pembentukan klamidospora bukan menjadi ciri utamanya. Tampaknya terdapat korelasi antara pembentukan *germ tube* pada media cair yang mengandung faktor protein. Dengan pembentukan klamidospora *C. albicans* dapat membentuk *germ tube* dalam jumlah yang banyak sedangkan *C. tropicalis* membentuk *germ tube* dalam jumlah sedikit (1-2 dalam lapangan pandang). Kemampuan *C. tropicalis* dalam membentuk *germ tube* sama seperti pada *C. albicans* dan morfologinya pun sama seperti *germ tube C. albicans* bahkan tidak dapat dibedakan. Perbedaannya terletak pada jumlah *germ tube* yang terbentuk. *Candida albicans* dapat membentuk *germ tube* banyak bahkan berlimpah, sedangkan *C. tropicalis* hanya dalam jumlah sedikit bahkan seringkali negatif. Kemiripan genetik antara *C. tropicalis* dengan *C. albicans* lebih besar dibandingkan dengan spesies *Candida* lainnya.¹² Apakah hal tersebut juga berhubungan dengan kemampuan *C. tropicalis* dalam membentuk *germ tube* dan klamidospora terminalis, belum jelas diketahui.

Kesimpulan

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa *C. albicans* dan *C. tropicalis* keduanya dapat membentuk *germ tube*, sedangkan spesies *Candida* lainnya tidak membentuk *germ tube*. Uji pembentukan *germ tube* tidak bisa lagi dipakai untuk membedakan *C. albicans* dari *Candida*-non *C. albicans*.

Daftar Pustaka

1. Odds F.C. *Candida and candidosis*. Edisi ke-2, London; Bailliere Tindall, 1988.
2. Mulyati R, Wahyuningsih R, Widiastuti S, Syarifuddin PK. Isolasi spesies *Candida* dari tinja penderita HIV/AIDS. *Makara Kesehatan*. 2002; 6(2): 50-5.
3. Wahyuningsih R, Freisleben HJ, Sonntag HG, Schnitzler P. Simple and rapid detection of *C. albicans* DNA in serum by PCR for diagnosis of invasive candidiasis. *J Clin Microbiol*. 2000; 3016-21.
4. Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD. *Clinical Mycology*. Oxford University Press America. 2003
5. Kirkpatrick WR, Revankar SG, McAtee RK, Lopez-Ribot JL, Fothergill AW, McCarthy DI, et al. Detection of *Candida dubliniensis* in oropharyngeal samples from human immunodeficiency virus-infected patient in North America by primary CHROMagar *Candida* screening and susceptibility testing of isolates. *J Clin Microbiol*. 1998; 36:3007-12.
6. Kim D, Shin WS, Lee KH, Kim K, Park JY, Koh CM. Rapid differentiation of *Candida albicans* from other *Candida* species using its unique *germ tube* formation at 39°C. *Yeast* 2002; 19:957-62.
7. Mettei AS, Alves SH, Severo CB, Guanzzelli LS, Oliveira FM and Severo LC. Use of Mueller-Hinton broth and agar in the *germ tube* test. *Rev Ins Med Trop Sao Paulo* 2014; 56:483-5.
8. Larone DH. *Medically important fungi a guide to identification*. 2nd Eds. Elsevier Science Publisher, Amsterdam. 1987
9. Jan A, Bashir G, Qadir R, Fomda BA, Safir, Hakak AY. Modified *germ tube* test: A rapid test for differentiation of *Candida albicans* from *C. dubliniensis*. *Internat J Contemporary Med Res*. 2018; (3): C15-17.
10. Haley LD, Callaway CS. *Laboratory methods in medical mycology*. US Department of Health Education and Welfare, Atlanta. 1978.
11. Lodder J. *The Yeast a Taxonomy Study*. North Holland Publishing Company, Second Revised and Enlarged Edition. 1970.
12. Martin MV. *Germ tube* formation by oral strains of *Candida tropicalis*, *J Med Microbiol*. 1979;12:187-93.

**Aktivitas Antioksidan dan Toksisitas Ekstrak Kembang Kol
(*Brassica oleracea* var. *Botrytis*)**

Fri Rahmawati,^{1*} Antonio A. I. Tjiarwana,² Maria Bintang^{1,3}

¹Departemen Biokimia Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

²Program Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

³Departemen Biokimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Institut Pertanian Bogor

Abstrak

Antioksidan merupakan senyawa yang mampu menghambat reaksi radikal bebas di dalam tubuh. Penelitian yang dilakukan bertujuan untuk menentukan aktivitas antioksidan dengan metode DPPH (2,2-diphenyl-1-pikril hidrazil) dan uji toksisitas dengan metode BSLT (*Brine Shrimp Lethality Test*) terhadap ekstrak kembang kol (*Brassica oleracea* var. *Botrytis*). Ekstrak kembang kol dibuat dengan metode maserasi menggunakan etanol 70% sebagai pelarut. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai IC_{50} ekstrak etanol kembang kol sebesar 292.26 ppm dan nilai LC_{50} sebesar 677.95 ppm.

Kata Kunci: kembang kol, Antioksidan, toksisitas

**Antioxidant Activity and Toxicity of Cauliflower
(*Brassica oleracea* var. *Botrytis*) Extract**

Abstract

Antioxidants are compounds that can inhibit the reaction of free radicals in the human body. This study aims to determine the antioxidant activity with DPPH (2,2-diphenyl-1-pikril hidrazil) method and toxicity test by the BSLT (*Brine Shrimp Lethality Test*) method of cauliflower extract (*Brassica oleracea* var. *Botrytis*). Cauliflower extract was made using maceration extraction method with 70% ethanol as solvent. The results showed that the IC_{50} and value of cauliflower ethanol extract was 292.26 ppm and LC_{50} 677.95 ppm.

Keywords: cauliflower, Antioxidant, toxicity

*FR: Penulis Koresponden; E-mail: fri_rahmawati@yahoo.co.id

Pendahuluan

Radikal bebas merupakan senyawa atau molekul yang mempunyai satu atau lebih elektron tidak berpasangan di orbital terluar. Elektron yang tidak mempunyai pasangan dapat menyebabkan senyawa tersebut bersifat sangat reaktif dalam mencari pasangan dengan cara menyerang dan mengikat elektron dari senyawa lain yang berada di dekatnya seperti protein, lipid, atau DNA.¹ Senyawa atau molekul yang mampu mencegah atau menghambat suatu reaksi oksidasi akibat radikal bebas disebut antioksidasi. Oksidasi merupakan proses reaksi kimia yang memindahkan elektron dari suatu senyawa ke oksidator. Reaksi oksidasi dapat menghasilkan radikal bebas yang dapat menyebabkan reaksi berantai sehingga terjadi kerusakan sel.² Oleh karena itu berbagai upaya dilakukan dalam menghambat reaksi oksidasi di dalam tubuh, salah satunya adalah dengan mengkonsumsi makanan yang mampu mencegah oksidasi di dalam tubuh seperti sayur-sayuran.³ Konsumsi banyak sayuran misalnya kembang kol dipercaya mampu mencegah terjadinya oksidasi.

Kembang kol (*Brassica oleracea* var. *Botrytis* L) merupakan salah satu jenis sayuran yang banyak disukai masyarakat, antara lain karena mudah diolah dan memiliki kandungan gizi yang baik untuk tubuh. Kembang kol (Gambar 1) memiliki banyak manfaat bagi kesehatan, misalnya mengatasi gangguan pencernaan, diabetes, radang usus, obesitas dan hipertensi. Hal tersebut tidak terlepas dari kandungan zat gizi yang terdapat di dalam kembang kol, karena kembang kol kaya berbagai vitamin, misalnya vitamin C, vitamin B dan vitamin E. Selain mengandung vitamin, kembang kol juga mengandung protein, kolesterol yang tidak berbahaya dan berbagai mineral (kalium, magnesium dan fosfor).⁴ Karena nilai gizi yang tinggi dan banyaknya manfaat

kembang kol maka selain sebagai bahan pangan kembang kol juga memiliki potensi untuk dikembangkan ke arah fitofarmaka. Berdasarkan alasan tersebut maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi antioksidan dan potensi toksik kembang kol.



Gambar 1. Kembang kol (*Brassica oleracea* var. *Botrytis*)
Sumber: <https://www.nurserypioneer.com/wp.content/uploads/2018/08/s3803.jpg>

Bahan dan Cara

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental di laboratorium, menggunakan sampel kembang kol (*Brassica oleracea* var. *Botrytis*) yang diperoleh dari pasar Kramat Jati Jakarta-Timur. Penelitian dilakukan dalam beberapa langkah yaitu persiapan dan ekstraksi sampel, uji antioksidan, dan uji toksisitas. Uji antioksidan menggunakan metode *1,1-difenil-2-pikrilhidrazi* (DPPH) dan uji toksisitas menggunakan metode *brine shrimp lethality test* (BSLT).⁵

Persiapan dan Ekstraksi Sampel.

Kembang kol yang dipilih adalah kembang kol yang sehat dan tidak terserang hama atau penyakit. Kembang kol dibersihkan dari kotoran yang melekat menggunakan air mengalir, lalu dikeringkan dengan cara diangin-anginkan. Kembang kol kemudian dipotong-potong kecil dan dikeringkan menggunakan oven listrik pada

suhu 50°C selama 4 hari, sehingga diperoleh kembang kol kering (simplisia). Simplisia dihaluskan menggunakan *blender* untuk memperoleh bubuk halus kembang kol yang dapat digunakan untuk membuat ekstrak. Metode ekstraksi yang digunakan adalah metode maserasi. Sebanyak 200 gram bubuk simplisia kembang kol dimasukkan ke dalam tabung Erlenmeyer, lalu ditambahkan sebanyak 800 mL etanol 70%. Campuran diaduk secara berkala dan disimpan selama 24 jam dalam keadaan tertutup di lemari pendingin, lalu supernatan disaring dan filtrat tersebut disimpan. Endapan dimaserasi kembali dengan pelarut yang baru, maserasi dilakukan sebanyak 3 kali sehingga diperoleh filtrat etanol kembang kol berwarna lebih terang dari sebelumnya. Hasil penyaringan (filtrat) dipekatkan menggunakan *vacuum rotary evaporator* hingga didapatkan ekstrak etanol kembang kol dalam bentuk padat yang dapat digunakan untuk uji toksisitas dan antioksidan. Pada uji antioksidan digunakan larutan stok ekstrak dengan konsentrasi 10 000 ppm yang dibuat dengan cara melarutkan 10 g ekstrak dalam 1 L akuades, sedangkan untuk uji toksisitas digunakan larutan stok dengan konsentrasi 2000 ppm yang diperoleh dengan cara melarutkan 2 g ekstrak dalam 1 L akuades.

Uji Antioksidan dengan Metode DPPH.

Sebanyak 100 μL ekstrak kembang kol dengan berbagai konsentrasi (31. 25 ppm, 62.5 ppm, 125 ppm, 250 ppm, 500 ppm, 1000 ppm 2000 ppm) yang diencerkan dari larutan stok ekstrak 10.000 ppm dimasukkan ke dalam masing-masing *mikroplate*, lalu ke dalam masing-masing ekstrak ditambahkan 100 μL larutan DPPH 125 μM . Homogenisasi dilakukan menggunakan pipet lalu diinkubasi dalam ruangan gelap pada suhu 37°C selama 30 menit. Serapan ekstrak dan kontrol diukur menggunakan

microplate reader pada panjang gelombang 517 nm. Kontrol negatif digunakan etanol dan kontrol positif digunakan vitamin C dengan perlakuan yang sama seperti ekstrak. Nilai IC_{50} diperoleh dengan menghitung nilai % inhibisi menggunakan rumus sebagai berikut :

$$\% \text{ Inhibisi DPPH} = \frac{A_{\text{DPPH}} - A_{\text{Sampel}}}{A_{\text{DPPH}}}$$

Keterangan :

A_{DPPH} : Serapan DPPH

A_{sampel} : Serapan sampel

Uji Toksisitas dengan Metode BSLT.⁵

Sebanyak 10 ekor larva udang dan 1 mL air laut dimasukan ke dalam vial. Kemudian ke dalam masing-masing vial ditambahkan sebanyak 1000 μL , 500 μL , 100 μL , dan 10 μL larutan sampel dan cukupkan dengan air laut sampai 2 mL sehingga larutan dalam masing-masing vial memiliki konsentrasi sebesar 1000 ppm, 500 ppm, 100 ppm, dan 10 ppm. Setiap konsentrasi dilakukan pengulangan sebanyak 3 kali, sedangkan kontrol dibuat dengan memasukan 10 ekor larva udang dan 2 mL air laut ke dalam vial tanpa penambahan larutan uji. Pengamatan di lakukan setiap 24 jam dengan menghitung jumlah larva udang yang masih hidup dan yang sudah mati. Nilai LC_{50} ditentukan dengan analisis probit pada taraf kepercayaan 95%.

Analisis Data

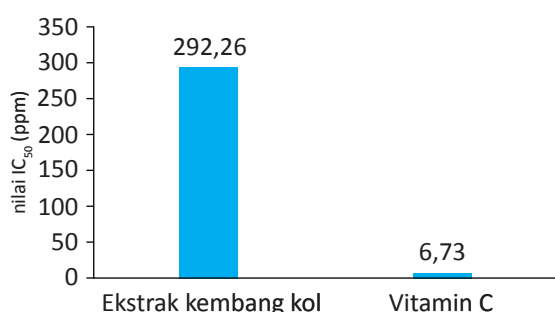
Aktivitas antioksidan dinyatakan sebagai persen inhibisi dapat digunakan untuk menentukan nilai IC_{50} . Konsentrasi sampel dan persen inhibisi diplot masing-masing pada sumbu x dan y menggunakan persamaan regresi linear. Persamaan tersebut digunakan untuk menentukan nilai IC_{50} dari sampel, dinyatakan dengan nilai y sebesar 50 dan nilai x yang diperoleh sebagai nilai IC_{50} ekstrak kembang kol.

Pada uji toksisitas pengaruh berbagai konsentrasi ekstrak terhadap kematian larva udang dianalisis menggunakan metode analisis probit untuk menentukan nilai LC_{50} dari ekstrak kembang kol. Nilai LC_{50} diperoleh dari analisis regresi linear antara log konsentrasi (x) dan nilai probit larva udang (y) sehingga diperoleh persamaan garis linear. Berdasarkan persamaan yang diperoleh, bila nilai y sebesar 50 maka nilai antilog x merupakan nilai LC_{50} ekstrak kembang kol.

Hasil

Uji Antioksidan

Uji antioksidan yang dilakukan bertujuan untuk mengetahui besarnya aktivitas antioksidan ekstrak kembang kol. Aktivitas antioksidan ekstrak kembang kol dan vitamin C sebagai standar dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Perbandingan nilai IC_{50} ekstrak kembang kol dan vitamin C

Uji Toksisitas

Uji toksisitas atau sitotoksik dengan metode BSLT merupakan salah satu metode pengujian dengan menggunakan hewan coba berupa larva udang *Artemia salina*, Leach. Parameter yang diukur pada uji toksisitas adalah nilai LC_{50} , yaitu konsentrasi yang dapat membunuh 50% populasi hewan coba.⁶ Penentuan nilai LC_{50} menggunakan analisis probit yang menghubungkan antara konsentrasi sampel yang dengan probit kematian larva udang. Nilai LC_{50} diperoleh berdasarkan analisis regresi linear antara log konsentrasi dan nilai probit larva udang. Hasil penentuan nilai LC_{50} pada berbagai konsentrasi ekstrak kembang kol terhadap nilai probit larva udang *A. salina* Leach dapat dilihat pada Tabel 1.

Diskusi

Berdasarkan Gambar 2 diketahui bahwa ekstrak kembang kol memiliki aktivitas antioksidan. Aktivitas antioksidan ekstrak kembang kol yang diteliti tergolong sangat lemah, karena memiliki nilai $IC_{50} > 200$ ppm. Menurut Mardawati *et. al.*,⁷ suatu senyawa dikatakan sebagai antioksidan sangat kuat jika memiliki IC_{50} kurang dari 50 $\mu\text{g/mL}$ (setara dengan 50 ppm), kuat untuk nilai IC_{50} bernilai 50-100 $\mu\text{g/mL}$, sedang jika nilai IC_{50} bernilai 101-150 $\mu\text{g/mL}$, dan lemah jika nilai IC_{50} sebesar 151-200 $\mu\text{g/mL}$. Aktivitas antioksidan ekstrak kembang

Tabel 1. Penetapan Nilai LC_{50} Ekstrak Kembang Kol pada Berbagai Konsentrasi terhadap Persen Kematian (%) Larva Udang *A. salina* Leach.

Konsentrasi (ppm)	Log Konsentrasi (X)	% Kematian	Nilai Probit (Y)	Persamaan Garis	Nilai LC_{50} (ppm)
10	1,00	10,000	3,72	Y = 0,951X + 2,310	672,98
100	2,000	3,333	3,16		
500	2,698	53,333	5,08		
1000	3,000	66,666	5,42		

kol yang diperoleh dari penelitian sebesar 292,26 ppm (setara dengan 292,26 mg/L) lebih kecil dibandingkan dengan beberapa jenis sayuran lainnya seperti bunga brokoli yang memiliki nilai IC_{50} sebesar 123,70 ppm (123,70 mg/L).⁸ Kerusakan antioksidan di dalam suatu ekstrak dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti waktu kontak zat aktif dalam suatu ekstrak dengan pelarut yang digunakan, peningkatan suhu dan pemanasan yang terlalu lama.⁹

Berdasarkan nilai LC_{50} yang diperoleh dari Tabel 1, diketahui bahwa ekstrak kembang kol bersifat toksik terhadap larva udang, karena memiliki nilai LC_{50} kurang dari 1000 ppm. Menurut Mayer *et al*⁵ (1982), bahwa tingkat toksisitas suatu ekstrak tanaman adalah sebagai berikut : $LC_{50} \leq 30$ mg/L dikatakan bersifat sangat toksik, $LC_{50} \leq 1.000$ mg/L bersifat toksik, dan bersifat tidak toksik bila nilai $LC_{50} > 1.000$ mg/L (1 ppm = 1 mg/L). Sedangkan menurut Doyle (2000) suatu ekstrak dikatakan aktif jika memiliki nilai LC_{50} kurang dari 1000 ppm.¹⁰ Walaupun ekstrak kembang kol bersifat toksik terhadap larva udang namun berpotensi untuk dikembangkan dalam bidang biofitofarmaka.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa ekstrak kembang kol kurang berpotensi sebagai antioksidan dan tidak bersifat toksik.

Daftar Pustaka

1. Winarsi, H. Antioksidan alami dan radikal bebas. Yogyakarta: Penerbit Kanisius, 2007. hal. 15.
2. Miksusanti, Elfita, Hotdelina S. Aktivitas antioksidan dan sifat kestabilan warna campuran ekstrak etil asetat kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) dan kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.). J Pen Sains; 2012; 15 (2): 1-2.
3. Sayuti K, Yenrina R. Antioksidan alami dan sintetik. Padang : Andalas University Press. 2015.
4. Rukmana R. Budidaya kubis bunga. Yogyakarta: Kanisius.1994.
5. Meyer BN, *et. al.*. Brine shrimp: A convenient general bioassay for active plant constituents. J Med Plant Res : Planta Medica, 1982; 45: 31-34.
6. Bintang M. Biokimia : Teknik penelitian. Edisi ke 2. Jakarta: Erlangga, 2018.
7. Mardawati ECS, Achyar M, Herlina. Kajian aktivitas antioksidan ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) dalam rangka pemanfaatan limbah kulit manggis Di Kec. Puspahiang Kab. Tasikmalaya. Fakultas Teknologi Industri Pertanian Universitas Padjajaran. Bandung. 2008.
8. Sami FJ, Rahimah S. Uji aktivitas antioksidan ekstrak metanol bunga brokoli (*Brassica oleracea* l. var. *italica*) dengan metode DPPH (2,2 diphenyl-1-picrylhydrazyl) dan metode ABTS (2,2 azinobis (3-etilbenzotiazolin)-6-asam sulfonat). J Fit farm Ind. 2013; 2(2): 107-10.
9. Tristantini D, Ismawati A, Pradana BT, Jonathan JB. Pengujian antioksidan menggunakan metode DPPH pada daun tanjung (*Mimusops elengi* L.) Prosiding Seminar Nasional Teknik Kimia “Kejuangan”. Yogyakarta : 2016.
10. Doyle A, Griffiths JB. Cell and tissue culture for medicinal research. John Willey and Sons. New York: 2000.

Penilaian Toksisitas Ekstrak Kulit dan Daging Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*)

Muhammad Alfarabi,^{1*} Evilin E. Yuniarti²

¹Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

²Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

Abstrak

Buah naga merupakan tanaman pangan dari genus *Hylocereus* yang daging buahnya dapat dimakan dengan rasa yang manis, namun kulit buahnya tidak dimanfaatkan sehingga menjadi limbah organik. Secara umum, daging buah dan kulit buah memiliki senyawa aktif yang bermanfaat pada bidang farmakologi. Aktivitas senyawa tersebut perlu diuji secara ilmiah sebelum dimanfaatkan secara luas. Salah satu uji bioaktivitas senyawa aktif dari tumbuhan adalah *brine shrimp lethality test* (BSLT). Uji dilakukan untuk menunjukkan aktivitas senyawa aktif tumbuhan berupa efek toksik terhadap larva udang. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas ekstrak kulit dan daging buah naga dengan menggunakan BSLT. Hasil penelitian menunjukkan nilai LC_{50} daging buah naga merah terdapat pada konsentrasi 425 ppm dan pada kulit buah naga merah memiliki nilai LC_{50} terdapat pada konsentrasi 637,5 ppm. Data tersebut menunjukkan bahwa kedua ekstrak daging dan kulit buah naga merah memiliki aktivitas berupa efek toksik terhadap larva udang.

Kata Kunci: *Hylocereus polyrhizus*, BSLT, senyawa aktif, efek toksik

Toxicity of Skin and Flesh of Red Dragon Fruit (*Hylocereus polyrhizus*)

Abstract

The flesh of dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) has sweet taste, but the skin of that fruit cannot be consumed and it becomes organic waste. Generally, the fruit and skin of fruit have active compounds and useful for pharmacology. Before widely used, the active compounds must be tested scientifically. Brine shrimp lethality test (BSLT) is common test for plant active compounds. This test is showing the toxic effect from plant active compounds against brine shrimp. The aim of this study is to determine toxic effect of flesh & skin of dragon fruit extracts. The results showed the dragon fruits flesh had LC_{50} in 425 ppm and the skin had LC_{50} in 637,5 ppm concentration. Data showed both of the extracts had toxic effect on brine shrimp.

Keyword: *Hylocereus polyrhizus*, BSLT, active compound, toxic effect

*MA: Penulis Koresponden; E-mail: m.alfarabi17@gmail.com

Pendahuluan

Buah naga termasuk dalam kelompok tanaman kaktus dari genus *Hylocereus*. Buah ini bukan berasal dari Indonesia maupun negara-negara Asia, akan tetapi berasal dari negara Amerika Tengah dan Selatan, khususnya Meksiko.¹ Bagian yang dapat dimakan adalah daging buahnya. Kulit buah naga tidak dapat dikonsumsi dan hingga sekarang, tidak ada pemanfaatan kulit buah naga. Karenanya, kulit buah naga menjadi limbah organik pada masyarakat.

Sejumlah penelitian yang dilakukan pada limbah makanan mengungkapkan bahwa limbah makanan merupakan sumber yang kaya senyawa bioaktif, yang dapat diekstraksi dan diisolasi untuk pemanfaatan lebih lanjut dalam industri makanan, kosmetik dan farmasi. Pemanfaatan senyawa bioaktif yang diisolasi dari limbah makanan tidak hanya mengurangi risiko dan biaya pengolahan limbah, tetapi juga menambah nilai lebih untuk produksi pertanian dan pangan.²

Banyak senyawa bioaktif yang berharga, seperti glikosida, proisianidin, proantosianidin, flavonols, flavanols, flavonoids, asam fenolat, karotenoid, saponin, tanin, alkaloid, steroid, triterpen, kuinon, dan peptida.³ Bioaktif dari buah-buahan menunjukkan aktivitas antimikroba, aktivitas antijamur, aktivitas antikanker, aktivitas anti-inflamasi, aktivitas stimulasi imun dan aktivitas antioksidan dan sebagainya.⁴

Buah naga mengandung senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi, meliputi likopen, beta-karoten, flavonoid, polifenol, dan vitamin E. Senyawa tersebut mempunyai aktivitas antioksidan untuk mengikat radikal bebas dalam sistem biologis.^{5,6} Selain daging buah naga penelitian yang dilakukan Wu *et al.*,⁷ melaporkan bahwa kulit buah naga kaya akan polifenol yang merupakan antioksidan. Aktivitas

antioksidan pada kulit buah naga lebih besar dibandingkan aktivitas antioksidan pada daging buahnya, hal itu membuat kulit buah naga yang selama ini dianggap sebagai limbah pangan dapat dimanfaatkan. Hingga saat ini laporan ilmiah mengenai efek toksik buah dan kulit buah naga belum banyak dilaporkan, terutama dari jenis buah naga yang banyak dikonsumsi oleh masyarakat. Karenanya penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksik ekstrak kulit dan daging buah naga.

Bahan dan Cara

Sampel yang digunakan adalah buah naga segar, yaitu buah naga berkulit merah dengan daging buah berwarna merah (*Hylocereus polyrhizus*). Larva udang yang untuk uji toksitas digunakan metode **brine shrimp lethality test (BSLT)** dengan memakai larva udang *Artemia salina*.

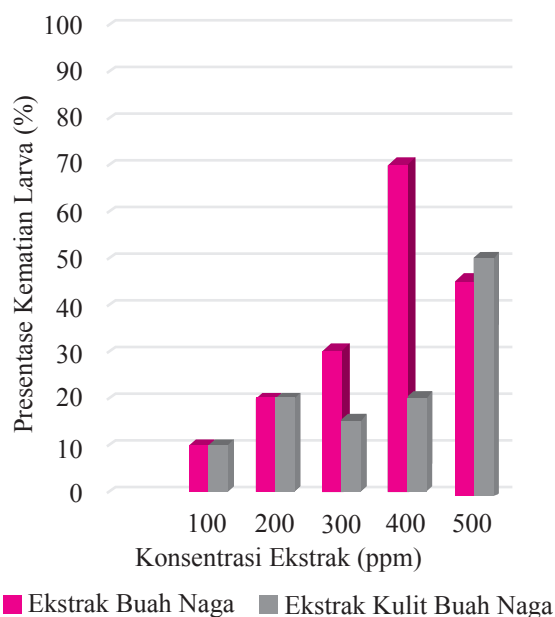
Ekstraksi Buah dan Kulit Buah Naga.

Sebanyak 118 gram daging dan kulit buah naga yang sudah dibersihkan dihaluskan dengan akuabides (1:2). Campuran tersebut disimpan pada freezer hingga dipakai untuk BSLT.

Brine shrimp lethality test (BSLT). Telur udang ditetaskan pada media air garam. Larva yang telah berumur 48 jam digunakan untuk uji. Setiap pengujian menggunakan tabung yang telah berisi 10 larva pada setiap tabungnya. Selanjutnya masing-masing tabung yang telah berisi larva udang diberi ekstrak daging buah naga merah dan ekstrak kulit buah naga merah dengan konsentrasi larutan uji yang digunakan adalah 100 ppm, 200 ppm, 300 ppm, 400 ppm, dan 500 ppm. Pengamatan dilakukan selama 24 jam untuk melihat kematian larva udang (*Artemia salina*. L). Uji toksisitas untuk dilakukan dengan 2× pengulangan.

Hasil

Hasil uji toksisitas yang didapatkan pada ekstrak kulit buah naga menunjukkan nilai kematian larva terendah didapatkan pada konsentrasi 100 ppm dan nilai tertinggi pada konsentrasi 500 ppm. Untuk ekstrak daging buah naga, kematian larva terendah didapatkan pada konsentrasi 100 ppm dan pada konsentrasi 400 ppm didapatkan kematian larva tertinggi. Jika dilihat berdasarkan kematian larva terdapat perbedaan signifikan, antara ekstrak kulit buah dan daging buah naga pada konsentrasi 400 ppm. Pada konsentrasi tersebut ekstrak daging buah naga menyebabkan kematian larva udang yang lebih besar dibandingkan ekstrak kulit buah naga (Gambar 1).



Gambar 1. Grafik hubungan antara konsentrasi ekstrak daging dan kulit dengan % kematian larva *Artemia salina*.

Nilai LC_{50} daging buah naga merah terdapat pada konsentrasi 425 ppm. Konsentrasi tersebut masih dalam lingkup konsentrasi yang telah diujikan pada penelitian ini. Hal tersebut menunjukkan

bahwa daging buah naga merah telah menimbulkan efek toksik sebesar 50% pada konsentrasi ekstrak 425 ppm. Sedangkan, pada kulit buah naga merah nilai LC_{50} terdapat pada konsentrasi 637,5 ppm. Kedua hal tersebut memperlihatkan setiap ekstrak yang telah diujikan pada 10 larva udang memiliki efek toksik.

Diskusi

Akuabides digunakan pada proses ekstraksi di dalam penelitian ini adalah untuk mendekati aplikasi dalam pemanfaatan buah naga di masyarakat. Pada umumnya buah naga dikonsumsi secara langsung tanpa proses dijadikan minuman dengan pelarut air. Selain itu, teknik ekstraksi yang banyak dilakukan pada masyarakat adalah dengan cara rebusan, sehingga air merupakan pelarut yang umum ketika masyarakat melakukan ekstraksi senyawa aktif.⁸

Metode BSLT pada penelitian digunakan untuk menunjukkan aktivitas senyawa aktif yang terkandung pada ekstrak buah dan kulit buah naga berupa efek toksik terhadap larva udang.

Metode ini merupakan salah satu bioesai umum yang mampu mendeteksi bioaktivitas yang terdapat dalam suatu ekstrak. Metode ini menggunakan teknik yang cepat dan sederhana (misalnya, tidak memerlukan teknik aseptik).⁹

Terdapatnya perbedaan nilai LC_{50} antara ekstrak daging buah dan kulit buah naga dapat disebabkan adanya perbedaan kandungan senyawa aktif atau konsentrasi senyawa aktif tersebut. Buah pada tumbuhan, merupakan organ yang berfungsi utama untuk tempat penyimpanan cadangan karbohidrat sehingga buah memiliki rasa yang manis. Sedangkan kulit buah berfungsi utama melindungi buah dari parasit dan herbivora sehingga memiliki struktur yang keras dan memiliki rasa yang tidak enak.¹⁰

Suatu ekstrak tumbuhan dapat dikatakan memiliki bioaktivitas atau memiliki efek toksik bila memiliki nilai LC50 di bawah 1000 ppm sedangkan bila di atas 1000 ppm dapat dikatakan tidak terdapat aktivitas atau tidak memiliki efek toksik.⁹ Oleh karena itu, ekstrak daging buah dan kulit buah naga dapat dikatakan memiliki bioaktivitas.

Kulit buah naga mengandung polifenol vitamin A, vitamin E, vitamin C, flavonoid, piridoksin, kabolamin, fenolik dan fitoalbumin.⁷ Buah naga mengandung antioksidan yang tinggi meliputi likopen, beta-karoten, dan vitamin E. Flavonoid dan polifenol yang terkandung pada buah naga dapat berkhasiat menyeimbangkan gula darah, antikanker, dan untuk menjaga kesehatan mulut.^{5,6}

Kesimpulan

Ekstrak daging buah dan kulit buah naga memiliki bioaktivitas berupa efek toksik terhadap larva udang yang diuji menggunakan metode BSLT. Nilai LC50 ekstrak daging buah naga adalah 425 ppm, sedangkan kulit buah naga adalah 637,5 ppm.

Daftar Pustaka

1. Warisno, Dahana K. Buku pintar bertanam buah naga. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama; 2009.
2. Kumar K, Yadav AN, Kumar V, Vyas P, Dhaliwal HS. Food waste: a potential bioresource for extraction of nutraceuticals and bioactive compounds. *Bioresour Bioprocess*. 2017; 4(18): 1-14
3. Nguyen VT. Recovering bioactive compounds from agricultural wastes. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Ltd; 2017. 1-32
4. Skinner M, Hunter D. Bioactives in fruit : Health benefits and functional foods. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Ltd; 2013. 1-18
5. Puspaningtyas DE. The miracle of fruits. Jakarta: Agro Media Pustaka; 2013.
6. Mahattanatawee K, Manthey JA, Luzio G, Talcott ST, Goodner K, Baldwin EA. Total antioxidant activity and fiber content of select florida-grown tropical fruits. *J Agric Food Chem*. 2006;54(19):7355–63.
7. Wu LC, Hsu HW, Chen YC, Chiu CC, Lin YI, Ho JAA. Antioxidant and antiproliferative activities of red pitaya. *Food Chem*. 2006;95(2):319–27.
8. Alfarabi M, Fauziyuningtias A. Analisis nilai toksisitas ekstrak biji pepaya (*Carica papaya*) dengan metode brine shrimp lethality test (BSLT). *Nat Sci J Sci Tech*. 2017; 6: 153-8.
9. Meyer BN, Ferrigni NR, Putnam JE, Jacobsen LB, Nichols DE, McLaughlin JL, Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents, *J Med Plant Res*. 1982; 45: (5): 31-4
10. Hans, Heldt W. *Plant Biochemistry* 3th ed. San Diego (US): Elsevier Academic Press. 2005

Laporan Kasus: Stres Pasca Trauma

Dwi Karlina

Departemen Ilmu Kesehatan Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

Abstrak

Gangguan stres pasca trauma adalah respons terhadap stresor yang bersifat katastrofik. Tulisan ini melaporkan tentang tiga pasien: satu pasien mengalami Tsunami Aceh, yang lain menjadi saksi kecelakaan yang mengerikan, dan yang terakhir korban teror bom. Dua pasien pertama dengan dua kali psikoterapi kembali pulih. Pasien terakhir mengalami gangguan stres pasca trauma kronis, ditambah masalah keluarga, tidak ada dukungan keluarga, dan baru pulih setelah mendapat enam kali psikoterapi.

Kata kunci: stress, pasca trauma, psikoterapi

Case Report: Post Trauma Stress

Abstract

Post traumatic stress disorders is a response to a catastrophic stressor. Three patients had Tsunami Aceh, witnessing of tragic accident and terrorism. Two patients were healed after two times psychotherapy. The last patient had chronic post traumatic stress disorders, family problem, no support from others and took six times psychotherapy to heal.

Key words: stress, post traumatic, psychotherapy

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

Pendahuluan

Gangguan stres pasca trauma merupakan respons terhadap stresor yang bersifat bencana mengerikan yang mampu diterima manusia secara umum. Peristiwa traumatik itu dapat berupa kecelakaan hebat, perang, korban penyiksaan, aksi terorisme, pemerkosaan, menyaksikan kematian yang mengerikan, berbagai peristiwa seperti kebakaran, gunung meletus, banjir, tanah longsor, dan tsunami.¹⁻⁵

Trias gangguan stres pasca trauma adalah: penghayatan berulang peristiwa traumatik baik berupa ingatan, maupun mimpi; emosi menumpul, menarik diri, menjauhi lingkungan; terkejut berlebihan, gangguan tidur, perhatian dan konsentrasi berkurang, agresif, menjauhi aktivitas dan tempat yang mengingatkan kejadian mengerikan itu.¹⁻⁴

Kondisi ini diperberat dengan perasaan bersalah karena ia hidup, sementara orang lain celaka. Awitan dapat segera sesudah peristiwa traumatik itu, dengan masa laten sampai enam bulan. Gangguan stres pasca trauma ini dapat bersifat akut dan kronik. Disebut akut bila sembuh dalam enam bulan, dan menjadi kronik jika gangguan berlangsung lebih dari enam bulan sampai bertahun-tahun.¹⁻³

Gangguan stres pasca trauma dijumpai pada 50-80% individu yang mengalami peristiwa menggoncangkan itu. Data epidemiologi kasus stress pasca trauma di dunia, dijumpai 0,5% pada laki-laki dan 1,2% pada perempuan, dan terbanyak pada usia muda. Peristiwa traumatik terbanyak yang menimbulkan gangguan stres pasca trauma pada laki-laki adalah peperangan dan pada perempuan adalah pemerkosaan.³⁻⁶ Di Eropa, kecelakaan dan kehilangan orang yang dikasihi menduduki peringkat teratas, sementara di negara berkembang penyiksaan dan saksi kejadian tragis yang paling banyak ditemukan.^{5,6} Gempa bumi yang

dikaitkan dengan tsunami, perlukaan dan amputasi merupakan kondisi yang sering menimbulkan gangguan stres pasca trauma, yang berkembang menjadi depresi dan bunuh diri.⁷ Gangguan stres pasca trauma dapat beragam bentuknya, seperti artritis, nyeri leher dan punggung, sakit kepala, nyeri dada, asma, ulkus peptikum, penyakit paru kronik dan 'stroke'.⁵ Gangguan stres pasca trauma sering berkombinasi dengan depresi, penyalahgunaan zat, gangguan ingatan, gangguan fisik dan mental lainnya.⁴

Peningkatan katekolamin dan penurunan endorfin menghidupkan bayangan peristiwa menakutkan itu.³ Secara psikodinamik individu yang menderita gangguan stres pasca trauma biasanya mempunyai masalah yang tidak terselesaikan di masa lalu atau saat ini mengalami gangguan mental ringan.^{3,6,8} Gangguan stres pasca trauma yang lama dan berat mempengaruhi amygdala dan hipokampus yang berkaitan dengan ketakutan dan ingatan. Positron emission tomographic (PET) memperlihatkan gangguan bicara dan bahasa. Terjadi perubahan pada otak dan hormonal yang menimbulkan gangguan daya ingat, belajar, mengendalikan impuls dan emosi.⁹

Gangguan stres pasca trauma dapat sembuh sendiri dengan berlalunya waktu, atau dengan bantuan keluarga dan teman-teman.^{4,9} Para penyintas pemerkosaan dapat menderita depresi berat, ansietas, penyalahgunaan zat, gangguan obsesif kompulsif, gangguan stres pasca trauma.⁹ Perempuan kulit putih pergi ke psikiater, sementara perempuan kulit hitam meminta bantuan keluarga dan teman-teman. Terapi untuk gangguan stres pasca trauma adalah: *cognitive processing therapy* dan *prolonged exposure therapy*. Pada *cognitive processing therapy*: pasien dihadapkan pada hal-hal negatif seperti malu, bersalah, kegagalan, dan terapis membantu menghadapi hal itu. *Prolonged exposure therapy* pada dasarnya sama dengan desensitisasi. Pasien

dihadapkan pada masalahnya dan diajarkan cara untuk mengatasi ketakutannya dan memperkuat mekanisme defensif.⁴

Anti depresan seperti amitriptilin dan imipramin memberikan hasil yang memuaskan, begitu juga dengan pemberian klonidin atau propranolol. Psikoterapi dengan pendekatan kognitif membuat pasien merasa aman. Jika ada tindak kekerasan dan upaya bunuh diri, pasien harus dirawat. Terapi kelompok yang bersifat suportif bersama penderita yang mengalami hal serupa amat membantu kesembuhan.^{3,4}

Laporan Kasus

Tn A, 32 tahun, mengalami Tsunami Aceh pada 26 Desember 2004. Ia digulung ombak sejauh 2 km, dan terdampar di tingkat dua sebuah rumah. Kejadian yang mencekam ini membuat ia takut air, sehingga tidak berani mandi selama 10 hari. Ia juga takut melihat riak-riak air, tidak berani berenang, berbicara gagap dan tidur tak nyenyak. Pasien datang ke klinik psikiatri pada awal Januari 2005. Ketika pasien menceritakan peristiwa itu, ia membelalak ketakutan, menangis tersedu-sedu sampai akhirnya terisak-isak. Pasien tampak lega. Ia mendapat *cognitive processing therapy* untuk mengatasi kondisinya, latihan relaksasi agar tidak gagap saat berbicara dan supaya bisa tidur nyenyak. Pasien pulih setelah menjalani dua kali psikoterapi.

Tn B, 20 tahun, naik motor dan ditabrak truk gandengan di Tanjung Priok pada April 2016. Sahabat yang diboncengnya terjatuh di aspal dengan kepala remuk dan otak berceceran. Saat itu, ia segera mengabari atasannya yang segera mendatangnya di tempat kejadian dan membawa pasien serta mayat sahabatnya ke rumah sakit. Sejak saat itu, ia selalu terbayang sahabatnya, berulang kali mimpi buruk, sulit tidur, tidak dapat berkonsentrasi dengan baik, sering tampak melamun dan menangis. Ia datang

diantar ke klinik seminggu kemudian. Pasien menceritakan peristiwa itu dengan wajah muram, air mata yang menganak sungai dan tubuh gemeteran. Pasien diberi psikoterapi, amitriptilin 1 x 12,5 mg, malam hari. Di kantor dan di tempat kos, pasien mendapat dukungan moral dari atasan dan teman-temannya. Ia datang dua kali dengan jarak seminggu, dan pulih.

Tn C, 43 tahun, mengalami bom Sarinah pada 16 Januari 2016. Saat bom meledak, ia sedang berdiri di lampu merah. Tanpa berpikir lagi ia berlari menyelamatkan diri. Ia ditembak teroris dan luka di punggungnya. Pengendara motor membawanya ke rumah sakit. Sejak itu, pasien takut bila melihat pemuda menyandang ransel (teroris yang membawa bom adalah pemuda beransel). Ia belum berani kembali ke lampu merah tempat kejadian (pernah sekali ia terpaksa harus lewat di lampu merah itu dan ia ingin cepat-cepat berlalu dari situ). Pasien menikah dan dikaruniai tiga orang anak. Istri pasien kecewa karena penghasilan pasien kecil, sehingga istri tidak mau mengurus rumah tangga. Pasien yang memasak, mencuci, membersihkan rumah bila pembantu tidak datang. Istri melayani pasien berhubungan seksual dengan wajah masam. Saat pasien tertembak, istri baru menengok ke rumah sakit setelah ditegur ayahnya.

Pasien datang pada September 2018 dan didiagnosis sebagai gangguan stres pasca trauma kronis. Saat berceritera wajahnya masih menunjukkan kegentaran. Pasien diberi psikoterapi yang berorientasi kognitif dan desensitisasi agar tidak takut mendekati lampu merah tempat kejadian dan tidak gentar melihat pemuda yang membawa ransel. Ia membutuhkan enam kali konsultasi sebelum pulih.

Diskusi

Tn A dan Tn B mendapat bantuan psikiatri dalam waktu seminggu setelah

kejadian dan didiagnosis sebagai gangguan stres pasca trauma akut. Tn A mendapat *cognitive processing therapy* agar dapat menghilangkan perasaan bersalah karena ia masih hidup, sementara beberapa temannya meninggal dalam peristiwa Tsunami Aceh. Tn A merasa agak lega karena dalam peristiwa itu ia berhasil menyelamatkan seorang ibu yang sama-sama terbawa arus. Tn B selain mendapat psikoterapi yang sama dengan Tn A, juga diberi amitriptilin 1 x 12,5 mg, agar kesedihannya dapat berkurang dan dapat tidur.^{3,4} Tn A dan Tn B dengan dua kali psikoterapi dan dukungan teman-teman dapat pulih seperti sediakala.

Tn C datang 2 tahun 8 bulan sesudah teror bom yang dialaminya. Ia didiagnosis sebagai gangguan stres pasca trauma kronis. Tn C mendapat *prolonged exposure therapy* agar berani melihat pemuda yang menyandang ransel dan bisa kembali ke lampu merah tempat kejadian bom meledak itu. Tn C mendapat dukungan teman-teman, tetapi dukungan keluarga yang diharapkan meringankan bebannya tak kunjung didapatkan karena buruknya hubungan pasien dengan istri.

Pasien yang menderita gangguan stres pasca trauma biasanya ada masalah yang belum terselesaikan di masa lalu. Pada Tn A dan Tn B tak dijumpai masalah yang belum selesai, sementara Tn C mempunyai hubungan buruk dengan istri sejak awal perkawinan sampai saat ini. Kondisi Tn C membuat ia mengalami gangguan stres pasca trauma kronis dan dengan bantuan profesional baru pulih dengan enam kali psikoterapi.^{3,6,8}

Penutup

Gangguan stres pasca trauma yang mendapat bantuan segera, pulih dengan

cepat. Gangguan stres pasca trauma kronis biasanya mempunyai masalah di masa lampau yang tidak terselesaikan dan kondisi ini membutuhkan bantuan psikoterapi lebih lama.

Daftar Pustaka

1. Pedoman penggolongan dan diagnosis gangguan jiwa di Indonesia III. Gangguan stres pasca trauma. Departemen Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Pelayanan Medik, Jakarta, 1993; 190-2
2. The ICD 10 classification of mental and behavioural disorders. Post traumatic stress disorders. World Health Organization, Geneva, 1993; 147-9
3. Kaplan HI, Sadock BJ. Post traumatic stress disorders. Synopsis of psychiatry behavioural sciences clinical psychiatry. William & Wilkins, Baltimore, Hongkong, London, Sidney, 5th ed, 1988; 329-32
4. Parekh R. What is post traumatic stress disorder? Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 2017
5. Alwoli L, Stein DJ, Koenen KC, McLaughlin KA. Epidemiology of post traumatic stress disorder: prevalence, correlates and consequences. *Curr Opin Psychiatry*. 2015; 28(4):307-11
6. Bromet EJ, Atwoli L, Kawakami N, Navarro-Mateu F, Piotrowski P, King AJ, *et al*. Post traumatic stress disorder associated with natural and human-made disasters in the world mental health surveys. *Psychol Med*. 2017; 47(2):227-41
7. Rosellin AJ, Dusallant F, Zubizaretta JR, Kessler RC, Rose S. Predicting post traumatic stress disorder following a natural disaster. *J. Psychiatr Res*. 2018; 96: 15-22
8. Dorrington S, Zavos H, Ball H, Mc Guffin P, Rijdsijk F, Siribaddana S, *et al*. Trauma post traumatic stress disorder and psychiatric disorders in a middle- income setting: prevalence and comorbidity. *Br J Psychiatry*. 2014; 205(5):383-9
9. Kokonya DA, Kuria WM, Ong echa FA, Mburu JM, Ndeti DM. Complex post traumatic stress disorder (PTSD) in defilement: case report. *Open J Psych*. 2014; 4(3); 176-81

Kriptokokosis Meningeal: Epidemiologi Berbasis Molekular, Manifestasi Klinis dan Luarannya

Robiatul Adawiyah,^{1,2*} Anna Rozaliyani,¹ Retno Wahyuningsih^{1,3}

¹Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia

²Clinical Parasitology Specialist Programme, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia

³Parasitology Division, Faculty of Medicine, Universitas Kristen Indonesia

Abstrak

Cryptococcus sp. sebagai penyebab kriptokokosis meningeal telah banyak diteliti di dunia, tetapi epidemiologi molekular, manifestasi klinis, penegakan diagnostik dan luaran klinisnya belum dibahas secara komprehensif. Tujuh nama baru *Cryptococcus* sp. telah diusulkan dan berdasarkan hal itu penyebarannya bervariasi di beberapa negara. *Cryptococcus gattii* masih lebih terbatas area penyebarannya dibandingkan *C. neoformans*. Keragaman genotipe dapat diperoleh baik dalam satu negara maupun pada satu pasien kriptokokosis meningeal. Manifestasi klinis yang muncul berbeda-beda, namun utamanya adalah sakit kepala, demam dan penurunan kesadaran. Prosedur diagnosis dapat dipilih mulai dari pemeriksaan konvensional hingga uji berbasis molekular dan protein. Luaran klinis dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya beban jamur, penyakit dasar, status imun pasien, diagnosis dini, serta ketersediaan obat.

Kata Kunci: *Cryptococcus*, kriptokokosis, spesies, aspek klinik.

Cryptococcal Meningitis: Molecular Epidemiology, Clinical Presentation and Clinical Outcome

Abstract

Cryptococcus sp. as the cause of meningeal cryptococcosis had been widely studied around the world. But its molecular epidemiology with clinical manifestations, diagnostic procedures and clinical outcomes have not been comprehensively discussed. Seven new names for *Cryptococcus* sp. have been proposed and the distribution varies in several countries. However, *C. gattii* is still more restricted in area than *C. neoformans*. Genotype diversity was obtained in both one country and in one patient meningeal cryptococcosis. The clinical manifestations that appear are different, however the main ones are headache, fever and decreased consciousness. Diagnosis procedures could be carried out from conventional to molecular and protein-based. Clinical outcomes are influenced by several factors, including fungal load, underlying disease, patient's immune status and early diagnosis as well as the availability of drugs.

Key words: *Cryptococcus*, molecular epidemiology, clinical aspects

*RA: Penulis Koresponden; E-mail: bundaadah@gmail.com

Pendahuluan

Jamur oportunistik *Cryptococcus* sp. pertama kali dilaporkan Sanfelice pada tahun 1894 yang mengisolasinya dari buah *peach*. Satu dekade kemudian Busse dan Buschke dapat mengisolasi jamur tersebut dari pasien perempuan dengan kriptokokosis pada tibia.¹ Beberapa dekade kemudian penyakit tersebut dilaporkan di beberapa negara di dunia, baik negara tropis maupun subtropis.² *Cryptococcus* sp. banyak ditemukan di alam sebagai sel ragi yang relatif mengalami dehidrasi. Hewan perantaranya melibatkan unggas, sehingga dianggap sebagai jamur zoopatogenik.³ Hingga kini ada lebih dari 45 spesies *Cryptococcus* namun hanya enam spesies yang pernah diisolasi dari manusia.¹ Berdasarkan genotipe jamur diketahui ada tujuh spesies, yaitu *C. neoformans*, *C. deneoformans*, *C. gattii*, *C. bacillisporus*, *C. deuterogattii*, *C. tetragattii* dan *C. decagattii* yang dianggap patogen pada manusia.⁴

Cryptococcus sp.

Taksonomi

Cryptococcus sp. telah beberapa kali berganti nama. Awalnya jamur itu diberi nama *Sacharomyces* namun kemudian disebut *Cryptococcus*.⁴ Saat ini disepakati bahwa spesies *Cryptococcus* tidak hanya terdiri atas dua spesies (*C. neoformans* dan *C. gattii*), namun menjadi tujuh spesies yakni *Cryptococcus* yaitu *C. neoformans*, *C. deneoformans*, *C. gattii*, *C. bacillisporus*, *C. deuterogattii*, *C. tetragattii* dan *C. decagattii*.⁴ Penetapan tujuh spesies tersebut didasari hasil analisis genetik tentang polimorfisme jamur dengan teknik *amplified fragment length polymorphism* (AFLP) dan *restriction fragment length polymorphism* (RFLP) yang menunjukkan bahwa serotipe dan hibrid pada *C. neoformans* dan *C. gattii* masing-masing merupakan spesies berbeda (Tabel 1). Selanjutnya, untuk memudahkan pembahasan akan digunakan taksonomi lama yakni hanya *C. neoformans* dan *C. gattii* serta serotipenya.

Tabel 1. Penamaan Baru dan Lama *C. neoformans*/ *C. gattii* Kompleks Berdasarkan Karakteristik Molekular⁴

Nama spesies saat ini	Genotipe-AFLP	Genotipe-RFLP	Serotipe	Nama spesies baru
<i>C. neoformans</i> var. <i>grubii</i>	AFLP1	VN I	A	<i>C. neoformans</i>
	AFLP1A	VN II		
	AFLP1B	VN II		
<i>C. neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	AFLP2	VN IV	D	<i>C. deneoformans</i>
	AFLP3	VN III	AD	<i>C. neoformans</i> × <i>C. deneoformans</i> hybrid
<i>C. gattii</i>				
<i>C. gattii</i>	AFLP4	VG I	B/ C	<i>C. bacillisporus</i>
	AFLP5	VG III		<i>C. deuterogattii</i>
	AFLP5	VG II		<i>C. tetragattii</i>
	AFLP7	VG IV		<i>C. decagattii</i>
<i>C. neoformans</i> var. <i>neoformans</i> × <i>C. gattii</i>	AFLP10	VG IV/ VG III ^c		<i>C. deneoformans</i> × <i>C. gattii</i> hybrid
	AFLP8	-		<i>C. neoformans</i> × <i>C. gattii</i> hybrid
<i>C. neoformans</i> var. <i>grubii</i> × <i>C. gattii</i> / AFLP4	AFLP9	-		<i>C. neoformans</i> × <i>C. gattii</i> hybrid
<i>C. neoformans</i> var. <i>grubii</i> × <i>C. gattii</i> / AFLP6	AFLP11	-		<i>C. neoformans</i> × <i>C. deuterogattii</i> hybrid

Epidemiologi Berbasis Karakteristik Molekular

Cryptococcus tersebar di seluruh dunia, namun beberapa spesies terbatas hanya pada daerah tertentu. Berdasarkan spesies, serotipe dan karakteristik molekularnya, penyebaran *Cryptococcus* didunia ditampilkan pada

Tabel 2. yang dibuat berdasarkan dua spesies saja yakni *C. neoformans* dan *C. gattii*. *Cryptococcus neoformans* ditemukan di seluruh dunia, sedangkan *C. gattii* terutama ditemukan di Australia (39%), dan di beberapa negara di Asia, Afrika dan Amerika Selatan.⁴

Tabel 2. Penyebaran Geografis *Cryptococcus* sp. Berdasarkan Spesies, Serotipe dan Karakteristik Molekular^{2,5,6}

Karakteristik genetik	Area penyebaran
<i>C. neoformans</i> Serotipe A	
<i>C. n.</i> var. <i>grubii</i> (VN I/ AFLP1)	Australia-Selandia Baru, Asia termasuk Indonesia, <i>Papua New Guinea</i> , Afrika, Eropa dan Amerika bagian tengah dan selatan.
<i>C. n.</i> var. <i>neoformans</i> (VN II/ AFLP1A)	Australia-Selandia Baru, Asia, Afrika dan Amerika Tengah.
Serotipe D VN IV/ AFLP 2	Australia-Selandia Baru, Asia, Eropa dan Amerika Tengah.
Serotipe AD (hybrid) VN III/ AFLP 3	Australia, Asia timur, Afrika Selatan, Eropa dan Amerika Selatan.
<i>C. gattii</i> Serotipe B	
VG I/ AFLP4	Australia, Asia, PNG, Eropa, Amerika Tengah dan Selatan.
VGII/ AFLP6	Australia, Asia, PNG, Senegal, Eropa dan Amerika Tengah
VG IV/ AFLP10	India, Afrika Selatan, Malawi, Kolombia
Serotipe C VG III/ AFLP5	Korea, PNG dan Selandia Baru, Yunani, Guatemala, Kolombia, Brazil.

Keragaman genetik *Cryptococcus* dalam satu negara ditemukan di Brazil, Eropa, Afrika Selatan, China, Jepang, India, Indonesia, Thailand, Kuwait dan Qatar.⁶ Isolat Asia lebih sedikit polimorfismenya dibandingkan Afrika dan Amerika,² sedangkan *Cryptococcus* di Asia Selatan, Asia Tenggara dan Timur Tengah lebih bervariasi dibanding Asia Timur.² Infeksi yang disebabkan lebih dari satu genotipe pada satu pasien mulai dilaporkan di beberapa negara.⁷

Biologi

Cryptococcus merupakan jamur yang bereproduksi secara aseksual dan seksual.⁸ Spora sebagai bentuk aseksualnya

berkembang biak dengan membentuk tunas. Bentuk aseksual merupakan bentuk yang paling sering ditemukan, baik di lingkungan maupun pada spesimen klinis manusia. Bentuk seksual atau yang lebih dikenal sebagai *perfect state* membentuk basidiospora yang diproduksi hifa khusus dan hingga saat ini hanya dapat ditumbuhkan di laboratorium dengan perlakuan khusus.⁷

Faktor Virulensi

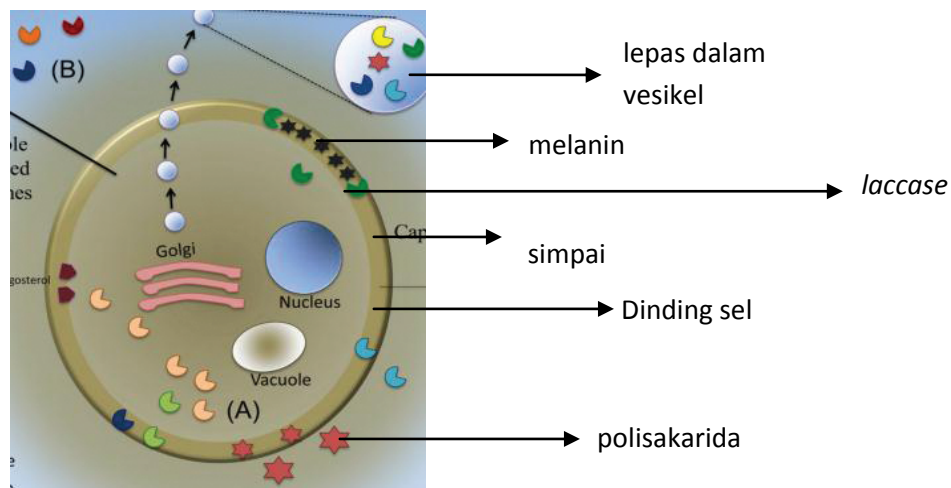
Cryptococcus memiliki faktor virulensi penting yang berperan dalam patogenesis penyakit. Faktor tersebut antara lain simpai polisakarida, melanin, kemampuan tumbuh pada suhu tubuh manusia (suhu 37°C), *mating type*, mekanisme *phenotypic*

switching, perubahan pada mitokondria.⁹ dan enzim yang dihasilkan *Cryptococcus*.¹⁰ Simpai merupakan faktor virulensi utama jamur, karena simpai yang tebal mampu melindungi jamur dari fagositosis makrofag hingga tidak dikenali perangkat imun tubuh.^{11,12} Selain itu simpai juga membantu sel jamur melekat pada sel epitel alveolar dan membantu penyebaran sel *Cryptococcus* ke otak.¹³ Komponen utama simpai adalah *glucuronoxylomannan* (GXM), yaitu sebesar 95% yang berperan penting dalam proses *evasion* jamur/menghindar) dari sistem imunitas. Faktor lain adalah melanin yang merupakan faktor virulensi penting karena mampu melindungi *Cryptococcus* baik pada saat berada di alam maupun di dalam tubuh manusia. Di alam, melanin melindungi jamur dari akibat buruk paparan sinar ultraviolet, kondisi panas dan dingin.^{8,12} Di dalam tubuh manusia melanin melindungi jamur dari fagositosis. Melanin dibentuk oleh *laccase*, suatu enzim oksidase yang dihasilkan dalam sel jamur (Gambar 1).^{14,15}

Mating type meskipun lebih dianggap sebagai karakteristik jamur dibanding sebagai faktor virulensi, tetapi dianggap penting dalam patogenesis penyakit. Ada dua jenis *mating type* yakni *mating type a* dan *mating type α* . *Mating type α* lebih banyak ditemukan dan lebih virulen dibandingkan *mating type a*. Anggapan bahwa *mating type α* lebih virulen dipertanyakan karena jumlahnya yang lebih banyak di alam mengakibatkan paparan terhadap *mating type α* lebih tinggi dibandingkan *mating type a*. Selain itu beberapa penelitian menunjukkan bahwa kedua *mating type* tersebut dapat mematikan hewan coba meskipun *mating type α* membunuh lebih cepat.^{16,17} *Mating type* diatur oleh ekspresi gene yang mengatur fertilitas jamur seperti gen *STE*, *MF* dan *CPR*.^{8,18}

Faktor virulensi lain adalah *phenotypic switching* atau perubahan morfologi yang merupakan cara mikroorganisme untuk bertahan sebagai patogen dengan menyesuaikan diri terhadap lingkungan. Pada *Cryptococcus* hal itu tampak sebagai pembesaran ukuran simpai bila jamur berada dalam tubuh manusia sebagai upaya menghindari dari sistem kekebalan pejamu.¹⁹ Morfologi koloni dilaporkan secara tidak langsung membantu virulensi jamur tersebut. Fenotipe koloni *Cryptococcus* dibagi menjadi empat jenis, yaitu *mucoïd*, *smooth*, *wrinkle* dan *white opaque*.¹⁸ Fries *et al*,¹⁸ melaporkan bahwa fagositosis lebih mudah dilakukan pada fenotipe *smooth* daripada *mucoïd*. Jamur dapat bereplikasi di dalam makrofag setelah menonaktifkan enzim yang membantu pembentukan fagolisosom. Hal tersebut banyak terjadi pada pasien yang terinfeksi HIV/AIDS. Penelitian lain melaporkan bahwa pasien yang terinfeksi fenotipe *mucoïd* kesintasannya dua kali lipat dibanding fenotipe *smooth*.¹⁹

Organel intraselular jamur *Cryptococcus* sp. yang turut menentukan virulensi adalah mitokondria. Aktivitas mitokondria dapat mempengaruhi jamur menjadi lebih resisten atau lebih rentan terhadap perangkat imun yang dihasilkan tubuh.⁹ Faktor virulensi lain yang dapat membantu jamur tersebut melakukan invasi ke jaringan pejamu dan melindunginya dari perangkat kekebalan tubuh pejamu adalah enzim, diantaranya *laccase* (Gambar 1). *Laccase* terdapat di dinding sel jamur *Cryptococcus* sp. dan berperan dalam virulensi jamur dengan perannya dalam pembentukan melanin. Selain pembentukan melanin, *laccase* juga berfungsi sebagai enzim yang mengoksidasi senyawa difenol, substrat katekolamin dan zat besi.^{11,20,21} Selain itu enzim tersebut juga diduga berperan dalam proses diseminasi jamur *Cryptococcus* ke otak dan regulasi imun pejamu.^{6,22}



Gambar 1. Gambar diagramtik sel *Cryptococcus*, tampak dinding sel, simpai dan melanin (dimodifikasi dari Almeida *et al.*)¹⁰

Kriptokokosis

Dalam satu dekade terakhir, seiring dengan pandemi AIDS, kriptokokosis makin banyak dilaporkan, bahkan di beberapa negara Asia Tenggara dan Afrika menjadi penanda fase AIDS (*AIDS defining illness*).²³ Di Negara Afrika Sub-Sahara penyakit tersebut merupakan penyebab kematian tertinggi pasien terinfeksi HIV, mengungguli kematian yang diakibatkan infeksi tuberkulosis.²⁴

Penyebab utama kriptokokosis di dunia saat ini didominasi *C. neoformans* yang banyak menginfeksi pejamu imunokompromi, namun di China dan Jepang dilaporkan infeksi terjadi pada individu imunokompeten.^{3,24} *Cryptococcus gattii* lebih banyak menginfeksi individu imunokompeten,^{3,24} namun dalam jumlah sedikit juga menginfeksi pasien terinfeksi HIV, seperti laporan dari California, Botswana dan Malawi.^{3,24} Kriptokokosis berhubungan dengan kondisi kekebalan selular pasien, terutama dengan jumlah CD4 <100 sel/ μ L, sebagaimana terlihat pada pasien terinfeksi HIV.^{4,8,13}

Epidemiologi

Jumlah kasus kriptokokosis di seluruh dunia cukup tinggi yakni sekitar 278 000 kasus. Insidens kriptokokosis meningeal, yang merupakan manifestasi klinis terbanyak, diperkirakan 223 100 orang dengan 73% kasus terjadi di Afrika Sub-Sahara.¹³ Di Asia diperkirakan ada 140 000 kasus pertahun,¹³ sedangkan di Indonesia ditemukan 16-30% pada pasien terinfeksi HIV/AIDS yang mengalami gangguan susunan saraf pusat (SSP).^{7,9} Mortalitas kriptokokosis secara global diperkirakan 181100, dengan angka tertinggi di Afrika yakni 135 900 orang di Sub-Sahara Afrika. Pada pasien di negara berpendapatan rendah diperkirakan 70% pasien kriptokokosis meninggal, di negara berpendapatan menengah 60% dan di negara maju 20-30%.¹³

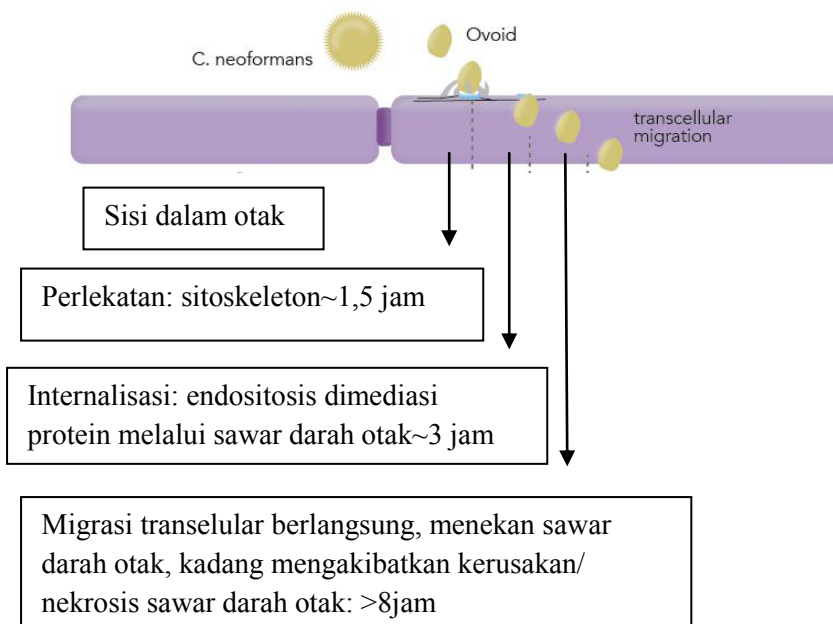
Penyebab utama kriptokokosis pada manusia ialah *C. neoformans*, yang dilaporkan 8× lebih banyak dibandingkan *C. gattii* (88,6% versus 11,4%). Perbandingan kedua spesies tersebut di bervariasi di berbagai negara, namun *C. neoformans* masih mendominasi kecuali di Oceania, *C. gattii* lebih banyak ditemukan.²⁵

Patogenesis

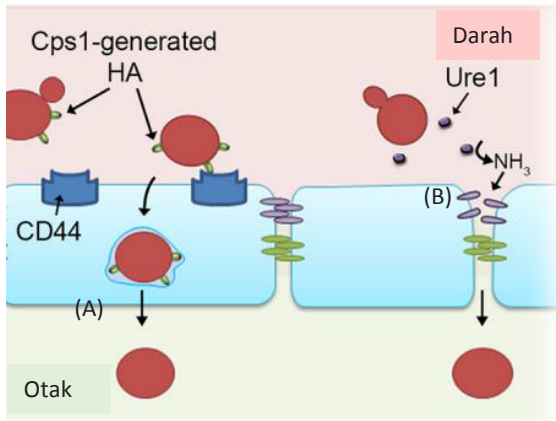
Habitat alami *Cryptococcus* di alam terutama pada tanah yang tercemar feces burung merpati, unggas lain, lapukan kayu dan daun.^{19,25} Sel ragi yang relatif dehidrasi di lingkungan mudah terinhalasi memasuki saluran napas dan terdeposit di alveoli. Jamur dapat hidup sebagai saprofit dalam saluran napas dan tidak menimbulkan gejala klinik, kecuali *C. gattii* yang sering menginfeksi individu imunokompeten. Pada kondisi imunokompromi, jamur berkembang biak dengan cepat dan berdiseminasi secara hematogen sampai ke organ predileksi yakni SSP.^{10,19} Dalam melewati sawar darah otak, jamur menggunakan tiga cara, yaitu

transcellular crossing, *Trojan-horse* dan *paracellular*.

Pada mekanisme *transcellular crossing/migration* melintasi endotel, terlebih dahulu jamur menempel pada endotel kemudian melalui mekanisme *protein mediated endocytosis* jamur dapat melewati sawar darah otak dalam waktu kurang lebih delapan jam (Gambar 2).¹² Asam hialuronik sintase (HA) pada jamur *Cryptococcus* akan berikatan dengan reseptor permukaan CD44, hal tersebut menginduksi proses endositosis sehingga jamur dapat melewati sawar darah otak (Gambar 3).¹⁴ Mekanisme tersebut terjadi transeelular, sel jamur keluar dari makrofag nonlitik dapat melewati sawar darah otak. (Gambar 4)

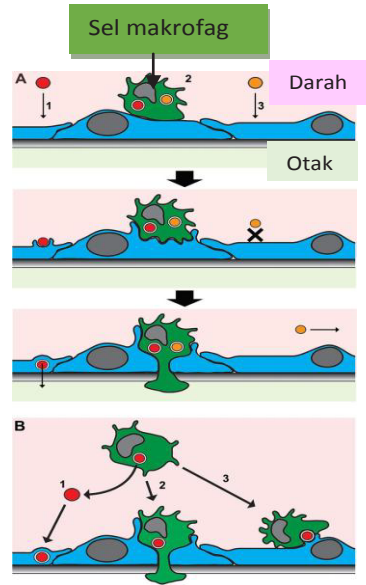


Gambar 2. Mekanisme migrasi transeelular *Cryptococcus* sp. melewati sawar darah otak. (dimodifikasi dari Gelli, A)²⁶



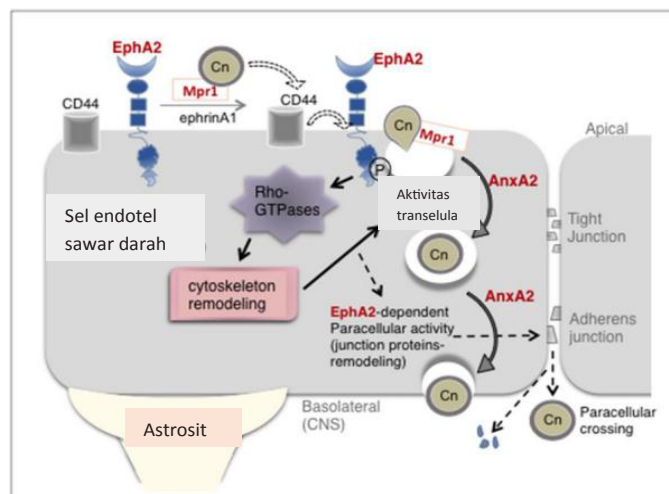
Gambar 3. Mekanisme *transcellular* (A) dan *paracellular* (B) *crossing Cryptococcus* melewati sawar darah otak. (dimodifikasi dari Santiago-Tirado *et al.*)²⁹

Pada mekanisme *Trojan-horse* sel jamur menggunakan makrofag sebagai kendaraan untuk mencapai pembuluh darah otak. Makrofag akan melewati sawar darah otak beserta sel *Cryptococcus* didalamnya (Gambar 4).¹⁵ Mekanisme *Trojan horse* banyak terjadi pada pasien terinfeksi HIV karena melemahnya permeabilitas sawar darah otak sehingga monosit lebih mudah melewati sawar darah otak dibandingkan individu yang tidak terinfeksi HIV.^{10,15} Pada hewan coba monosit tersebut menjadi vektor potensial dalam invasi ke otak.^{27,28}



Gambar 4. Mekanisme *transcellular* (1) dan *trojan horse* (2) jamur *Cryptococcus* saat melewati sawar darah otak. (dimodifikasi dari Santiago-Tirado *et al.*)²⁹

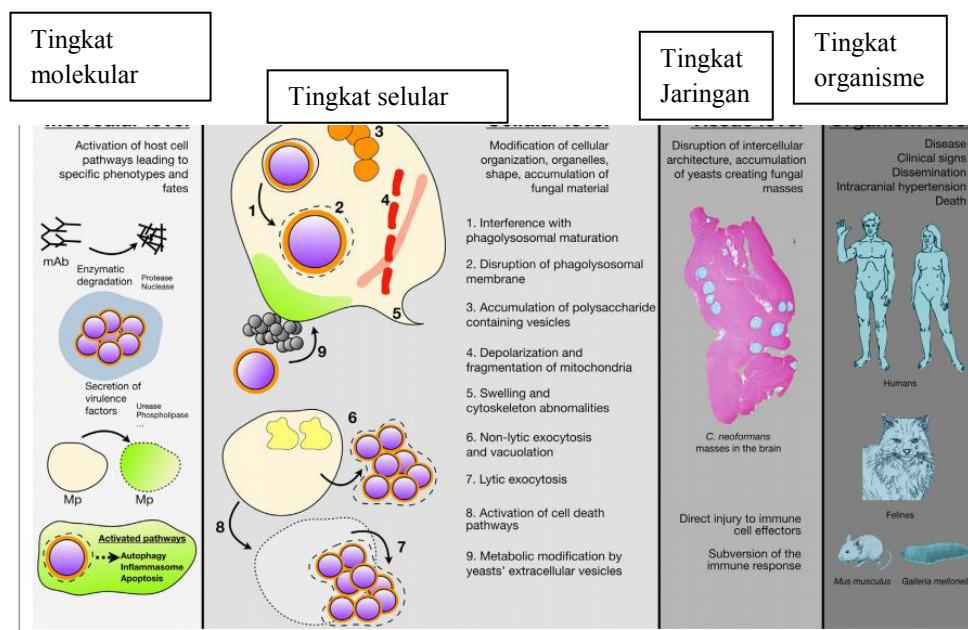
Mekanisme ketiga adalah *paracellular*; sel *Cryptococcus* dalam pembuluh darah dapat melewati area antar sel epitel sawar darah otak karena akumulasi amonia yang dihasilkan Ure1 dapat mengakibatkan kerusakan protein *cell junction* (Gambar 3) dan akumulasi EphA2 pada epitel melemahkan *intercellular junction* sehingga permeabilitas paraselular meningkat dan jamur dapat melewati sawar darah otak. (Gambar 5)



Gambar 5. Pengaruh enzim EphA2 pada proses translokasi *Cryptococcus* melewati sawar darah otak. (dimodifikasi dari Aaron *et al.*)³⁰

Cryptococcus sp. dapat mengakibatkan kerusakan pada tubuh pejamunya. Pada tingkat molekular kerusakan diakibatkan sekresi beberapa enzim jamur. Diantaranya enzim urease, protease, dan fosfolipase. Enzim-enzim tersebut dapat mendegradasi antibodi, memodifikasi membran sel pejamu yang berakhir dengan kerusakan jaringan. Jamur yang ditangkap sel fagosit dapat memicu mekanisme autofagi sel inang yang selanjutnya mengakibatkan apoptosis sel tersebut. Pada tingkat selular, kerusakannya

adalah akumulasi vakuol polisakarida, menghambat pematangan fagolisosom, merusak membran fagolisosom, depolarisasi dan fragmentasi mitokondria, edema dan abnormalitas sitoskeleton sel hospes, dan eksositosis yang disertai lisis sel yang berakibat kematian sel hospes. Pada tingkat jaringan (otak) dapat terbentuk massa jamur dan secara klinis mengakibatkan peningkatan tekanan intrakranial, infeksi diseminata dan kematian (Gambar 6).^{14,30}



Gambar 6. Mekanisme kerusakan yang ditimbulkan infeksi *Cryptococcus neoformans* dari tingkat molekular, selular, jaringan dan pejamu. (dimodifikasi dari Casadevall *et al.*,¹⁴ Sacht *et al.*³¹)

Manifestasi Klinis

Cryptococcus masuk ke dalam tubuh manusia dengan cara inhalasi spora ke dalam paru. Bentuk spora yang relatif dehidrasi terinhalasi, lalu proses rehidrasi akan terjadi di saluran pernafasan. Jamur akan ditangkap makrofag,²³ selanjutnya dapat terjadi penghancuran oleh makrofag dan sebagian bertahan hidup didalam makrofag bahkan melakukan replikasi. Infeksi primer di paru sering berlangsung tanpa gejala

terutama pada individu imunokompeten. Proses diseminasi ke organ lain dipengaruhi beberapa hal, diantaranya jumlah jamur yang dapat bertahan terhadap respons kekebalan pejamu, dan virulensi jamur.¹² Penyebaran jamur terutama adalah ke otak sebagai tempat predileksinya. Penyebaran terjadi melalui darah dan sebagian dapat menimbulkan infeksi sistemik yang bermanifestasi ke kulit.³² Infeksi paru, sebagai tempat masuk dapat menjadi infeksi paru kronik, yang pada awalnya berlangsung asimtomatik.

Kriptokokosis paru dapat menimbulkan gejala batuk, nyeri dada, pleuritis, demam, sesak napas, dan sindrom distres pernapasan akut terutama pada pasien imunokompromi.²⁴ *Cryptococcus neoformans* dilaporkan jarang memberikan gejala di paru, pada kondisi kelainan imunitas baik mayor maupun minor maka jamur langsung berdiseminasi ke otak. Hal itu berbeda dengan *C. gattii* yang sering mengakibatkan perdarahan paru. Infeksi saluran cerna biasanya tanpa gejala dan selama ini banyak dilaporkan melalui otopsi. Kriptokokosis kulit banyak dilaporkan sebagai bagian kriptokokosis diseminata, walaupun dapat merupakan infeksi primer di kulit.^{33,34}

Organ lain yang dilaporkan dapat terinfeksi jamur *Cryptococcus* adalah mata dan traktus urogenitalis. Dilaporkan sepertiga pasien terinfeksi HIV dengan kriptokokosis otak disertai kelainan mata. Kelainan tersering adalah papil edema yang disebabkan peningkatan tekanan intra kranial. Selain itu, dapat terjadi kehilangan penglihatan sebagian atau keseluruhan, dan paralisis otot motorik pada mata. Kehilangan penglihatan total sering bersifat akut, hal tersebut disebabkan atrofi saraf mata dan terutama diakibatkan infeksi *C. gattii*. Atrofi juga dapat disebabkan oleh neuritis saraf mata, namun hal tersebut tidak banyak ditemukan.³³⁻³⁵ Infeksi pada organ urogenital dapat dideteksi dengan kultur urin, prosedur biasanya didahului dengan pijatan prostat, positifitasnya sebesar 40%. Jamur juga sering ditemukan pada cairan semen pada saat organ lain sudah negatif. Hal tersebut menunjukkan bahwa jaringan prostat merupakan *point of relaps* kriptokokosis pada pasien AIDS.³⁶

Manifestasi klinis kriptokokosis bervariasi, mulai dari tanpa gejala hingga infeksi berat yaitu meningitis/meningoensefalitis/ensefalitis. Meningitis adalah manifestasi klinis tersering pada individu imunokompromi. Gejala tersering

pasien kriptokokosis meningeal adalah nyeri kepala yang makin lama makin berat. Manifestasi klinis lainnya adalah papiledema, malaise, demam, perubahan perilaku, kejang dan defisit neurologis, walaupun defisit neurologi fokal jarang terjadi.^{8,24} Kriptokokosis meningeal dapat mengakibatkan komplikasi serius, yaitu peningkatan tekanan intra kranial (TIK), gangguan penglihatan dan pendengaran.^{8,24} Peningkatan TIK dapat menimbulkan kaku kuduk dan penurunan kesadaran. Selain itu jamur *Cryptococcus* juga dilaporkan dapat mengakibatkan perubahan perilaku, perubahan status mental, bingung dan lupa.⁸

Lini pertama imunitas pada kriptokokosis adalah imunitas bawaan. Selanjutnya terjadi aktivasi imunitas selular adaptif yang merupakan respons imun paling penting dalam upaya eliminasi *Cryptococcus*. Sel polimorfonuklear (PMN) merupakan perangkat imunitas selular pertama yang datang ke area infeksi. Bila PMN dapat diinaktivasi oleh GXM yang terdapat pada simpai jamur, yang akan mengganggu fungsi sel NK, limfosit dan makrofag yang berperan dalam respons imun terhadap *Cryptococcus*. Sel T CD4 mengaktifasi makrofag menggunakan sitokin proinflamasi IFN γ , IL-2, IL-12 dan IL-18. Makrofag dapat memfagositosis jamur melalui mekanisme oksidatif *L-arginine* dengan menggunakan enzim arginase. Simpai berperan juga dalam menekan fungsi sel Th CD4 dan meningkatkan fungsi sitotoksik sel Th CD8.^{33,37}

Diagnosis

Penegakan diagnosis kriptokokosis dilakukan berdasarkan beberapa hal, meliputi anamnesis, gejala klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium. Diagnosis klinis dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis dan gejala klinis yang ditemukan. Pemeriksaan penunjang diagnosis adalah pemeriksaan

laboratorium klinik, dan radiologi, sementara diagnosis pasti ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan mikologi pada cairan tubuh steril, yakni penemuan jamur dan deteksi antigen pada cairan otak. Menurut De Pauw *et al*, hal tersebut menunjukkan penyakit jamur invasif yang *proven* kriptokokosis.^{12,38}

Hasil pemeriksaan laboratoroium klinis yang dianggap membantu penegakkan diagnosis meningitis bakterial adalah rasio sel polimorfonukleal (PMN) terhadap sel mononuklear (MN), yang merupakan representasi proses inflamasi.³⁹ Pada kriptokokosis meningeal belum diketahui pasti peran rasio tersebut dalam perjalanan penyakit. Lipovsky *et al*,³⁹ melaporkan bahwa salah satu komponen simpai yaitu GXM menurunkan jumlah PMN dan konsentrasi TNF α di cairan otak, serta proses inflamasi di jaringan otak rendah.

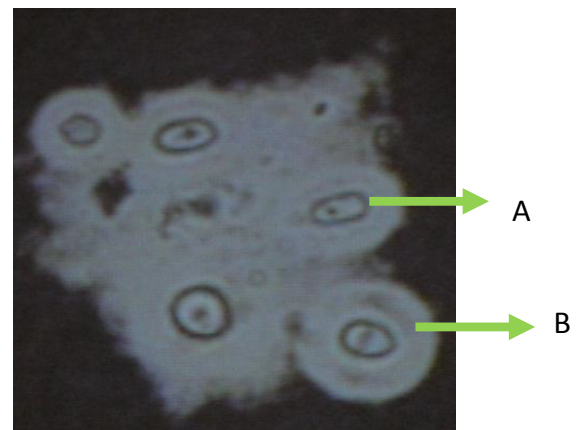
Pemeriksaan laboratorium mikologi terdiri atas pemeriksaan langsung bahan klinik dengan tinta india, dan kultur pada medium rutin agar sabouraud dekstrose (ASD) sebagai medium isolasi, dan agar *bird seed* (ABS) sebagai medium identifikasi. Pada ABS jamur akan tumbuh sebagai koloni coklat gelap karena pembentukan melanin. Deteksi antigen dalam darah dan cairan otak dapat dilakukan dengan metode *lateral flow assay*/ LFA dan aglutinasi lateks/ AL. Hasil positif pada pemeriksaan serum merupakan diagnosis *presumptif* meningitis dan harus dilanjutkan dengan pemeriksaan cairan otak untuk memastikan keterlibatan otak.²⁴ Baku emas diagnosis kriptokokosis adalah kultur bahan klinik.³⁷

Koloni yang tumbuh pada kultur dapat diidentifikasi secara mikroskopis dengan tinta India untuk melihat pembentukan kapsul. Identifikasi spesies dilakukan secara biokimiawi misalnya dengan kit komersial API 20 AUX C (#20210, *Biomerieux*, USA). Identifikasi *Cryptococcus* juga dapat dilakukan berdasarkan analisis molekular (DNA) dan spektrum protein

jamur menggunakan sistim *matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry* (MALDI-TOF MS) (*Microflex™ series* (Bruker, Jerman).⁴⁰

Pemeriksaan laboratorium serologi yang direkomendasikan WHO untuk diagnosis kriptokokosis adalah deteksi antigen dengan metode LFA dan AL (CrAg LFA IMMY Oklahoma, Amerika Serikat dan Pastorex™ Crypto Plus #61747, Bio-Rad, Perancis - Gambar 10),⁴¹ pemeriksaan tinta india dan kultur cairan otak. Sensitivitas pemeriksaan LFA/ AL pada cairan otak sebesar 97%.¹²

Pemeriksaan cairan otak dengan tinta india akan memberikan hasil positif bila jumlah sel jamur sekitar 10^3 - 10^4 sel/ml cairan otak. Pada pemeriksaan tinta India, simpai tidak menyerap warna, tinta hanya memberikan latar belakang gelap sehingga jamur mudah terlihat (Gambar 7). Ditemukannya jamur dalam cairan otak merupakan diagnosis pasti. Sensitivitas metode tinta india pada cairan otak hanya 70%. Metode lain pengamatan simpai adalah dengan menambahkan antibodi spesifik sehingga terdapat ikatan antibodi dengan polisakarida komponen simpai.¹²



Gambar 7. Pewarnaan tinta india: sel ragi berkapsul, *C. neoformans* dari spesimen cairan otak pasien AIDS. Tampak sel ragi (A) yang dikelilingi oleh simpai tebal (B). Jelas terlihat pada latar belakang gelap (foto: Wahyuningsih, 2008)

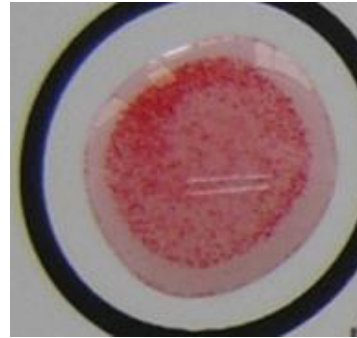
Metode lain yang digunakan dalam penegakkan diagnosis kriptokokosis adalah biakan bahan klinik. Pemiakan dilakukan pada media ASD dan ABS yang diinkubasi pada suhu kamar selama 48-72 jam. Pada medium ASD, isolat yang tumbuh terlihat sebagai koloni ragi berwarna kuning hingga coklat muda, berlendir atau kering (Gambar 8). Pada media ABS jamur tumbuh sebagai koloni ragi berwarna coklat tengguli (Gambar 9).



Gambar 8. *Cryptococcus neoformans* di media ASD. Biakan berumur tiga hari. Koloni ragi berwarna kekuningan dengan permukaan berlendir.⁴²



Gambar 9. Isolat *C. neoformans* pada media ABS; koloni ragi berwarna coklat tengguli⁴²



Gambar 10. Hasil positif deteksi antigen *Cryptococcus* dengan metode aglutinasi lateks; hasil positif tampak seperti gumpalan berpasir.⁴²

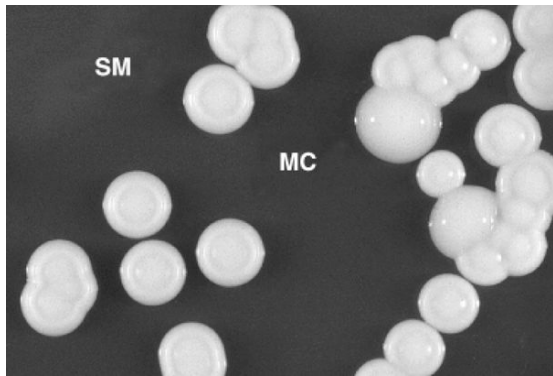


Gambar 11. Pemeriksaan deteksi antigen *Cryptococcus* kompleks dengan metode LFA; hasil positif tampak dua garis pada carik celup LFA.⁴²

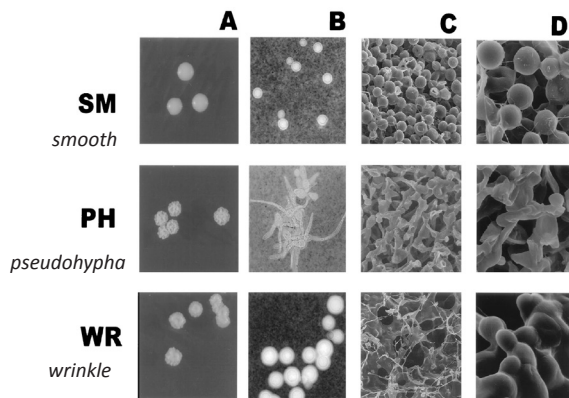
Identifikasi Fenotipik

Jamur *C. neoformans* dan *C. gattii* dapat dibedakan berdasarkan sifat biokimia yang terlihat sebagai kemampuan mengubah warna medium *glycine bromothymol blue* (CGB). *Cryptococcus neoformans* tidak dapat mengubah warna medium CGB sehingga medium tetap berwarna krem. Kadar enzim kreatinin deaminase yang dihasilkan tidak cukup untuk degradasi kreatinin, sehingga amonia yang dihasilkan tidak cukup untuk mengubah pH/warna medium.⁴³ *Cryptococcus gattii* mengubah warna medium CGB menjadi biru karena memproduksi cukup banyak enzim kreatinin deaminase.⁴³

Fenotipe lain yang dapat diamati adalah morfologi koloni. Ada empat jenis morfologi koloni yaitu *mucoïd*, *smooth*, *wrinkle* dan *white opaque*. Keempat morfologi memiliki tampilan yang berbeda pada kultur dan pemeriksaan dengan tinta India.¹⁹



Gambar 12. Morfologi koloni jamur *Cryptococcus* sp. MC (*mucoïd*) dan SM (*smooth*). (dimodifikasi dari Jain *et al.*).¹³



Gambar 13. Gambaran morfologi sel dan kultur *Cryptococcus*. A: jenis koloni, pembesaran 4 \times , B: Pemeriksaan dengan tinta India (250 \times), C & D jenis koloni dengan mikroskop elektron (C: 1000 \times , D: 5000 \times). (dimodifikasi dari Fries *et al.*).¹⁸

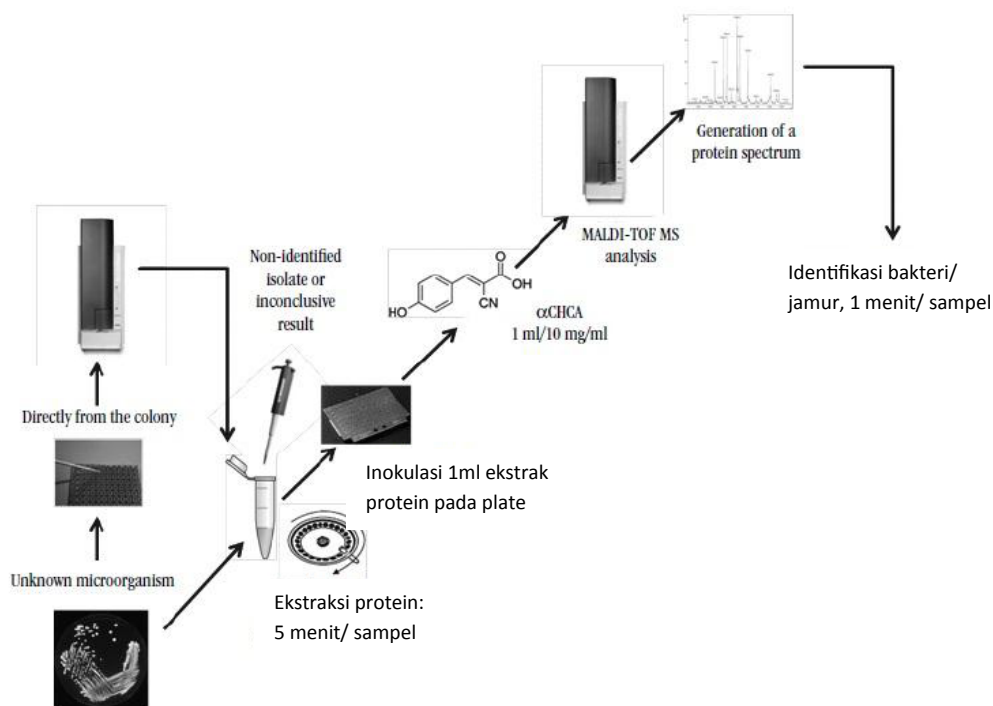
Penentuan nama koloni *pseudohypha* belum disepakati, sedangkan ketiga nama morfologis lainnya telah banyak digunakan. Berdasarkan penelitian *in-vitro* dan hewan coba, diketahui koloni *wrinkle* lebih virulen dibanding koloni *pseudohypha* dan *smooth*

dan koloni *pseudohypha* lebih virulen dibandingkan koloni *smooth*.^{18,44} Morfologi koloni dapat mengalami perubahan yang dikenal sebagai *phenotypic switching*. Perubahan tersebut dapat terjadi di dalam tubuh manusia maupun di laboratorium.^{18,44}

Identifikasi Molekular

Cryptococcus dapat diidentifikasi menggunakan berbagai metode antara lain dengan mempelajari spektrum protein dan struktur basa DNA jamur. Spektrum protein dan urutan basa DNA bersifat khas dan dapat digunakan sebagai dasar identifikasi.

Metode identifikasi berdasarkan spektrum protein dilakukan dengan dua cara yakni *matrix-assisted laser desorption/ionization* (Maldi) dan *time of flight mass spectrometry* (TOF) yang digabung menjadi Maldi-TOF. Prinsip Maldi adalah menghasilkan fase gas dengan cara ionisasi lunak yang mengubah molekul kecil menjadi fase gas tanpa merusak struktur protein. Caranya adalah mencampur sampel (koloni jamur) dengan matriks khusus yang tersedia. Selanjutnya sinar laser ditembakkan pada matriks yang akan menyerap sinar UV (λ 337 nm), dan dengan cepat berubah menjadi energi panas. Sebagian kecil matriks memanaskan dengan cepat (dalam nano detik) dan menguap bersama dengan sampel menjadi gas atau ion. Gas/ion yang terbentuk memiliki ukuran berbeda-beda, yang berukuran kecil akan mencapai detektor lebih cepat dibandingkan dengan ion ukuran besar (*time flight*). Perbedaan tersebut khas untuk tiap mikro-organisme sehingga memungkinkan identifikasi sampai taraf spesies atau strain. Peralatan yang telah tersedia secara komersial diantaranya MALDI-TOF MS microflexTM series (Bruker, Jerman) (Gambar 14).^{41,43}



Gambar 14. Prinsip kerja MALDI-TOF MS microflex™ series (Bruker, Germany) dalam mengidentifikasi mikro-organisme termasuk jamur. (dimodifikasi dari maldi+tof+ms+pdf&safe)⁴⁵

Metode identifikasi berbasis molekular lain adalah AFLP-PCR atau disebut *amplified length polymorphism* (AFLP) saja. Prinsipnya adalah identifikasi genom DNA berdasarkan amplifikasi wilayah/fragmen DNA genom yang telah dicerna enzim restriksi. Hasilnya berupa polimorfisme mikroorganisme yang bersifat spesies spesifik. Untuk *Cryptococcus*, reaksi PCR biasanya digunakan primer yang sesuai dengan tujuan identifikasi. Primer STE12, dan GPA1, bertujuan untuk identifikasi *mating type* yang dirancang dari wilayah gen *STE12* dan *GPA1*.⁴⁶ Metode lain yang juga dapat digunakan untuk identifikasi adalah *restricted fragment length polymorphism* (RFLP) yang mengamplifikasi gen *URA5* dan *multilocus sequence typing* (MLST) yang mengamplifikasi tujuh lokus gen jamur tersebut.^{6,46,47} Metode-metode tersebut sangat akurat namun rumit dan mahal.⁴⁶

Luaran Klinis

Prevalensi kriptokokosis sebagai infeksi oportunistik pada pasien dengan HIV mencapai 12%. Prevalensi tersebut menurun setelah tersedia obat anti virus (ARV), terutama di negara-negara maju. Di negara berkembang karena keterbatasan mendapatkan ARV, prevalensinya masih tetap tinggi,⁴⁷ namun kewaspadaan terhadap penyakit tersebut meningkat termasuk di Indonesia. Kriptokokosis meningeal merupakan kelainan SSP yang menyebabkan kecacatan pada 10% pasien dan 4% kematian pada pasien.^{48,49} Pada pasien terinfeksi HIV/AIDS, angka kematian bervariasi antara 13-44%.¹³

Luaran klinis kriptokokosis meningeal sangat bervariasi, tergantung dari beberapa faktor, diantaranya penyakit dasar, imunitas pasien, keparahan penyakit, diagnosis dini,

infeksi lain yang menyertai, dan tatalaksana yang cepat dan tepat. Status imun individu sangat menentukan perjalanan penyakit, makin rendah imunitas makin tinggi angka kesakitan dan kematian pasien.^{48,49} Darma *et al.*³⁵ melaporkan bahwa infeksi HIV merupakan faktor utama yang mempengaruhi luaran klinis pasien kriptokokosis meningeal. Beberapa hal yang turut mempengaruhi adalah ketepatan diagnosis, hanya 26% pasien yang di diagnosis dengan tepat.⁴⁹ Selain itu rendahnya pasien yang mendapat ARV (9%) juga turut mempengaruhi mortalitas.⁵ Scriven *et al.*⁵⁰ melaporkan bahwa mortalitas pasien kriptokokosis meningeal berkaitan dengan turunnya konsentrasi INF γ dan jumlah sel CD4-CD8.

Cryptococcus sp. sebagai penyebab kriptokokosis meningeal ditemukan di seluruh dunia, dengan penyebaran *C. neoformans* lebih luas dibandingkan *C. gattii*. Tujuh nama baru *Cryptococcus* sp. telah diusulkan dan berdasarkan hal itu penyebarannya bervariasi di beberapa negara. Keragaman genotipe dapat diperoleh baik pada satu negara maupun dalam satu pasien kriptokokosis meningeal. Manifestasi klinis yang muncul berbeda-beda, namun utamanya adalah sakit kepala, demam dan penurunan kesadaran. Prosedur diagnosis dapat dipilih mulai dari pemeriksaan konvensional hingga berbasis molekular dan protein. Luarannya klinis dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya beban jamur, penyakit dasar, status imun pasien, diagnosis dini, serta ketersediaan obat.

Daftar Pustaka

1. Chang YC, Stins MF, McCaffery MJ, Miller GF, Pare DR, Dam T, *et al.* Cryptococcal yeast cells invade the central nervous system via transcellular penetration of the bloodbrain barrier. *Infect Immun.* 2004;72(9):4985-95.
2. Kayhan K, Hagen F, Pan W, Simwami S, Fisher MC, Wahyuningsih R, *et al.* Geographically structured populations of *C. neoformans* variety *grubii* in Asia. Correlate with HIV status and show a clonal population structure. *PLoS ONE.* 2013; 8(9): e72222..
3. Barreto de Oliveira MT, Boekhout T, Theelen B, Hagen F, Baroni FA, Lazera MS *et al.* *Cryptococcus neoformans* shows a remarkable genotypic diversity in Brazil. *J Clin Microbiol.* 2004;42(3):1356-9.
4. Hagen F, Khayhan K, Theelen B, Kolecka A, Polacheck I, Sionov E, *et al.* Recognition of seven species in the *C. gattii/ C. neoformans* species complex. *Fungal Gen and Biol.* 2015; 78:16-48.
5. Pan W, Khayhan K, Hagen F, Wahyuningsih R, Chakrabarti A, Chowdhary A, *et al.* Resistance of Asian *C. neoformans* serotype a is confined to few microsatellite genotypes. *PLoS One.* 2012;7(3):1-9.
6. Guerrero A, Jain N, Goldman DL, Fries BC. Phenotypic switching in *Cryptococcus neoformans*. *Microbiology.* 2006 (152): 3–9
7. Casadevall A, Perfect JR. *Taxonomy in C. neoformans.* Washington DC: ASM Press. 1998. p.29-40.
8. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. *Brit Med Bull.* 2004;72: 99-118.
9. Chang AL, Doering TL. Maintenance of mitochondrial morphology in *Cryptococcus neoformans* is critical for stress resistance and virulence. 2018. *mBio* 9:e01375-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.01375-18.29>.
10. Almeida F, Wolf JM, Casadevall A. Virulence-Associated Enzymes of *Cryptococcus neoformans*. *Eucar cell.* 2015; 14 (12): 1173-85.
11. Anekthananon T, Manosuthi W, Chetchotisakd P, Kiertiburanakul C, Supparatpinyo K, Ratanasuwan P. *et al.* Predictors of poor clinical outcome of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients. *Intern J STD AIDS.* 2011; 22: 665–670.
12. Dromer F, Levitz SM. Invasion of *Cryptococcus* into the central nervous system. Dalam: Heitman J, Kozel TR, Kwon-Chung KJ, Perfect J, Casadevall A, editors. *Cryptococcus: from human pathogens to model yeast.* Washington DC: ASM; 2011. p.465-71.
13. Jain N, Guerrero A, Fries BC. Phenotypic switching and its implications for the pathogenesis of *Cryptococcus neoformans*. *FEMS Yeast Res.* 2006 June ; 6(4): 480–488.
14. Casadevall A, Coelho C, Alanio A. Mechanisms of *Cryptococcus neoformans*-mediated host damage. *Front Immunol.* 2018; 9:855.
15. Viviani MA, Tortorano AM. Cryptococcosis. In: Anaisse EJ, Mc Ginnis MR, Pfaller MA, editors. *Clinical mycology.* 2nd ed. New York: Churchill

- Livingstone Elsevier; 2009. p. 231-49.
16. Wickes BL. The role of mating type and morphology in *Cryptococcus neoformans* pathogenesis. *Intern J Med Microbiol.* 2002; 292(5-6): 313-29.
 17. Lin X, Nielsen K, Patel S, Heitman J. Impact of mating type, serotype, and ploidy on the virulence of *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun.* 2008; 76(7): 2923-38.
 18. Fries BC, Taborda CP, Serfass E, Casadevall A. Phenotypic switching of *Cryptococcus neoformans* occurs in vivo and influences the outcome of infection. *J Clin Invest.* 2001; 108(11): 1639-1648.
 19. Ma H, May RC. Virulence in *Cryptococcus* Species. Dalam Laskin AI, Sariaslani S, Gadd GM (editors), *Advances in applied microbiology.* Burlington: Academic Press; 2009. p.131-90.
 20. Zhu X, Williamson PR. Mini Review: Role of laccase in the biology and virulence of *Cryptococcus neoformans*. *FEMS Yeast Research* 5; 2004: 1-10.
 21. Dalisay DS, Saludes JP, Molinski TF. Ptilomycalin A Inhibits Laccase and 275 Melanization in *Cryptococcus neoformans*. *Bioorg Med Chem.* 2011; 19: 6654-7.
 22. Qiu Y, Dayrit JK, Davis MJ, Carolan JF, Osterholzer JJ, Curtis JL, Olszewski MA. Scavenger receptor a modulates the immune response to pulmonary *Cryptococcus neoformans* infection. *J Immunol.* 2013; 191(1): 238-48. doi:10.4049/jimmunol.1203435.
 23. Rothe C, Sloan DJ, Goodson P, Chikafa J, Mukaka M, *et al.* A prospective longitudinal study of the clinical outcomes from cryptococcal meningitis following treatment induction with 800 mg oral fluconazole in Blantyre, Malawi. *PLoS ONE.* 2013; 8(6): e67311.
 24. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS.* 2009;23(4):525-30.
 25. Cogliati M. Global Molecular Epidemiology of *C. neoformans* and *C. gattii*: An Atlas of Molecular Type. *Scientifica.* 2013:1-23.
 26. Angela-Gelli-Cali-University-neuroscience-2-1. Mekanisme migrasi transelular *Cryptococcus* sp. melewati sawar darah otak. Diunduh dari: cdn2.researchfeatures.com/wp-content/uploads/2016/12/diunduh_pada_tanggal_6_Februari_2019.
 27. Wang H, Sun J, Goldstein H. Human immunodeficiency virus type 1 infection increases the in vivo capacity of peripheral monocytes to cross the blood-brain barrier into the brain and the in vivo sensitivity of the blood-brain barrier to disruption by lipopolysaccharide. *J Virol.* 2008; 82:7591-600.
 28. Charlier C, Nielsen K, Chretien F, Daou S, Dromer F, Brigitte M. Evidence of a role for monocytes in dissemination and brain invasion by *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun.* 2009; 77(1): 120-7.
 29. Santiago-Tirado FH, Onken MD, Cooper JA, Klein RS, Doering TL. Trojan horse transit contributes to blood-brain barrier crossing of a eukaryotic pathogen. *mBio.* 2017; 8: e02183-16.
 30. Aaron PA, Jamklang M, Uhrig JP, Gelli A. The blood-brain barrier internalises *Cryptococcus neoformans* via the EphA2-tyrosine kinase receptor. *Cell Microbiol.* 2018; 20 (3). doi: 10.1111/cmi.12811.
 31. Sacht GL, de Lima AM, Perdomo YC, Boigues RS, Takita LC, Filho GH. Disseminated cryptococcosis with cutaneous involvement in an immunocompetent patient. *An Bras Dermatol.* 2016;91(6):832-4.
 32. Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin N Am* 2006;20:507-44.
 33. Corti M, Solari R, Cangelosi D, *et al.* Sudden blindness due to bilateral optic neuropathy associated with cryptococcal meningitis in an AIDS patient. *Rev Iberoam Micol* 2010;27:207-9.
 34. Arechavala AI. Métodos de Diagnóstico de la Criptococosis Asociada al SIDA. Tesis de Doctorado. Facultad de Medicina. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires; 1998.
 35. Imran D, Estiasari R, Maharani K, Sucipto, Lestari DC, Yunus RE *et al.* Presentation, etiology, and outcome of brain infections in an Indonesian hospital. A cohort study. *Neurol: Clin. Pract.* 2018; 8(5): 1-10
 36. Negroni R. Criptococosis. In: Benetucci J, editor. *Sida y Enfermedades Asociadas. Diagnóstico, Clínica y Tratamiento.* 3rd ed. Buenos Aires: FUNDAI; 2008. p. 332-6.
 37. World Health Organization. Rapid advice: diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. Geneva: 2011. WHO guidelines.
 38. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly sJP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, *et al.* Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/ MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(12):1813-21.
 39. Lipovsky MM, Tsenova L, Coenjaerts FE, Kaplan G, Cherniak R, Hoepelman.

- Cryptococcal glucuronoxylomannan delays translocation of leukocytes across the blood-brain barrier in an animal model of acute bacterial meningitis. *J Neuroimmunol.* 2000; 111 (1-2): 10-4.
40. Heitman J. Evolution of eukaryotic microbial pathogens via covert sexual reproduction. *Cell Host Microbe.* 2010;8 : 86–99.
 41. Posteraro B, Vella A, Cogliati M, Posteraro P, Florio AR, De Carolis E. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry-based method for discrimination between molecular types of *C. neoformans* and *C. gattii*. *J Clin Microbiol.* 2012;50(7):2472-6
 42. Departemen Parasitologi FKUI. Koleksi foto pemeriksaan jamur *Cryptococcus* sp.
 43. Wieser A, Schneider L, Jung J, Schubert S. MALDI-TOF MS in microbiological diagnostics-identification of microorganisms and beyond (mini review). *Appl Microbiol Biotechnol.* 2012; 93: 965-74.
 44. Fries BC, Goldman DL, Cherniak R, Ju R, Casadevall A. Phenotypic switching in *cryptococcus neoformans* results in changes in cellular morphology and glucuronoxylomannan structure. *Infect Immun.* 1999;11: 6076-83.
 45. Prinsip kerja mesin Malditof MS. Diunduh dari https://www.google.com/search?q=maldi+tof+ms+pdf&safe=strict&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEw1uJW0pOPfAhVMFHIKHQwIDbEQ_AUIDigB&biw=1328&bih=575#imgrc=5IDjqKHpQLnlqM. Pada tanggal 10 januari 2019.
 46. Viviani MA, Wen H, Roverselli A, Caldarelli-Stefano R, Cogliati M, Ferrante P, *et al.* Identification by polymerase chain reaction fingerprinting of *C. neoformans* serotype AD. *J Med Vet Mycol.* 1997; 35: 355-60.
 47. Guinea J, Hagen H, Pel á ez T, Boekhout T, Tahoune H, Torres-narbona M. Antifungal susceptibility, serotyping, and genotyping of clinical *C. neoformans* isolates collected during 18 years in a single institution in Madrid, Spain. *Med Mycol.* 2010;(48):942-8.
 48. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol* 2017;16:877–97.
 49. Ganiem AR, Parwati I, Wisaksana R, van der Zandenc A, van de Beekd D, Sturme P, *et al.* The effect of HIV infection on adult meningitis in Indonesia: a prospective cohort study. *AIDS.* 2009;23(17):2309-16.
 50. Scriven JE, Graham LM, Schutz C, Scriba TJ, Wilkinson KA, Wilkinson RJ *et al.* The CSF immune response in hiv-1-associated cryptococcal meningitis: macrophage activation, correlates of disease severity, and effect of antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017; 75: 299–307.