

MAJALAH KEDOKTERAN **UKI**

DAFTAR ISI

Editorial

- Peran Bahan Alam sebagai Sumber Obat Modern
Muhammad Alfarabi..... 1
- Effects of *Annona muricata* Extract on Short Chain Fatty Acid Level of Colorectal Cancer Patients
Lili Indrawati, Purwastyastuti, Murdani Abdullah, Ingrid S. Surono..... 3 - 8
- Uji Efektivitas Ekstrak Biji Kakao (*Theobroma cacao L.*) sebagai Antibakteri dalam Berbagai Konsentrasi pada *Streptococcus pyogenes*
Dame J. Pohan, Angela P. Kakerissa, Evy S. Arodes
.....9- 14
- Aktivitas Antijamur Ekstrak Biji Pepaya (*Carica Papaya L.*) Varietas Bangkok
Forman E. Siagian, Dena C. Sabono, Muhammad Alfarabi 15-19
- Bakteri Penyebab Otitis Media Supuratif Kronis di Rumah Sakit Umum Universitas Kristen Indonesia
Tio D. Parhusip, Bambang S.R. Utomo, Lina Marlina, Fransiscus H, Poluan, Jurita Falorin, Adli Nurfachri, Dame J.Pohan..... 20 - 24
- Sindrom McCune Albright dengan Manifestasi Fraktur Berulang
Ruth Nadya, Frida Soesanti... 25 - 33
- Laju Filtrasi Glomerulus pada Anak : Metode Apa yang digunakan ?
Nitish B. Adnani, Sudung O. Pardede... 34 - 42



ISSN No 0216-4752 No.
Tahun XXXI
Januari - April 2020

1

Editorial

Peranan Bahan Alam sebagai Sumber Obat Modern

Muhammad Alfarabi

Majalah Kedokteran UKI

Saat ini Indonesia merupakan negara yang memiliki tingkat keanekaragaman hayati terestrial tertinggi kedua di dunia. Bila digabungkan dengan keanekaragaman hayati di laut, Indonesia menjadi negara dengan keanekaragaman hayati tertinggi di dunia. Hal tersebut dapat terjadi karena kondisi iklim tropis yang sangat memanjakan pertumbuhan dan perkembangan organisme di negeri ini. Berdasarkan data Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI), 10% dari total spesies tumbuhan dunia ada di Indonesia. Begitu juga dengan keanekaragaman fauna, sekitar 12% mamalia dunia ada di Indonesia.¹ Pandemi COVID-19 pada awal tahun 2020, mengingatkan kembali pada bangsa ini akan kekayaan flora yang sudah dipakai oleh leluhur sebagai obat tradisional untuk mencegah dan menyembuhkan penyakit. Karenanya pada tahun 2020, banyak masyarakat mulai melirik kembali bahan alam yang dapat dijadikan obat tradisional.

Pada edisi ini, termuat tiga artikel utama yang mengeksplorasi aktivitas bahan alam berupa ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*), ekstrak biji kakao (*Theobroma cacao*) dan ekstrak biji pepaya (*Carica papaya*) varietas Bangkok. Indrawati *et al.*, menggunakan ekstrak daun sirsak sebagai bahan alam yang merupakan antikanker. Ekstrak tersebut memiliki banyak kandungan senyawa polifenol yang dapat merubah komposisi mikrobiota usus karena memiliki efek seperti prebiotik.² Perubahan mikroekologi tersebut dapat meningkatkan fermentasi serat dari asupan sehingga menghasilkan asam lemak rantai pendek seperti asam butirat dan senyawa tersebut dapat mencegah terjadinya kanker kolon.³ Selain itu, Dame *et al.*, menggunakan ekstrak biji kakao sebagai antibakteri terhadap *Streptococcus pyogenes* yang dapat menyebabkan *scarlet fever*. Biji kakao mengandung flavonoid dan senyawa tersebut memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, dan *Staphylococcus aureus*.⁴ Artikel lainnya yang ditulis oleh Siagian *et al.*, menggunakan ekstrak biji pepaya sebagai anti jamur. Biji pepaya yang selama ini dianggap tidak banyak gunanya, ternyata secara tradisional sudah dipakai oleh masyarakat di Indonesia sebagai obat penyakit kulit. Alkaloid yang terkandung pada biji pepaya memiliki efek toksik.⁵

Artikel asli lainnya adalah penelitian deskriptif, dengan pendekatan secara *clinical series* mengenai bakteri penyebab otitis media supuratif kronis ditulis oleh Tio *et al.* Sebuah laporan kasus yang ditulis oleh Ruth dan Frida mengenai *Sindrom McCune Albright* (SMA) dan tinjauan pustaka mengenai metode pengukuran laju filtrasi glomerulus pada anak yang ditulis oleh Nitish dan Pardede juga melengkap dari edisi penerbitan kali ini.

Selamat membaca.

Daftar Pustaka

1. Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia. Potensi keanekaragaman hayati Indonesia untuk bioprospeksi dan bioekonomi. Diunduh dari <http://lipi.go.id/berita/Potensi-Keanekaragaman-Hayati-Indonesia-untuk-Bioprospeksi-dan-Bioekonomi/22154> 1 Mei 2021.
2. Laparra JM, Sanz Y. Interactions of gut microbiota with functional food components and nutraceuticals. *Pharmacol Res.* 2010;61(3):219-25.
3. Lupton JR. Microbial degradation products influence colon cancer risk: the butyrate controversy. *J Nutr.* 2004;134(2):479-82.

4. Mulyatni AS, Budiani A, Taniwiryo D. Aktivitas antibakteri ekstrak kulit buah kakao (*Theobroma Cacao* L.) terhadap *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, dan *Staphylococcus aureus*. E-Journal Menara Perkebunan. 2012; 80(2):77-84.
5. Alfarabi M, Fauziayuningtias A. Analisis nilai toksisitas ekstrak biji pepaya (*Carica papaya*) dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT). Nat Scie: J Scie Tech. 2017; 6(2): 153-8

Effects of *Annona muricata* Extract on Short Chain Fatty Acid Level of Colorectal Cancer Patients

Lili Indrawati,^{1*} Purwastyastuti,² Murdani Abdullah,³ Ingrid S. Surono⁴

¹Department of Pharmacology and Therapy Faculty of Medicine Universitas Kristen Indonesia Jakarta

²Department of Pharmacology Faculty of Medicine Universitas Indonesia/Dr. Cipto Mangunkusumo General National Hospital Jakarta

³Division of Gastroenterology Department of Internal Medicine Faculty of Medicine Universitas Indonesia/Dr. Cipto Mangunkusumo General National Hospital Jakarta

⁴Food Technology Department Faculty of Engineering Bina Nusantara University Jakarta

Abstract

Annona muricata leaves contains phytochemical substances, such as alkaloids, tannins, flavonoids, saponins, anthraquinones and cardiac glycosides, ellagic acid, triterpenoids, β - sitosterol. Polyphenols are considered to be potential in providing health benefits via modulation the gut microecology. Alteration of the gut microbiota composition can be achieved by consuming of flavonol-rich foods that exerting prebiotic-like effects. Short chain fatty acids (SCFA) that are produced from highly fermentable fibers is considered to be protective against colon cancer. Subjects were assigned consecutively into two group: ethanolic extract of *A. muricata*, and maltose as placebo. Ssupplementation was conducted for 8 weeks in a capsule. SCFA level assessment was conducted at baseline and the end of the study period. Gas liquid chromatography was used to determine concentration of butyrate. Fiber intake was measured using food record. Concentrations of fecal butyrate level was not significantly different between Fraction of *A. muricata* water extract that is soluble in ethanol (FAMSE) and placebo ($p=0.854$). Level of others SCFA were also not significantly different. The low fiber intake is consistent with the finding on fecal butyrate concentration, as shown by no significant increase in both groups. There is no statistically significant effect of supplementation with ethanol-soluble fraction of *A. muricata* leaves water extract on fecal SCFA level of colo rectal cancer (CRC) patients, and in line with fiber intake below recommended daily allowance throughout the study period.

Keywords: phytochemical substances, fiber intake, gut microbiota

Efek Ekstrak *Annona muricata* terhadap Kadar Asam Amino Rantai Pendek pada Pasien Kanker Kolorektal

Abstrak

Daun sirsak (*Annona muricata*) mengandung senyawa fitokimia seperti alkaloid, tanin, flavonoid, saponin, antraquinon, *cardiac glycosides*, *ellagic acid*, triterpenoid, dan β -sitosterol. Polifenol memiliki potensi yang baik dalam kesehatan dengan cara memodulasi mikro-ekologi usus. Komposisi microbiota usus dapat berubah dengan cara mengkonsumsi makanan yang banyak mengandung flavonol yang memberikan efek seperti prebiotik. Asam lemak rantai pendek yang dihasilkan dari fermentasi tinggi serat dapat mencegah terjadinya kanker kolon. Subyek penelitian dibagi menjadi dua kelompok secara berurutan, yaitu ekstrak etanol *Annona muricata* dan maltosa sebagai plasebo. Pemberian suplemen dilakukan selama 8 minggu dalam bentuk kapsul. Pengukuran kadar asam lemak rantai pendek dilakukan pada awal dan akhir masa studi ini. Pengukuran kadar asam butirat dilakukan dengan kromatografi gas. Asupan serat diukur berdasarkan catatan makanan. Konsentrasi kadar asam butirat pada feses tidak berbeda signifikan dengan fraksi ekstrak air *Annona muricata* yang larut di dalam etanol dan plasebo ($p=0.854$). Kadar dari asam lemak rantai pendek lainnya juga tidak berbeda nyata. Asupan serat yang rendah sejalan dengan pengukuran kadar asam butirat di feses yang menunjukkan tidak ada peningkatan secara signifikan pada kedua kelompok. Tidak terdapat pengaruh yang signifikan suplementasi dengan fraksi larut etanol ekstrak air daun *Annona muricata* pada konsentrasi asam lemak rantai pendek feses dari pasien kanker kolon dan hal itu sejalan dengan asupan serat dibawah rekomendasi harian yang dilakukan selama masa studi ini.

Kata kunci: senyawa fitokimia, asupan serat, microbiota saluran cerna

*LI: Penulis Koresponden; E-mail: lili_zain@yahoo.com

Makalah ini merupakan *preprint* dan belum selesai menjalani proses *review* dan *editing*

Background

Annona muricata leaves contains phytochemical substances, such as alkaloids, tannins, favonoids, saponins, anthraquinones and cardiac glycosides, ellagic acid, triterpenoids, β -sistosterol.¹⁻³ Several plant polyphenols may decrease the incidence of many types of cancers, especially in colon epithelia hence they may have chemoprevention property such as flavonoidquercetin and flavone (2-phenyl-4H-1-benzopyran-4-one).⁴

Polyphenols are also considered to be potential in providing health benefits via modulation the gut micro-ecology. Alteration of the gut microbiota composition can achieved by consuming of favonol-rich foods that exerting prebiotic-like effects.⁵ The extract of dried *A. muricata* leaves have been shown to exert antimicrobial or bacteriostatic activities towards some species of bacteria in agar plate such as *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella flexneri*.⁶ By definition, all dietary fibers comes relatively intact in the large intestine because it does not undergo digestion in the small intestine. The type of fiber and the colonic microbiota determine its metabolism. Short chain fatty acids (SCFA) that are produced from highly fermentable fibers is considered to be protective against colon cancer.⁷

Materials and methods

The subjects were CRC outpatient after undergoing tumor surgery at *Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo* (Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital), Jakarta, Indonesia.

Approval of the study protocol was given by Committee of Medical Ethics, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia (No. 406/H2.F1/ETIK/2013). The study protocol was also registered on ClinicalTrials.gov under the identifier NCT02439580. Subject participation was optional, and written informed consent was acquired before joining the study. The study was held from October 2013-June 2014.

The inclusion criteria are male and female CRC patients older than 30 years who had receiving tumor resection care, agree to take one capsule per day of *A. muricata* extract or a placebo as an additional treatment throughout the study period were enrolled in the study and having adequate hematological and biochemical parameters and a Karnofsky performance status of $\geq 60\%$.

Patients with uncontrolled hypertension (untreated systolic blood pressure >160 mm Hg, or diastolic blood pressure >95 mm Hg); severe heart problems; upper limit of serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT), serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT), and creatinine are 111 U/L, 123 U/L, 3.6 mg/dL respectively; a disability causing them incapable to communicate verbally; or a history of cancers other than colorectal (such as non-melanoma skin cancer, basal cell carcinoma, and squamous cell carcinoma) in the past five years, were excluded from the study. To avoid potentially conflicting conditions and treatments, patients with the following conditions were also eliminated from the study: pregnant or lactating women, and those not using sufficient contraception, patients taking other-research's drugs, patients with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC), and patients consuming probiotic supplementation during the study period.

***Annona muricata* L. extract**

The *A. muricata* extract involved in this study is fraction of *A. muricata* water extract that is

soluble in ethanol (FAMSE). FAMSE contains 0.36% acetogenin (w/w) or 3.6 mg/g, and a 10g water extract is equivalent to a 2g ethanolic fraction. The study subjects consumed either 300 mg of FAMSE or maltose as a placebo in the form of a capsule after breakfast.

Procedures

A randomized double-blind placebo-controlled trial (RCT) was performed. The patients were randomly allocated into either FAMSE or placebo, through block randomization (four patients per block), supplementation was given for eight weeks.

SCFA level assessments were conducted at baseline and the end of the study period. Gas liquid chromatography was used to determine concentration of butyrate. Fiber intake was measured using food record. Participants were asked to record their intake by weighing food consume using food scale. Estimated intakes of fiber was calculated on the basis of the average value of two-day food record.

Results

Concentrations of fecal butyrate level was not significantly different between FAMSE and placebo group at baseline (Table 1).

The intake of fiber in general is far from RDA based on age and gender, only at the baseline both groups showed higher percentage compared the subsequent measurements (Table 3). The low fiber intake is in consistent with the finding on fecal butyrate concentration, as shown by no significant increase in both groups (tabel 2). There is no significant correlation ($p = 0.235$) between fiber intake and butyrate level.

Table 1. Concentrations of Fecal Butyrate of the Subjects at Baseline

	Groups		Between-group difference p-value [‡]
	FAMSE (n=15)	Placebo (n=15)	
Butyrate	0.83 (0.4-1.14)	1.02 (0.66-1.77)	0.346
Iso Butyrate	4.01±3.23	4.80±3.35	0.533
Valerate	1.24(0.52-2.12)	2.04±1.19	0.175
Iso Valerate	3.82 (2.06-6.45)	5.28±3.10	0.581

*) Data are mean ± SD; ‡) Independent sample t test was performed

Table 2. Fecal Short Chain Fatty Acid Analysis Between Groups

		FAMSE	Within	Placebo	Within	Between
		n=14	group difference p value	n=14 Living Cells (%)	group difference p value	group difference p value [‡]
Butyrate	Before	0.83 (0.4-1.14)	0.27	1.02 (0.66-1.77)	0.096	0.85
	After	1.06 (0.49-7.13)		1.26 (0.91-9.91)		
Iso Butyrate	Before	4.01±3.23	0.17	4.80±3.35	0.37	0.96
	After	3.14±2.64		3.98±2.55		
Valerate	Before	1.24(0.52-2.12)	0.43	2.04±1.19	0.41	0.83
	After	1.93±1.37		2.43±1.36		
Isovalerate	Before	3.82 (2.06-6.45-)	0.30	5.28±3.10	0.40	0.87
	After	2.58(1.26-5.32)		5.50(1.82-6.18)		

*) Data are mean ± SD for normally distributed data; †) median (25th, 75th percentiles) for non- normally distributed data

‡) Independent sample t test was conducted for normally distributed data, Mann-Whitney U test for non-normally distributed data

Table 3: Dietary Fiber Intake During Supplementation

Dietary	Supplement n=15 (n,%)	Within- group differenc e p-value	Placebo n=15 (n,%)	Within- group difference p-value	Between- group difference p- value
Fiber					
Week 2	12.15 ± 5.82	0.402	11.39 ± 6.10	0.777	0.739
Week 4	9.50 ± 5.31		12.36 ± 8.08		
Week 6	11.19 ± 7.64		11.25 ± 6.69		
Week 8	11.30 ± 5.47		11.93 ± 7.03		
Mean	11.03 ± 5.05		11.73 ± 6.04		
Percentage from RDA					
Week 2	39.58 ± 20.57	0.437	36.24 ± 19.74	0.714	0.801
Week 4	31.34 ± 19.81		40.57 ± 30.72		
Week 6	36.79 ± 26.27		36.54 ± 24.57		
Week 8	36.63 ± 19.02		38.76 ± 24.71		
Mean	36.08 ± 18.53		38.03 ± 22.51		

Discussion

Supplementation of FAMSE did not show significant change on fecal butyrate level of the subjects. The fiber intake of the subjects of both groups during the study period are below the daily recommended intake for each age groups. Low fermentable fibers resulted in lack of short chain fatty acids including butyrate.

Those SCFA, particularly butyrate, demonstrate to have their potential in preventing growth and inducing apoptosis in colon cancer cells. Therefore, they are known to play role on secondary chemoprevention. SCFA can also activate different drug metabolising enzymes hence decrease the level of carcinogens. This can reduce the number of mutations and cancer risk. Consequences of the typical expression patterns stimulated by butyrate considering normal and tumour cells are still unclear.

Glutathione-S-transferase (GSTs) activate some substrates (halogenated compounds) rather than deactivate them. GSTs are biotransformation enzymes to remove many carcinogens. In tumour-derived cell lines, such enzyme systems enhanced in cellular levels to protect against food-derived genotoxic compounds such as 4-hydroxynonenal (HNE). Because of GSTs' capability in detoxifying endogenous and exogenous (food- or smoking-derived) carcinogens like HNE or benzo(a)pyrene, similar mechanisms occurring in non-transformed cells may very well reduce cancer initiation. Thus, those mechanisms are thought to be an effective means of primary cancer chemoprevention. GST induction could theoretically increase the survival of transformed cells in tumour and in adenoma cells(8).

There is strong association between increased intake of dietary fiber with lower CRP concentrations. Maet *al.* suggests that a diet high in fiber may contribute in lowering inflammation. Total dietary fiber, soluble fiber, insoluble fiber are negatively associated with CRP concentrations. The mechanism between dietary fiber and inflammation is still not fully understood. It is indicated that dietary fiber reduces inflammation by reducing lipid oxidation. Normal bowel microbiota also helps to prevent inflammation by providing a healthy intestinal environment (9).

Colon cancer cell proliferation and apoptosis activation were decreased by butyrate capacity in inhibiting miR-92a transcription. These actions preceded by reduction of c-Myc and enhancement of p57 levels. There is substantial experimental evidence that butyrate is unique among the major products of saccharolytic fermentation. There is substantial experimental evidence that butyrate is unique among the major products of saccharolytic

fermentation, in its colonic mucosa preservation. First, colonocytes gain energy from it. Second, it has many different types of antineoplastic properties, demonstrated by its action as a histone deacetylase inhibitor, it down-regulates the key canonical Wnt- signaling pathway related to colonic carcinogenesis, and diminishes carcinogens load, such as bile acids and red meat products (11). Although inconclusive, epidemiological studies show an inverse relationship between the intake of dietary fiber and incidence of colon cancer, hence increased colonic SCFAs as a result of fiber fermentation may be responsible for the protective effect (12).

Further extensive studies are also necessary to explore the relationship between carbohydrate, resistant starch, and fibers intake, as well as gut microbiota, butyrate, with apoptosis, inflammatory response and cancer protection, and to study the mechanism involved in those relationships. Suggestion for traditional diet of Asian rich in vitamin, minerals, dietary fibers, resistant starch, protein but low fat as well as sugars for CRC patients and also healthy people to prevent CRC are urgently highlighted.

Conclusion

There is no statistically significant effect of supplementation with Fraction of *A. muricata* leaves water extract that's soluble in ethanol (FAMSE) on fecal SCFA level of CRC patients, and in line with fiber intake below recommended daily allowance throughout the study period

Author disclosures

The authors have no conflicts of interest or financial ties to disclose in this work.

References

1. Ezirim AU, Okachi VI, James AB, Adebeshi OA, Ogunnowo S, Odeghe O. Induction of apoptosis in myelogenous leukemic K562 cells by ethanolic leaf extract of *Annona muricata*. *Global J Res Med Plants & Indigen Med*. 2013;2(3):142–51.
2. Marino DC¹, Sabino LZ, Armando J Jr, Ruggiero Ade A, Moya HD. Analysis of the polyphenols content in medicinal plants based on the reduction of cu(ii)/bicinchoninic complexes. *J Agric Food Chem*. 2009 Dec 9;57(23):11061-6. doi: 10.1021/jf902197p.
3. Adewole SO, Ojewole JA. Protective effects of *Annona muricata* Linn. (Annonaceae) leaf aqueous extract on serum lipid profiles and oxidative stress in hepatocytes of streptozotocin-treated diabetic rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2008;6(1):30–41.
4. Psahoulia FH, Drosopoulos KG, Doubravska L, Andera L, Pintzas A. Quercetin enhances TRAIL-mediated apoptosis in colon cancer cells by inducing the accumulation of death receptors in lipid rafts. *Mol Cancer Ther*. 2007;6(9):2591–9.
5. Laparra JM, Sanz Y. Interactions of gut microbiota with functional food components and nutraceuticals. *Pharmacol Res*. 2010 Mar;61(3):219-25. doi: 10.1016/j.phrs.2009.11.001
6. Ross IA. Medicinal Plants of the World Volume 1 Chemical Constituents, Traditional and Modern Medicinal Uses. 2nded. New York: Springer Science + Business Media; 2003.
7. Lupton JR. Microbial degradation products influence colon cancer risk: the butyrate controversy. *J Nutr*. 2004 Feb;134(2):479-82.
8. Scharlau D, Borowicki A, Habermann N, Hofmann T, Klenow S, Miene C, *et al*. Mechanisms of primary cancer prevention by butyrate and other products formed during gut flora-mediated fermentation of dietary fibre. *Mutat Res*. 2009 Jul-Aug;682(1):39-53. doi: 10.1016/j.mrrev.2009.04.001. Epub 2009 Apr 19.
9. Ma Y, Griffith JA, Chasan-Taber L, Olendzki BC, Jackson E, Stanek EJ, *et al*. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *Am J Clin Nutr*. 2006 Apr; 83(4): 760–766.
10. Hu S, Liu L, Chang EB, Wang JY, Raufman JP. Butyrate inhibits pro-proliferative miR-92a by diminishing c-Myc-induced miR-17-92a cluster transcription in human colon cancer cells. *Mol Cancer*. 2015 Oct 13;14:180. doi: 10.1186/s12943-015-0450-x.

11. O'Keefe SJ, Li JV, Lahti L, Ou J, Carbonero F, Mohammed K, *et al.* Fat, Fibre and Cancer Risk in African Americans and Rural Africans. *Nat Commun.* 2015 Apr 28;6:6342. doi: 10.1038/ncomms7342.
12. Zhang LS, Davies SS. Microbial metabolism of dietary components to bioactive metabolites: opportunities for new therapeutic interventions. *Genome Med.* 2016; 8: 46.

Uji Efektivitas Ekstrak Biji Kakao (*Theobroma cacao L.*) sebagai Antibakteri dalam Berbagai Konsentrasi pada *Streptococcus pyogenes*

Dame J. Pohan, Angela P. Kakerissa, Evy S. Arodes*

Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia Jakarta -
Indonesia

Abstrak

Biji kakao adalah buah yang dikenal sejak dahulu sebagai buah yang memiliki peran penting dalam bidang kesehatan, salah satunya sebagai antibakteri. Biji kakao mengandung senyawa flavonoid, tanin, dan alkaloid yang memiliki efek antimikroba. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efektivitas ekstrak biji kakao terhadap bakteri *Streptococcus pyogenes*, yaitu dengan cara mengukur zona hambat menggunakan metode difusi Kirby-Bauer dengan konsentrasi ekstrak biji kakao 20%, 40%, 60%, 80% dan 100%. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak biji kakao dapat efektif memberikan efek antibakteri mulai dari konsentrasi terkecil 20% dengan rata-rata diameter zona hambat 8.07 mm sampai konsentrasi terbesar 100% dengan rata-rata diameter zona hambat 10.98 mm. Sedangkan rata-rata diameter zona hambat antibiotik Ampisilin sebagai kontrol (+) lebih besar dari konsentrasi ekstrak biji kakao. Berdasarkan data tersebut dapat disimpulkan ekstrak biji kakao dapat efektif menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus pyogenes*

Kata kunci: Kirby-Bauer, Zona Hambat, Antimikroba

Effectiveness Test of Cocoa Seed (Theobroma cacao L.) Extract as an Antibacterial in Various Concentrations on Streptococcus pyogenes

Abstract

Cocoa Seed is a fruit that has been known for a long time as a fruit that has an important role in health, which is as an antibacterial. Cocoa seeds contain a high composition of flavonoids, tannins, and alkaloids which have antimicrobial effects. The aim of this research was to study the effect of cocoa seed extracts against *Streptococcus pyogenes*, by measuring the inhibition zone using the Kirby-Bauer diffusion method using concentrations of cocoa seed extract 20%, 40%, 60%, 80% and 100%. The results showed that chocolate seed extract could effectively provide an antibacterial effect ranging from a concentration of 20% with an average diameter of inhibition zone of 8.07 mm to the largest concentration of 100% with an average zone diameter of inhibition of 10.98 mm. While the average diameter of the inhibitory zone of antibiotic ampicillin as a control (+) is greater than the concentration of cocoa seed extract. Based on these data, it can be concluded that cocoa seed extract can effectively inhibit the growth of *Streptococcus pyogenes*.

Keywords: Kirby-Bauer, Inhibitory zone, Antimicrobial

*ESA: Penulis Koresponden; E-mail: evy.ard88@gmail.com

Makalah ini merupakan *preprint* dan belum selesai menjalani proses *review* dan *editing*

Pendahuluan

Indonesia merupakan negara kepulauan dengan seribu pulau, yang mempunyai keanekaragaman dan kekhasan ekosistem yang luar biasa. Indonesia juga merupakan negara yang memiliki keanekaragaman hayati karena merupakan gabungan dari dua benua, yaitu Asia dan Australia. Potensi luar biasa yang dimiliki Indonesia ini membutuhkan pemberdayaan yang lebih intensif untuk melakukan penelitian di bidang tanaman obat

sebagai pengobatan alternatif lain di bidang kesehatan.^{1,2}

Masyarakat akhir-akhir ini lebih sering memilih produk-produk di pasaran yang berlabel herbal dengan alasan lebih aman untuk kesehatan, efek samping relatif sedikit, dan dianggap lebih murah dari segi ekonomi. Sudah banyak penelitian di Indonesia yang menganalisis tanaman-tanaman yang ada di sekitar kita untuk dijadikan sebagai obat herbal.³ salah satu diantaranya adalah kakao buah kakao (*Theobroma cacao*).⁴

Buah kakao merupakan salah satu komoditas unggulan di Indonesia yang telah dikenal sejak tahun 1560. Negara Indonesia merupakan penghasil kakao terbesar ketiga setelah Ghana dan Pantai Gading. Selain itu, komoditas kakao merupakan komoditas penghasil devisa negara nomor tiga setelah kelapa sawit dan karet.⁵

Peneliti dari *National Institute of Public Health and Environment* di Bilthoven, Belanda, tahun 1999 telah melakukan penapisan fitokimia terhadap bahan alami buah kakao. Kandungan fitokimia yang terkandung pada kakao adalah katekin yang merupakan golongan flavonoid dan merupakan salah satu antioksidan terkuat.⁶

Pada tahun 2012, Mulyatni *et al.*,⁷ membuktikan bahwa flavonoid yang terkandung dalam buah kakao memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, dan *Staphylococcus aureus*. Ekstrak biji kakao juga terbukti memiliki antibakteri dalam menghambat kuman *Streptococcus mutans* berdasarkan penelitian Medan Yumas (2017), yang merupakan salah satu penyebab utama karies gigi.⁸

Centers for Disease Control and Prevention menyatakan bahwa bakteri *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) merupakan salah satu penyebab penyakit menular yang paling mengancam jiwa. Penyakit yang paling sering disebabkan oleh bakteri ini adalah faringitis akut dan dapat berkomplikasi menjadi *scarlet fever* seperti wabah yang terjadi pada Hong Kong 2011. Beberapa penelitian menunjukkan wabah tersebut yang disebabkan oleh bakteri *S. pyogenes* sudah memiliki resistensi terhadap antibiotik Makrolid dan Tetrasiklin.¹⁰⁻¹²

Kandungan fitokimia dari biji kakao sudah terbukti mempunyai efek antibakteri dan kemampuan *S. pyogenes* yang dapat resisten terhadap beberapa antibiotik membuat penulis tertarik untuk melakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui aktivitas antibakteri biji kakao terhadap bakteri *S. pyogenes* penyebab *scarlet fever*.

Bahan dan Cara

Penelitian ini bersifat deskriptif-eksperimental untuk menguji efek bakterisida ekstrak biji kakao terhadap *S. pyogenes* menggunakan metode Kirby-Bauer.⁹ Analisis dan pengolahan data menggunakan uji *One Way Anova*. Uji analisis ini bertujuan untuk menganalisis dua variabel, yaitu variabel terikat dan variabel bebas untuk mengetahui ada tidaknya pengaruh pemberian ekstrak biji kakao (*Theobroma cacao*) terhadap pertumbuhan bakteri *S. pyogenes*.

Prosedur Penelitian

Persiapan Biji Kakao untuk Ekstraksi

Biji Kakao matang dicuci dan dikeringkan dengan suhu ruangan selama dua hari setelah itu dikeringkan dalam oven pada suhu 100°C selama tiga hari. Bahan yang sudah kering digiling menggunakan mesin penggiling atau *blender* hingga diperoleh serbuk yang homogen.

Ekstraksi Buah Biji Kakao dengan Pelarut Organik

Serbuk biji kakao diekstraksi dengan cara Maserasi menggunakan pelarut etanol proanalisis dengan perbandingan antara simplisia serbuk dan etanol adalah 1:4. Maserasi dilakukan selama tiga hari dengan pergantian etanol setiap hari.⁸

Sebanyak 100 g serbuk biji kakao direndam dengan 400 mL etanol di dalam Erlenmeyer.

Perendaman dilakukan dalam suhu ruang pada *shaker* dengan kecepatan 120 rpm secara kontinu selama 24 jam. Penyaringan dilakukan dengan kertas saring Whatman berdiameter 90 mm, sehingga diperoleh maserat. Pelarut (etanol) dalam maserat diuapkan menggunakan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak pekat berbentuk pasta. Ekstrak tersebut ditimbang dan disimpan dalam wadah eppendorf sebelum digunakan sebagai bahan uji.

Uji Aktivitas Antibakteri

Uji aktivitas antibakteri dilakukan dengan metode difusi Kirby-Bauer. Sebanyak 5 mL suspensi bakteri uji *S. pyogenes* yang telah diukur kekeruhan sesuai standard 0,5 McFarland dimasukkan ke dalam cawan petri dan ditambahkan Agar Mueller Hinton (MHA). Dibuat 6 lubang pada media MHA dengan jarak ± 20 mm.

Sebanyak 50 μ L ekstrak dengan pengenceran 20%, 40%, 60%, 80%, dan 100% diteteskan ke masing-masing lubang. Kertas cakram kosong dicelupkan dalam akuades steril digunakan sebagai kontrol negatif dan cakram antibiotik Ampisilin digunakan sebagai kontrol positif. Isolat uji kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam, setelah itu dilakukan pengamatan dan dihitung diameter zona bening yang terbentuk menggunakan jangka sorong.

Hasil

Pengujian efektivitas antibakteri dari ekstrak biji kakao terhadap *S. pyogenes* dilakukan pada media MHA dengan uji difusi cakram (Tabel 1). Percobaan ini dilakukan 5 \times pengulangan

Tabel 1. Hasil Pengukuran Zona Hambat Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dalam satuan mm

Pengulangan	Konsentrasi Ekstrak Biji Kakao						K (+)
	K(-)	20%	40%	60%	80%	100%	
I	0	7,50	9,60	10,35	8,60	10,50	15,40
II	0	7,50	9,30	9,80	7,75	11,10	15,50
III	0	7,65	9,10	8,70	7,85	9,40	15,50
IV	0	8,85	9,40	11,20	9,30	12,65	15,65
V	0	8,85	9,25	10,0	8,50	11,25	15,15
Rata-rata	0	8,07	9,33	10,05	8,4	10,98	15,44

Keterangan :

K (-) : Kontrol negatif menggunakan Aquades steril

K (+) : Kontrol positif menggunakan Antibiotik Ampisilin

Konsentrasi ekstrak biji kakao : perbandingan pengenceran antara ekstrak biji kakao dengan aquades steril

Hasil penelitian (Tabel 1) menunjukkan bahwa ekstrak biji kakao mempunyai efektivitas sebagai antibakteri terhadap *S. pyogenes*, diameter zona hambat terendah terdapat pada konsentrasi 20% dan diameter zona hambat tertinggi terdapat pada konsentrasi ekstrak 100%, namun tidak melampaui kontrol positif. Terlihat peningkatan diameter zona hambat seiring bertambahnya konsentrasi, namun terlihat penurunan diameter zona hambat saat masuk ke ekstrak dengan konsentrasi 80%. Pada konsentrasi ekstrak 80%, terlihat rata-rata diameter zona hambat yang lebih kecil pada konsentrasi 40% (diagram 1).

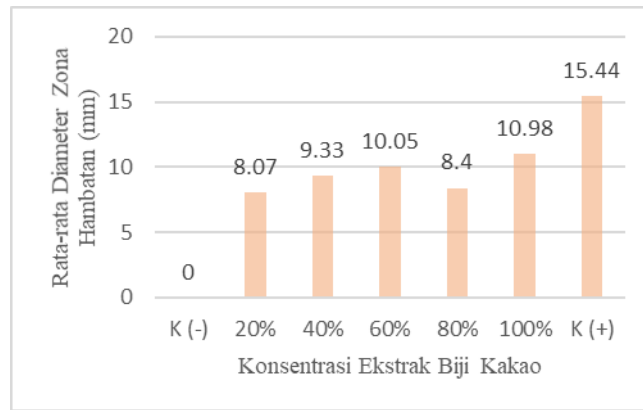
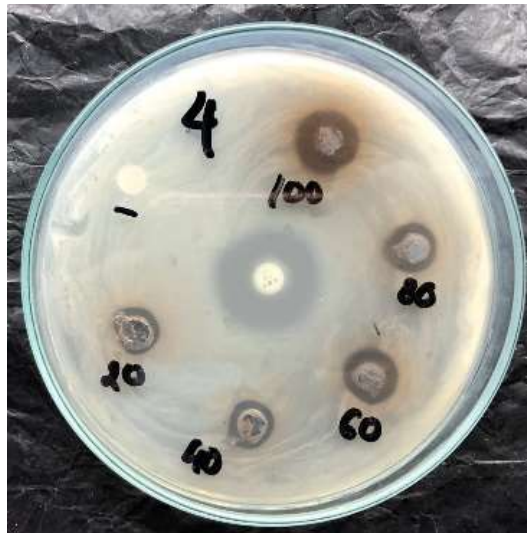


Diagram 1. Hasil Rata-rata Zona Hambat pada Uji Efektivitas Ekstrak Biji Kakao terhadap Pertumbuhan *S. pyogenes*

Zona hambat terkecil dari semua konsentrasi dan pengulangan, didapatkan diameter sebesar 7,50 mm yang muncul pada konsentrasi 20% pada pengulangan I dan II. Zona terbesar dari semua konsentrasi dan pengulangan, didapatkan 12,65 mm yang muncul pada konsentrasi 100% pada pengulangan ke IV.



Gambar IV. 1 Hasil Uji Efektivitas Antibakteri Ekstrak Biji Kakao Terhadap Pertumbuhan *S. pyogenes*

Tabel 2. Hasil Uji One-Way Anova Uji Efektivitas Antibakteri Ekstrak Biji Kakao terhadap Pertumbuhan *S. pyogenes*

Diameter	Jumlah Kuadrat	df	Rata-rata Kuadrat	F	Sig.
Diantara Grup	28.435	4	7.109	11.204	.000
Dalam Grup	12.689	20	.634		
Total	41.124	24			

Berdasarkan uji statistik *One-Way ANOVA*, didapatkan perbedaan yang bermakna dari hasil peningkatan persentase kadar ekstrak kakao yang dapat menghambat pertumbuhan *S. pyogenes* ($p < 0.005$).

Pembahasan

Hasil uji ekstrak biji kakao terhadap pertumbuhan *S. pyogenes* menunjukkan ekstrak biji kakao efektif menghambat pertumbuhan *S. pyogenes* pada berbagai konsentrasi (Tabel 1). Hal ini berdasarkan aturan Depkes RI (1989) bahwa suatu bahan aktif dapat dikatakan efektif

jika bahan aktif tersebut memiliki diameter penghambatan terhadap sebesar 6 mm atau 0,6 cm. Jika dilihat dari aturan Depkes RI (1989), maka konsentrasi ekstrak biji kakao dalam penelitian ini yang memenuhi syarat dimulai pada konsentrasi 20% dengan diameter hambatan yang paling kecil 7,50 mm.¹³

Efektivitas biji kakao sebagai antibakteri terhadap kuman *S. pyogenes* dikarenakan senyawa aktif alkaloid yang merupakan senyawa organik dengan atom nitrogen dan bersifat basa (alkali). Senyawa ini dapat menyebabkan koagulasi protein yang mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh, dan menyebabkan kematian sel bakteri.^{14, 15}

Selain senyawa alkaloid, biji kakao juga mempunyai senyawa Flavonoid yang dapat berinteraksi dengan protein membran sel bakteri melalui proses absorpsi dengan cara terikat pada bagian hidrofilik membran sel. Senyawa fenolik masuk ke dalam membran sel menyebabkan presipitasi protein sel yang menyebabkan permeabilitas membran sel terganggu, sehingga membran sel akan mengalami lisis.^{16,17}

Penelitian sebelumnya dalam pengujian aktivitas antioksidan dan antimikroba ekstrak kulit konsentrat buah kakao varietas Forastero, menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah kakao mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *E. coli* dan *S. aureus*. Bakteri *E. coli* mempunyai sifat lebih peka terhadap senyawa aktif ekstrak. Pada penelitian tersebut, konsentrasi ekstrak yang diujikan adalah 5%, 10%, dan 20% dengan menggunakan Dimetil sulfoksida (DMSO) sebagai pengencer ekstrak. Penghambatan bakteri terjadi pada semua konsentrasi ekstrak tersebut. Pelarut DMSO merupakan pelarut polar berspektrum luas, sehingga dapat melarutkan senyawa alkaloid dan flavonoid yang terkandung dalam kulit buah kakao.¹⁸

Senyawa aktif lain yang memiliki efek antibakteri yaitu tanin. Tanin menginaktifkan adhesin sel bakteri sehingga mengganggu transport protein pada lapisan dalam sel. Tanin juga berikatan dengan polipeptida dinding sel bakteri sehingga pembentukan dinding sel menjadi kurang sempurna dan menyebabkan bakteri menjadi lisis.¹⁹

Kesimpulan

Ekstrak biji kakao memiliki aktivitas antimikroba terhadap pertumbuhan bakteri Gram positif *S. pyogenes*. Sehingga dapat menjadi alternatif sumber antibiotik baru yang pada saat ini menjadi kekhawatiran jenis antibiotik lama atau baru tidak dapat menandingi tingkat kecepatan resistensi bakteri-bakteri penyebab penyakit.

Daftar Pustaka

1. Kementrian Perencanaan Pembangunan Nasional. *Indonesian biodiversity strategy and action plan 2015-2020*. Jakarta: Bappenas, 2016.23
2. Bahtera E. Terbesar kedua di dunia, keanekaragaman hayati Indonesia baru tergarap 5%. Unpad News. sitasi <http://news.unpad.ac.id/?p=36173> diakses tanggal 05 Oktober 2019
3. Yunitasari, N. Pemanfaatan daun pandan wangi, jahe, dan biji kapulaga sebagai minuman teh untuk obat herbal antidiabetes. UNES J Sciencetech Res. 2018; 3(2):197-203
4. Azizah DN, Kumolowati E, Fahrauk F. Penetapan kadar flavonoid metode AlCl₃ pada ekstrak metanol kulit buah kakao (*Theobroma cacao* L.). Kartika: Jurnal Ilmiah Farmasi. 2014; 2(2): 45-9
5. Ariati SN, Waeniati, Muslimin, Swastika IN. Induksi kalus tanaman kakao (*Theobroma cacao* L.) pada media MS dengan penambahan 2,4-D, BAP dan air kelapa. J Sci Tech. Desember; 1(1):74-84
6. Arts ICW, Hollman PCH, Kromhout D. *Chocolate as a source of tea flavonoids*. Lancet J. 1999; 354 (9177): 488
7. Mulyatni AS, Budiani A, Taniwiryono D. Aktivitas antibakteri ekstrak kulit buah kakao (*Theobroma Cacao* L.) Terhadap *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, dan *Staphylococcus aureus*. E-Journal Menara Perkebunan. 2012; 80(2), 77-84
8. Yumas M. Pemanfaatan limbah kulit ari biji kakao (*Theobroma cacao* L) sebagai sumber antibakteri *streptococcus mutans*. Jurnal Industri Hasil Perkebunan. 2017;12(2), 7-12

9. Purnamasari DA, Munadziroh E, Yogiartono RM. Konsentrasi ekstrak biji kakao sebagai material alam dalam menghambat pertumbuhan *Streptococcus mutans*. Jurnal PDGI. 2010; 59(1), 14-8
10. Lamagni TL, Neal S, Keshishian C, Powell D, N Potz, Pebody R, *et al*. Predictors of death after severe *Streptococcus pyogenes* infection. Emerg Infect Dis. 2009;15(8):1304-7.
11. Wessels MR, Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA. *Streptococcus pyogenes*: Basic biology to clinical manifestations. University of Oklahoma Health Sciences Center. 2016
12. Davies MR, Holden MT, Coupland P, Chen JHK, Venturini C, Barnett TC, *et al*. Emergence of scarlet fever *Streptococcus pyogenes* emm12 clones in Hong Kong is associated with toxin acquisition and multidrug resistance. Nat Genet. 2014; (47): 84–7
13. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Farmakologi dan terapi. Edisi 5. Jakarta: Balai Penerbit FK UI. 2007.
14. Aniszewski T. Alkaloids- secrets of life alkaloids chemistry, biological significance application and ecological role. 1st Ed. Amsterdam: Elsevier; 2007
15. Mawan AR, Indriwati SE, Suhadi. Aktivitas antibakteri ekstrak metanol buah *Syzygium polyanthum* terhadap pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*. Jurnal Bioeksperimen. 2018; 4(1): 66
16. Ramlah S. Karakteristik mutu dan citarasa cokelat kaya polifenol. Jurnal Industri Hasil Perkebunan. 2016; 11(1): 23-32
17. Kayaputri IL, Sumanti DM, Djali M, Indianto R, Dewi DL. Kajian fitokimia ekstrak kulit biji kakao (*Theobroma cacao* L.). J Chimica et Natura Acta. 2014; 2(1): 83-90
18. Sartini, Djide MN, Alam G. Ekstraksi komponen bioaktif dari limbah kulit buah kakao dan pengaruhnya terhadap aktivitas antioksidan dan antimikroba. Diunduh dari: [http://mot.farmasi.ugm.ac.id/files/18kulitaacao_PakAlam.pdf], 5 Oktober 2019
19. Ngajowa M, Abidjulua J, Kamu V. Pengaruh antibakteri ekstrak kulit batang matoa (*Pometia pinnata*) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* secara *In vitro*. Jurnal Mipa Unsrat. 2013; 2(2): 128-32

Aktivitas Antijamur Ekstrak Biji Pepaya (*Carica Papaya L.*) Varietas Bangkok

Forman E. Siagian,¹ Dena C. Sabono,¹ Muhammad Alfarabi^{2*}

¹Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

²Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

Abstrak

Candida sp. dan *Cryptococcus sp.* merupakan jamur oportunistik yang dapat menyebabkan penyakit pada manusia dan dapat berakibat fatal jika tidak ditangani dengan cepat dan tepat. Saat ini terdapat permasalahan yaitu resistensi antijamur dan jenis terapi terhadap jamur yang terbatas. Terdapatnya bahan alam yang melimpah di Indonesia menjadi suatu potensi untuk mengembangkan obat anti jamur baru yang memiliki efektivitas tinggi, efek samping yang minimal, dan murah. Salah satu bahan alam yang belum tereksplorasi untuk antijamur adalah biji pepaya varietas bangkok. Biji pepaya selama ini lebih banyak menjadi limbah organik. Oleh karena hal tersebut, tujuan dari penelitian ini adalah untuk menguji aktivitas antijamur dari ekstrak biji pepaya bangkok (*Carica papaya L.*). Jamur yang digunakan pada penelitian ini adalah *Candida albicans* dan *Cryptococcus neoformans*. Metode yang digunakan adalah perhitungan zona hambat pada sumur di cawan petri. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat zona hambat pada media yang terdapat *C. albicans* dan *C. neoformans*. Dapat disimpulkan, ekstrak biji pepaya tidak memiliki aktivitas antijamur terhadap kedua jamur tersebut.

Kata kunci: Pepaya bangkok, Antijamur, Bahan alam

The Antifungal Activity of *Carica Papaya L.* Bangkok Variant seed Extract

Abstract

Candida sp. and *Cryptococcus sp.* are opportunistic fungi that can be fatal disease in humans if not treated properly. However, resistance of antifungal drugs have been emerged, therefore limit their benefit for therapy. Many natural products in Indonesia have potential to be established for new antifungal drugs that have high effectiveness, minimal side effects, and inexpensive. Papaya bangkok seed has not been explored for its antifungal activity. This seed become more organic waste. The aim of this study was to test antifungal activity of various papaya bangkok seed extract concentrations. We measured the inhibition zone of papaya extract to *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. Result showed no inhibition zone for each seed extract concentrations. Papaya bangkok seed extract has not antifungal activity.

Keywords: Papaya bangkok, antifungal, natural product

*MA: Penulis Koresponden; E-mail: muhammad.alfarabi@uki.ac.id

Makalah ini merupakan *preprint* dan belum selesai menjalani proses *review* dan *editing*

Pendahuluan

Sekitar 20-25% populasi dunia menderita infeksi jamur.¹ Relatif sedikit spesies jamur yang bersifat patogen dalam keadaan normal tetapi pada keadaan tertentu seperti pada individu imunokompromis yang sistem pertahanan tubuhnya terganggu sehingga tidak dapat mengatasi infeksi, rentan terkena infeksi jamur. *Cryptococcus sp.* dan *Candida sp.* merupakan contoh jamur yang dapat menginfeksi pasien imunokompromis.² *Cryptococcus sp.* menyebabkan infeksi yang disebut kriptokokosis. Pada individu yang terinfeksi HIV/AIDS infeksi oleh *Cryptococcus neoformans* menyebabkan kriptokokal meningitis. Terjadi

peningkatan insiden kriptokokal meningitis. Departemen Parasitologi FKUI mencatat terjadi peningkatan sebesar 21,9%.³

Kandidiasis adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi jamur *Candida sp.* Spesies *Candida* adalah penyebab paling umum infeksi jamur. Sekitar 90% infeksi disebabkan oleh *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* dan *Candida krusei*.⁴

Resistensi antijamur dan sedikitnya pilihan terapi antijamur merupakan masalah serius. Peningkatan angka kejadian infeksi oleh spesies jamur resisten seperti spesies *Candida* yang resisten terhadap flukonazol dan jamur kontaminan yang juga resisten terhadap obat antijamur bahkan dapat menyebabkan *emerging fungi* yaitu dapat menyebabkan infeksi invasif dan mengancam nyawa.⁵ Oleh karenanya, diperlukan pengembangan obat antijamur baru yang memiliki efektivitas tinggi, efek samping minimal, dan murah. Hal tersebut dapat dilakukan dengan memanfaatkan kekayaan bahan alam yang tersedia di Indonesia. Salah satu bahan alam yang belum banyak diketahui aktivitas antijamurnya adalah biji pepaya.

Pepaya merupakan pangan yang banyak dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia. Buah ini merupakan buah tanpa musim dengan rasa yang manis. Kandungan beta karoten dari pepaya ini sangat tinggi sehingga memiliki potensi sebagai sumber antioksidan sehingga dapat menurunkan kadar radikal bebas di dalam tubuh.⁶ Pada umumnya, pepaya yang cukup dikenal oleh masyarakat adalah pepaya bangkok dan california. Pepaya bangkok memiliki morfologi yang lebih besar daripada california.⁷ Saat ini, bagian bunga, daun dan buah pepaya yang banyak dimanfaatkan untuk pangan. Kulit buah, batang dan biji pepaya masih sedikit dimanfaatkan dan lebih banyak menjadi limbah organik.⁸

Pada masyarakat, pepaya dimanfaatkan sebagai obat tradisional. Bagian tanaman tersebut yang dapat digunakan sebagai obat adalah akar, daun, buah, dan biji.⁹ Kandungan alkaloid dari ekstrak biji pepaya matang dan muda memiliki efek toksik.¹⁰ Selain itu, ekstrak biji pepaya memiliki aktivitas antijamur terhadap *Malassezia furfur*.¹¹ Oleh karenanya, biji pepaya memiliki potensi di bidang farmakologi. Namun hingga saat ini, aktivitas biji pepaya terutama dari jenis pepaya bangkok sebagai antijamur tidak banyak diketahui. Oleh karenanya tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengukur aktivitas antijamur ekstrak biji pepaya bangkok terhadap *Candida albicans* dan *Cryptococcus neoformans*.

Bahan dan Cara

Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah biji pepaya bangkok segar yang sudah dibersihkan.

Ekstraksi Biji Pepaya Bangkok

Sebanyak 183 g biji pepaya bangkok segar dibersihkan dan dihaluskan. Setelah itu, dilakukan maserasi dengan etanol 90%. Larutan yang didapat dikeringkan dengan evaporator dan hasil evaporasi tersebut disebut ekstrak kasar biji pepaya bangkok.

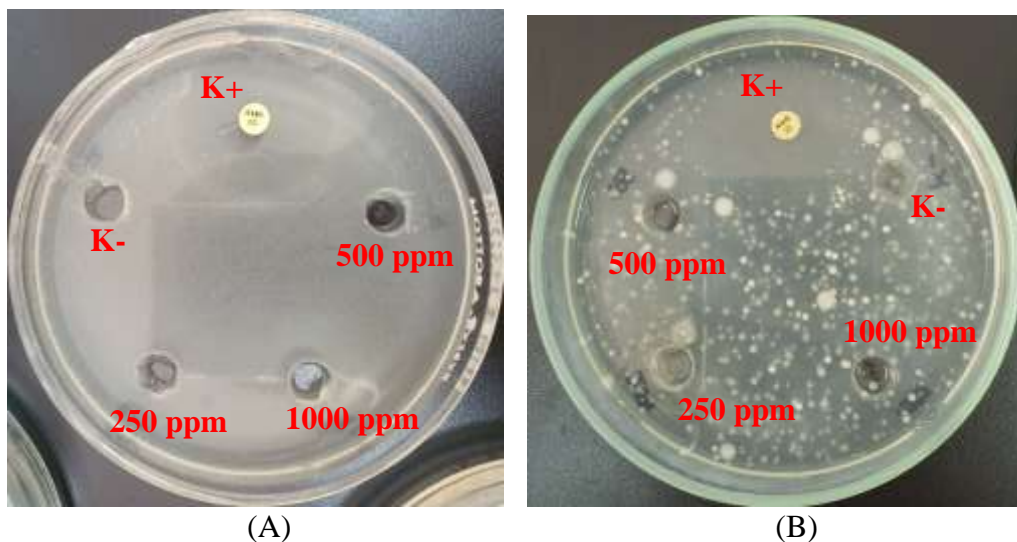
Uji Antijamur

Jamur yang dipakai dalam penelitian ini adalah *Candida albicans* dan *Cryptococcus neoformans* dari Laboratorium Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Indonesia. Media yang digunakan adalah Mueller Hinton Agar (MHA). Metode yang digunakan adalah metode difusi sumur. Sebanyak 30 ml agar Mueller Hinton dituang ke dalam cawan petri. Pada media tersebut ditambahkan masing-masing 3 ml suspensi jamur *C. albicans* dan *C. neoformans* yang telah disesuaikan dengan standar McFarland pada cawan

petri yang sudah berisi agar Mueller Hinton yang masih cair. Vorteks suspensi jamur dan agar Mueller Hinton agar homogen. Setelah agar Mueller Hinton padat, buat lubang uji dan diisi ekstrak dengan konsentrasi 250 ppm, 500 ppm, 1000 ppm. Kontrol negatif yang digunakan adalah akuades dan kontrol positif adalah amfoterisin B. Selanjutnya, diinkubasi pada suhu 37°C selama 2-3 hari. Setelah itu, diamati zona hambat yang terbentuk.

Hasil

Hasil pengujian antijamur diamati setelah dilakukan inkubasi selama 48 jam pada suhu 37°C. Pengamatan dilakukan terhadap zona hambat pada media dari setiap konsentrasi ekstrak biji pepaya. Hasil yang didapat tidak terdapat zona hambat yang terbentuk dari setiap konsentrasi ekstrak (250, 500, 1000 ppm) terhadap *C. albicans* dan *C. neoformans*. Sedangkan kontrol positif menunjukkan ada zona hambat yang terlihat sebagai zona bening di area sekitar cakram kontrol positif (Gambar 1). Hal ini menunjukkan bahwa kontrol positif dapat menghambat pertumbuhan kedua jamur tersebut.



Gambar 1. (A) pertumbuhan *Candida albicans* pada agar MH; (B) pertumbuhan *Cryptococcus neoformans* pada agar MH.

Pembahasan

Penggunaan pepaya bangkok pada penelitian ini karena pepaya bangkok merupakan pepaya yang banyak ditemukan di masyarakat selain pepaya california. Jenis pepaya ini merupakan jenis pepaya yang dihasilkan dari proses pemuliaan tanaman.¹² Oleh karenanya, penggunaan material yang mudah ditemukan di masyarakat memiliki potensi yang tinggi untuk pengembangan obat baru. Metode ekstraksi yang digunakan pada penelitian ini adalah maserasi. Hal ini karena maserasi merupakan metode yang relatif mudah dilaksanakan dibandingkan metode lainnya. Pelarut yang digunakan dalam proses ekstraksi adalah etanol 90%, karena etanol memiliki sifat yang semipolar sehingga diharapkan dapat mengekstrak metabolit yang bersifat polar dan non polar.¹³

Metode difusi sumur digunakan pada penelitian ini karena metode ini dapat memberikan zona hambat yang lebih besar daripada metode difusi cakram. Hal ini dapat terjadi karena ekstrak dari sampel dapat langsung dimasukkan ke dalam sumur sehingga efektivitas antijamur yang diberikan lebih tinggi.¹⁴ Amfotericin B digunakan sebagai kontrol positif pada penelitian ini karena obat tersebut merupakan golongan polien yang dapat menghambat biosintesis membran sel jamur.⁵

Berdasarkan uji fitokimia, biji pepaya mengandung senyawa aktif flavonoid, fenol, tanin, dan saponin. Metabolit tersebut memiliki aktivitas antijamur terhadap *Aspergillus niger*, *Spergillus fumigatus*, dan *Penicillium sp.*¹⁵ Flavonoid dapat merusak membran dan atau dinding sel jamur.¹⁶ Tanin dapat menghambat biosintesis kitin pada pembentukan dinding sel jamur.¹⁷ Saponin dapat mengganggu permeabilitas membran jamur sehingga dapat terjadi lisis sel.¹⁸

Pada penelitian ini, ekstrak biji pepaya bangkok tidak menunjukkan adanya aktivitas antijamur terhadap *C. albicans* dan *C. neoformans*. Hal ini dapat terjadi karena setiap dinding sel jamur memiliki perbedaan morfologi. Sebab itu aktivitas senyawa yang terkandung pada ekstrak biji pepaya memberikan respon yang berbeda pada dinding sel setiap jamur. *C. neoformans* memiliki kapsul polisakarida tebal di bagian terluar dinding sel. Kapsul tersebut berfungsi sebagai pertahanan dari kondisi lingkungan yang tidak baik untuk pertumbuhan. Sedangkan pada *C. albicans* memiliki struktur dinding sel yang terdiri dari banyak lapisan, yaitu lapisan fibril, mannoprotein, β -glukan, β -glukan-chitin, mannoprotein dan membran plasma. Pada jamur *Aspergillus sp.*, dinding selnya terdiri dari senyawa galaktosaminogalaktan, β -glukan, dan kitin sehingga lapisannya relatif lebih tipis daripada *C. albicans* dan *C. neoformans*.¹⁹

Daftar Pustaka

1. Puspitasari A, Kawilarang AP, Ervianti E, Rohiman A. Profil pasien baru kandidiasis. Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin. 2019;31:24–34.
2. Staf Pengajar Departemen Parasitologi FKUI. Buku ajar parasitologi kedokteran. 4th ed. Sutanto I, Ismid IS, Sjarifuddin PK, Saleha Sungkar, editors. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, Jakarta; 2009.
3. Efrida, Desiekawati. Kriptokokal meningitis: Aspek klinis dan diagnosis laboratorium. J Kesehatan Andalas. 2012;1(1):39–44.
4. Turner SA, Butler G. The *Candida* pathogenic species complex. Cold Spring Harb Perspect Med. 2014;4(9):1–17.
5. Apsari AS, Adiguna MS. Resistensi antijamur dan strategi untuk mengatasi. J Media Dermato-Venerologica Indones. 2013;40(2):89–95.
6. Aravind G, Bhowmik D, Duraivel S, Harish G. Traditional and medicinal uses of *Carica papaya*. J Med Plants Stud. 2013;1(1):7–15.
7. Agustina. Kajian karakterisasi tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) Di Kota Madya Bandar Lampung. Bandar Lampung: Biologi Universitas Lampung, 2017. Skripsi
8. Peter JK, Kumar Y, Pandey P, Masih H. Antibacterial activity of seed and leaf extract of *Carica papaya* var. Pusa dwarf Linn. IOSR J Pharm Biol Sci. 2014;9(2):29–37
9. Tim Trubus. 100 plus herbal indonesia bukti ilmiah dan racikan. Depok: PT Trubus Swadaya; 2013; h. 480–7
10. Alfarabi M, Fauziyuningtias A. Analisis nilai toksisitas ekstrak biji pepaya (*Carica papaya*) dengan metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT). Nat Scie: J Scie Tech. 2017; 6(2): 153-158
11. Sihombing MA, Winarto, Saraswati I. Uji efektivitas antijamur ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap pertumbuhan *Malassezia furfur* secara *in vitro*. J Kedokteran Dipenogoro. 2018; 7(2): 724-732
12. Fajrin A, Tunjung WAS. The flavonoids content in leaves and fruits of papaya (*Carica papaya* L.) var. californica and var. gandul. KnE Life Sci. 2015;2(1):154.
13. Harborne JB. Metode Fitokimia: Penuntun cara modern menganalisis tumbuhan Ed II. Diterjemahkan oleh Padmawinata K, Sudiro I. Bandung: ITB. 1987
14. Prayoga E. Perbandingan efek ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) dengan metode difusi disk dan sumuran terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*. Jakarta: FKIK UIN, 2013. Skripsi
15. Lohidas J, Manjusha S, Jothi GGG. antimicrobial acivities of *Carica papaya* L . Plant Arch. 2015;15(2):1179–86.
16. Tian J, Ban X, Zeng H, He J, Chen Y. The mechanism of antifungal action of essential oil from dill (*Anethum graveolens* L.) on *Aspergillus flavus*. PLoS One. 2012;7:30147.
17. Hong LS, Ibrahim D, Kassim J, Sulaiman S. Gallic Acid: An anticandidal compound in hydrolysable tannin extracted from the barks of *Rhizophora apiculata* Blume. J Appl Pharm Sci. 2011;1(6):75–9.
18. Pulungan ASS. Aktivitas antijamur ekstrak etanol daun kunyit (*Curcuma longa* L.) terhadap jamur

- Candida albicans*. BioLink J Biol Lingkungan, Ind Kesehat. 2017;3(2):120–4.
19. Rubio RG, Oliveira HC, Rivera J, Contador NT. The fungal cell wall: *Candida*, *Cryptococcus*, and *Aspergillus* species. Front Microbiol. 2020;10:1-13

Bakteri Penyebab Otitis Media Supuratif Kronis di Rumah Sakit Umum Universitas Kristen Indonesia

Tio D. Parhusip,¹ Bambang S. R. Utomo,^{1*} Lina Marlina,¹ Fransiscus H. Poluan,¹
Jurita Falorin,¹ Adli Nurfachri,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

Otitis media supuratif kronis (OMSK) merupakan inflamasi dari telinga tengah dan rongga mastoid kronis, ditandai dengan perforasi membran timpani serta cairan yang keluar dari telinga secara persisten. Gangguan pendengaran dan kecacatan umumnya disebabkan oleh OMSK. Komplikasi otitis media supuratif kronis lainnya dapat menyebabkan infeksi intrakranial yang fatal dan mastoiditis akut, terutama di Negara-negara berkembang. Penatalaksanaan yang efektif tergantung pada pengetahuan mengenai mikroorganisme penyebab dan sensitivitas mikroba. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola bakteri penyebab otitis media supuratif kronis di Rumah Sakit Umum Universitas Kristen Indonesia Tahun 2019. Metode penelitian yang digunakan adalah deskriptif dengan pendekatan secara *clinical series* yang dilakukan dari bulan Agustus 2019 sampai November 2019 di Poliklinik THT-KL RSU UKI dan Laboratorium Mikrobiologi FK UKI. Hasil dari 17 sampel menunjukkan bahwa *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri terbanyak yang ditemukan pada penderita OMSK yaitu 6 (35,3%), diikuti *Pseudomonas aeruginosa* 5 (29,4%), *Staphylococcus epidermidis* 2 (11,8%), *Klebsiella spp.* 2 (11,8%), *Proteus spp.* 1 (5,9%), *Escherichia coli* 1 (5,9%).

Kata kunci :otitis media supuratif kronis, pola bakteri.

The Etiology of Chronic Suppurative Otitis Media at the UKI General Hospital

Abstract

Chronic suppurative otitis media (CSOM) is a chronic inflammation of the middle ear and mastoid cavity, followed with recurrent ear discharges or otorrhoea through a tympanic perforation. Hearing impairment and disability are generally caused by CSOM. Other complications of chronic suppurative otitis media can lead to fatal intracranial infections and acute mastoiditis, especially in developing countries. Effectivity of the disease management depends on the knowledge of causative microorganisms and their antimicrobial sensitivity. The purpose of this study is to identify the bacterial pattern that cause chronic suppurative otitis media in Christian University of Indonesia General Hospital in 2019. This study is using the descriptive method with a clinical series approach, this study was carried out from August 2019 to November 2019 at the polyclinic of ENT-HNS RSU UKI and Microbiology Laboratory FK UKI. The results of 17 samples showed *Staphylococcus aureus* was the most bacteria found in CSOM patient 6 samples (35,3%), followed *Pseudomonas aeruginosa* 5 (29,4%), *Staphylococcus epidermidis* 2 (11,8%), *Klebsiella spp.* 2 (11,8%), *Proteus spp.* 1 (5,9%), *Escherichia coli* 1 (5,9%).

Keywords: chronic suppurative otitis media, bacterial pattern

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

Makalah ini merupakan *preprint* dan belum selesai menjalani proses *review* dan *editing*

Pendahuluan

Otitis media supuratif kronis (OMSK) merupakan inflamasi dari telinga tengah dan rongga mastoid kronis, ditandai dengan perforasi dari membran timpani serta cairan yang keluar dari telinga secara persisten. Umumnya pasien dengan cairan yang keluar dari telinga melalui membran timpani secara terus menerus dengan periode waktu dari 6 – 12 minggu dapat didiagnosis sebagai OMSK.¹Otitis media supuratif kronis (OMSK) biasanya merupakan komplikasi dari otitis media akut yang terjadi pada anak-anak.² Gangguan pendengaran dan kecacatan umumnya disebabkan oleh OMSK. Otitis media supuratif kronis (OMSK) menyumbang lebih dari 50% kasus gangguan pendengaran konduktif ringan hingga sedang. Gangguan pendengaran pada anak-anak berdampak dalam perkembangan bahasa, fungsi kognisi, psikososial dan pendidikan.^{2,3} Komplikasi Otitis media supuratif kronis (OMSK) lainnya dapat menyebabkan infeksi intrakranial yang fatal dan mastoiditis akut, terutama di Negara-negara berkembang.²

World Health Organization (WHO) menunjukkan prevalensi Otitis media supuratif kronis (OMSK) di dunia menunjukkan beban dunia karena penyakit tersebut berkisar 65-330 juta penderita, 60% diantaranya (39-200 juta) mengalami gangguan pendengaran yang signifikan. Prevalensi Otitis media supuratif kronis (OMSK) di Negara berkembang masih tinggi yaitu sekitar 2-4%. Sekitar 164 juta kasus gangguan pendengaran disebabkan OMSK, 90% terjadi di Negara berkembang.¹ Infeksi saluran napas atas yang berulang, kondisi sosial ekonomi, kebersihan dan nutrisi yang buruk sering dikaitkan dengan perkembangan OMSK.² Menurut data RISKESDAS tahun 2013, prevalensi gangguan pendengaran secara nasional adalah 2,6%, dengan prevalensi tertinggi di provinsi NTT (3,6%) sedangkan terendah di provinsi Banten (1,6%).⁴ Di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin, Bandung jumlah pasien OMSK pada tahun 2011 adalah 117 pasien dan 43 pasien mengalami komplikasi.⁵ Berdasarkan penelitian di Poliklinik THT-KL RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado selama periode 3 tahun (2014-2016), didapatkan jumlah pasien yang menderita OMSK adalah 78 pasien, dengan kasus terbanyak pada tahun 2016 yaitu 45 kasus, dan yang paling sedikit pada tahun 2014 yaitu 15 kasus, sedangkan di tahun 2015 didapatkan 18 kasus.⁶

Pada Otitis media supuratif kronis (OMSK), bakteri mencapai telinga tengah melalui tuba Eustachius dari nasofaring atau dari saluran telinga luar melalui membran timpani yang tidak intak. Penyebab mikroorganisme aerob terbanyak OMSK adalah *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, bakteri Gram-negatif seperti *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Escherichia* spp., dan *Haemophilus influenza*. Mikroorganisme anaerob yang paling sering diisolasi adalah *Bacteroides* spp., dan *Fusobacterium* spp. Jamur juga diduga berperan dalam OMSK, terutama *Aspergillus* spp., dan *Candida* spp. Dalam beberapa populasi, terutama di tempat yang lembab dan panas di mana jamur dapat berkembang dengan baik, didapatkan jamur 50% kasus dengan OMSK.⁷

Penatalaksanaan penyakit yang efektif tergantung pada pengetahuan mengenai mikroorganisme penyebab dan sensitivitas mikroba. Telah ditemukan bahwa predominan bakteri penyebab dan pola sensitivitas mikroba berubah dari waktu ke waktu, oleh karena itu, perlu dilakukan pembaruan secara berkala mengenai pola bakteri dari penyebab OMSK sehingga pengobatan terhadap penyakit ini dapat lebih baik lagi.⁸

Departemen THT-KL RSUD UKI Jakarta belum memiliki data mengenai pola bakteri OMSK, maka penulis tertarik melakukan penelitian tentang bakteri penyebab OMSK di Poliklinik THT-KL RSUD UKI Jakarta.

Bahan dan Cara

Jenis Penelitian deskriptif, dengan pendekatan secara *clinical series* ini dilakukan di Poliklinik

THT-KL RSUD UKI pada bulan Agustus 2019 – November 2019 dengan populasi penelitian ini adalah seluruh pasien otitis media supuratif kronis yang datang ke Poliklinik THT-KL RSUD UKI selama kurun waktu Agustus 2019 – November 2019 dengan kriteria inklusi : semua penderita otitis media supuratif kronis (OMSK) tipe aktif, penderita OMSK yang belum mengonsumsi antibiotik selama satu minggu terakhir, dan bersedia diikutsertakan dalam penelitian ini. Kriteria eksklusi : penderita dengan otore kronik yang bukan karena OMSK. Dalam pengumpulan sekret telinga digunakan kapas lidi steril. Liang telinga dibersihkan dengan kapas lidi steril pertama lalu buang pada tempat infeksius, ambil sekret yang berasal dari kavum timpani diambil pada perforasi membran timpani dengan menggunakan kapas lidi steril, kemudian dimasukkan ke dalam medium Thioglikolat, sebelumnya mulut tabung tersebut dipanaskan di lampu Bunsen lalu tabung ditutup rapat dan diberi label nama.. Thioglikolat yang sudah berisi spesimen dikirim ke Laboratorium Mikrobiologi FK UKI untuk dilakukan pemeriksaan kultur bakteri. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia No.28/Etik Penelitian/FK UKI/2019.

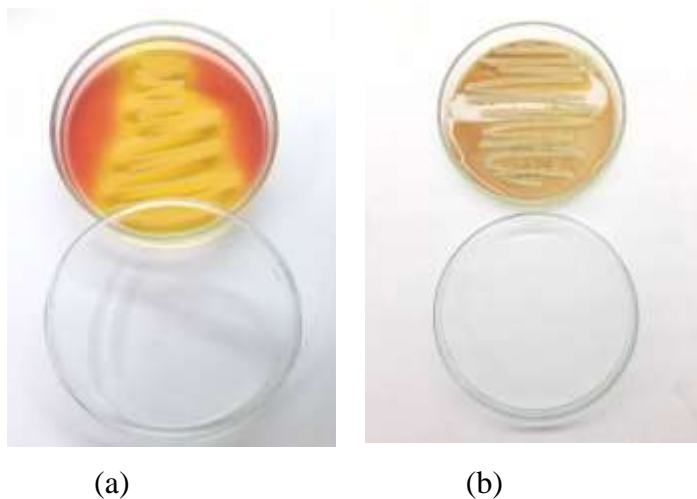
Hasil

Hasil penelitian disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi jenis bakteri yang ditemukan pada penderita OMSK terlihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Jenis Bakteri Penyebab OMSK.

Jenis bakteri	Jumlah	Persentase
Gram positif		
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	35,3%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	11,8%
Gram negatif		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	29,4%
<i>Proteus spp</i>	1	5,9%
<i>Escherichia coli</i>	1	5,9%
<i>Klebsiella spp</i>	2	11,8%
Total	17	100%

Dari 16 penderita, 1 penderita menderita otitis media supuratif kronis (OMSK) di kedua telinganya, sehingga pada penelitian ini terdapat 17 jenis bakteri. Berdasarkan tabel 1 dapat diketahui bahwa dari 17 bakteri yang terbanyak ditemukan adalah *Staphylococcus aureus* sebanyak 6 (35,3%) diikuti *Pseudomonas aeruginosa* 5 (29,4%), *Staphylococcus epidermidis* dan *Klebsiella spp.* masing-masing berjumlah yang sama, yaitu 2 (11,8%). *Proteus spp.* dan *Escherichia coli* masing-masing memiliki jumlah yang sama, yaitu 1 (5,9%).



Gambar 1. (a) *Staphylococcus aureus* pada media manitol salt agar (MSA),
(b) *Staphylococcus aureus* pada media nutrient agar (NA)

Pada gambar 1 menerangkan pertumbuhan *Staphylococcus aureus* pada media agar yang berbeda yang tercatat pada penelitian ini, sebagai bukti adanya pertumbuhan bakteri dengan pengambilan contoh pertumbuhan bakteri terbanyak pada penelitian ini.

Pembahasan

Sesuai dengan pemaparan tabel 1, jenis bakteri terbanyak yang ditemukan adalah *S. aureus* (35,3%) diikuti *P. aeruginosa* (29,4%). Hal ini sama dengan penelitian yang dilakukan di Kathmandu University Hospital, Nepal pada tahun 2010 bakteri penyebab OMSK terbanyak adalah *S. aureus* sebesar 32,2% diikuti *P. aeruginosa* sebesar 26,9%.⁹ Berbeda dengan penelitian di *Rajarajeswari Medical College and Hospital*, salah satu Rumah Sakit Tipe A di India pada Desember 2012 – November 2013 bakteri penyebab OMSK didominasi oleh *P. aeruginosa* sebesar 33,09% diikuti *S. aureus* yaitu sebesar 21,58%.¹⁰

Staphylococcus aureus adalah bakteri penghasil enzim katalase yang terlibat dalam berbagai infeksi, seperti lipase, superantigen, exfoliatin untuk menginduksi infeksi, selain itu *S. aureus* memiliki mekanisme agresif menghambat fagositosis.¹¹ Berdasarkan Tabel 1 diketahui bahwa *P. aeruginosa* merupakan jenis bakteri yang paling sering ditemukan setelah *S. aureus*. *P. aeruginosa* menggunakan pili untuk melekat pada epitel nekrotik atau jaringan yang rusak pada telinga tengah. Setelah melekat, organisme menghasilkan protease, lipopolisakarida, dan enzim lain untuk mencegah mekanisme sistem imun melawan infeksi. Enzim bakteri dan inflamasi menghasilkan kerusakan yang lebih lanjut, nekrosis dan akhirnya erosi tulang yang mengarah ke beberapa komplikasi OMSK.¹²

Bakteri yang menyebabkan OMSK seperti *P. aeruginosa* dan *S. aureus* memiliki bentuk dari biofilm. Biofilm juga telah ditunjukkan pada mukosa telinga tengah anak-anak dengan otitis media kronis, dan pada efusi telinga tengah dari anak-anak dengan otitis media akut berulang yang kemungkinan merupakan faktor risiko untuk OMSK.^{13,14} Biofilm merupakan koloni bakteri yang tumbuh perlahan dan dibungkus suatu lapisan glikopolisakarida yang disebut *glycocalyx*. Ikatan bakteri dengan permukaan *host* membentuk biofilm. Biofilm resisten terhadap antibiotik, sehingga sulit diterapi dan karenanya dapat mengakibatkan infeksi berulang. Selain itu biofilm melekat kuat pada jaringan yang rusak, sehingga memperparah masalah eradikasi.^{15,16} Penelitian di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya melaporkan

bakteri biofilm positif didapatkan 75% pada penderita OMSK tipe bahaya dan 35% pada penderita OMSK tipe aman, bakteri biofilm negatif didapatkan sebesar 25% penderita tipe bahaya dan 67,9% pada tipe aman. Hal ini menunjukkan bakteri biofilm memiliki hubungan bermakna dengan OMSK tipe bahaya.¹³

Pada tabel diatas dapat diketahui *Klebsiella* spp. berjumlah 2 (11,8%), *Proteus* spp., *Escherichia coli* masing-masing memiliki jumlah yang sama yaitu 1 (5,9%). Isolasi bakteri Gram negatif *Enterobacter* seperti *E. coli* dan *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. menunjukkan bahwa individu berisiko tinggi terhadap infeksi dari kebersihan yang buruk dan kondisi sanitasi. Dalam studi yang berbeda menunjukkan variasi kultur mikrobiologis yang luas, hal ini dipengaruhi tergantung pada iklim, populasi pasien, dan penggunaan antibiotik. Bagaimanapun, isolasi mikroorganisme sangat membantu bagi perawatan OMSK.^{9,17}

Kesimpulan

Staphylococcus aureus merupakan jenis bakteri terbanyak yang ditemukan pada kultur bakteri OMSK.

Daftar Pustaka

1. Chronic suppurative otitis media: Burden of illness and management options. World Health Organization.2014. Diunduh dari: https://www.who.int/pbd/publications/Chronicsuppurativeotitis_media.pdf. Accessed on 20 Agustus 2019.
2. Morris P. Chronic Suppurative otitis media. BMJ Clin Evid. 2012.
3. Jensen R.G., Koch A., Homoe P. The risk of population with a high prevalence of chronic suppurative otitis media. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2013;77(9):1530-5.
4. KEMENKES RI. 2013. Riset kesehatan dasar. Diunduh dari :<http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Risikesdas%202013.pdf> Accessed on 20 Agustus 2019.
5. Desbassarie F.W., Dermawan A., Hadi S. Profile of patients with complicated chronic suppurative otitis media in Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung, Indonesia January – December 2011. Althea Med J. 2015;2(1):108-13.
6. Pangemanan D.M., Palandeng O.I., Pelealu O.C.P. Otitis media supuratif kronik di poliklinik T.H.T.K.L., Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode Januari 2014 – Desember 2016. Jurnal e-Clinic. 2018;6(1):31-5.
7. Verhoeff M., Van der Veen E.L., Rovers M.M., Sanders E.A.M., Schilder A.G.M. Chronic suppurative otitis media; A review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2006;70: issue1: 1-12.
8. Ogah S.A., Ogah J.I. Aerobic bacteriology of chronic suppurative otitis media (CSOM) in Federal Medical Centre Lokoja, Nigeria. Nigerian J Pure Appl Sci. 2016;29: 2695-9.
9. Shresta B.L., Amatya R.C.M., Shresta I., Ghosh I. Microbiological profile of chronic suppurative otitis media. Nepal J ENT Head Neck Surg. SOL Nepal, 2011; 2(2):.6-7.
10. Harshka Y.K., Sangeetha S., Prakash R. Microbiological profile of CSOM and their antibiotic sensitivity pattern in tertiary care hospital. Int J Curr Microbiol Appl Sci. 2015;4(12):735-43.
11. Mittal R., Debs LH, Patel AP, Nguyen D, Blackwelder P, Yan D, *et al.* Otopathogenic *Staphylococcus aureus* invades human middle ear epithelial cells primarily through cholesterol dependent pathway. Sci Report. 2019; 9:1-10.
12. Varughese D. Chronic Suppurative otitis media medical clinical presentation. Diunduh dari: <https://emedicine.medscape.com/article/859501-clinical>. 20 Agustus 2019.
13. Artono, Purnami N., Rahmawati R. Biofilm bacteria plays a roles in CSOM pathogenesis and has significant correlation with unsafe type csom. Folia Medica Indonesiana. 2015;51(4):208-13.
14. Neeff M., Biswas K., Hoggard M., Taylor M.W., Douglas R. Molecular microbiological profile of chronic suppurative otitis media. J Clin Microbiol. 2016;54(10): 2538-46.
15. Mittal R., Lisi C.V., Gerring R., Mittal J., Mathee K., Narasimhan G., *et al.* Current concepts in the pathogenesis and treatment of chronic suppurative otitis media. J Med Microbiol. 2015;64(10):1103-16.
16. Edward Y., Novianti D. Biofilm pada otitis media supuratif kronik. Jambi Med J. 2015;3(1): 68-78.
17. Chiwra M., Mulwafu W., Aswani J.M., Masinde J.M., Mkakosya R., Soko D. Microbiology of chronic suppurative otitis media at Queen Elizabeth Central Hospital, Blantyre, Malawi: A cross-sectional descriptive study. Malawi Med J. 2015;27(4): 120-4.

Sindrom McCune Albright dengan Manifestasi Fraktur Berulang

Ruth Nadya,* Frida Soesanti

Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM Jakarta

Abstrak

Sindrom McCune-Albright (SMA) merupakan kelainan genetik kompleks yang ditandai dengan trias displasia fibrosa poliostotik, *café-au-lait*, dan hiperfungsi endokrin. Sindrom ini termasuk penyakit langka dengan prevalens sebesar 1 per 100.000 hingga 1.000.000 populasi. Mutasi somatik sporadik gen GNAS (*Guanine Nucleotide binding protein Alpha Stimulating*) pada kromosom 20q13, yang terjadi pada sindrom ini, mengakibatkan aktivasi *G protein α -subunit* ($G\alpha$) berkepanjangan yang meningkatkan aktivitas dan fungsi sel terkait. Manifestasi tersering yang ditemukan pada pasien adalah displasia fibrosa (pada 98% kasus). Kasus adalah seorang anak lelaki, 10 tahun, dengan manifestasi fraktur berulang sejak usia 1 tahun dan deformitas tulang. Pemeriksaan *bone survey* menunjukkan gambaran *ground glass* dengan lesi litik-sklerotik pada hampir semua tulang yang sesuai dengan displasia fibrosa poliostotik. Pasien ditata laksana dengan pemberian sediaan fosfat, kalsium, serta vitamin D dalam bentuk aktif dan analog. Pemberian bisfosfonat bertujuan untuk mengurangi nyeri tulang dan risiko fraktur pada pasien. Pemantauan berkelanjutan diperlukan untuk mengevaluasi keterlibatan organ endokrin pada pasien dengan SMA.

Kata kunci: displasia fibrosa, fraktur, sindrom McCune Albright

McCune Albright Syndrome with Recurrent Fracture

Abstract

McCune-Albright syndrome (MAS) is a rare complex genetic disorder marked by the triad of polyostotic fibrous dysplasia, *café-au-lait* and endocrine hyperfunction, affecting 1 in 100.000 to 1.000.000 population. The sporadic somatic mutation of Guanine Nucleotide Binding Protein Alpha Stimulating (GNAS) gene at chromosome 20q13 is the proposed cause of this syndrome, triggering the prolonged activation of *G protein α -subunit* ($G\alpha$), which increases the activity and function of cells. The most common clinical manifestation is fibrous dysplasia, occurring in 98% cases. This case occurred in a 10-year-old boy with recurrent fractures since the age of 1-year-old and skeletal deformities. The bone survey examination shows ground glass appearance with multiple sclerotic-lytic lesions on almost every bone, accordingly to the polyostotic fibrous dysplasia. The pasien has been treated with oral phosphate, calcium and vitamin D. Intravenous bisphosphonates was administered to relieve the associated bone pain and reduce the risk of recurring fractures. Longitudinal observation is necessary for a long term monitoring to evaluate the endocrinopathy associated with MAS.

Keywords: fibrous dysplasia, fractures, McCune-Albright syndrome,

*RN: Penulis Koresponden; E-mail:rnadya.p@gmail.com

Makalah ini merupakan *preprint* dan belum selesai menjalani proses *review* dan *editing*

Pendahuluan

Sindrom McCune Albright (SMA) merupakan kelainan genetik kompleks yang ditandai dengan trias displasia fibrosa poliostotik, *café-au-lait*, dan hiperfungsi endokrin.¹ Sindrom ini termasuk penyakit langka (*rare disease*) dengan prevalens sebesar 1 per 100.000 hingga 1 per 1.000.000 populasi. Pasien dengan SMA lebih banyak dilaporkan pada perempuan dibandingkan lelaki dan sering didiagnosis pada kisaran usia 4-5 tahun.²

Sindrom McCune Albright disebabkan oleh mutasi somatik sporadik gen *guanine nucleotide binding protein* (GNAS1) pada lengan panjang kromosom 20 (20q13).^{2,3} Mutasi

pada gen ini mengakibatkan aktivasi *G protein α -subunit* (G α) berkepanjangan yang menstimulasi adenilat siklase dan meningkatkan produksi *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) intrasel sehingga terjadi peningkatan aktivitas dan fungsi sel. Manifestasi klinis bervariasi tergantung sel yang mengalami mutasi, misalnya mutasi pada osteoblas menyebabkan displasia fibrosa, pada sel melanosit menyebabkan pigmentasi *café-au-lait*, pada sel gonad menyebabkan pubertas prekoks.^{4,5} Pada banyak kasus, diagnosis SMA dapat ditegakkan setelah evaluasi gambaran tulang, endokrin, serta jaringan lunak dan kulit. Namun, pada beberapa kondisi seperti lesi tulang yang monostotik tanpa manifestasi kulit atau endokrin yang jelas diperlukan konfirmasi pemeriksaan histologi maupun molekuler.⁶ Manifestasi tersering yang ditemukan pada pasien adalah displasia fibrosa (pada 98% kasus), bercak *café-au-lait* (pada 66% kasus), serta kelainan pada gonad. Pada 69% pasien, displasia fibrosa diketahui karena adanya keluhan fraktur yang dapat menyerupai kelainan tulang lainnya.⁷ Oleh karena itu, penting untuk dapat membedakan fraktur akibat SMA dengan fraktur yang lain sehingga dapat diberikan tata laksana secara komprehensif.

Sajian kasus ini bertujuan untuk mendiskusikan pendekatan klinis dalam penegakan diagnosis SMA dengan fraktur sebagai manifestasi utama.

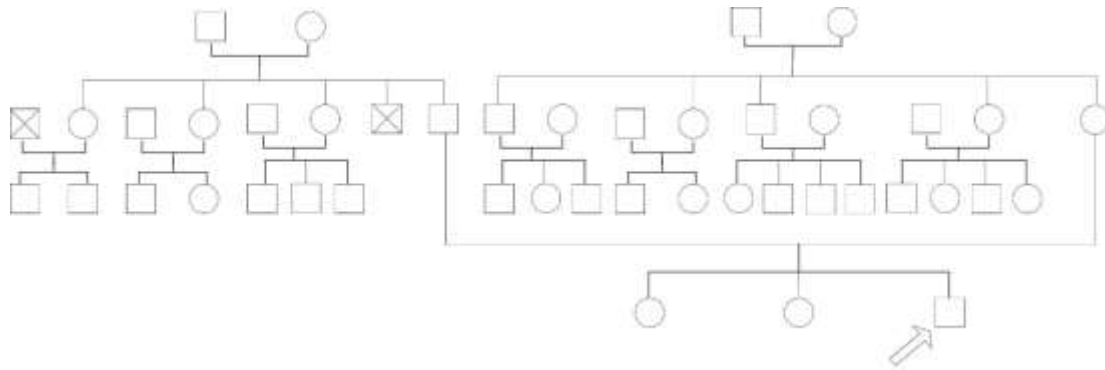
Laporan Kasus

Seorang anak lelaki berusia 10 tahun, dirujuk ke RSCM pada tanggal 7 Oktober 2019 karena keluhan sulit berdiri dan berjalan sejak usia 1 tahun. Pasien lahir spontan, cukup bulan, berat badan lahir 3100 gram dan panjang badan lahir 50 cm, tidak ada riwayat resusitasi aktif. Sejak lahir, pasien diketahui memiliki bercak coklat kehitaman di leher belakang dan bokong dengan bentuk tidak beraturan.

Usia 1 tahun pasien mulai berjalan, gerakan kaki saat itu tampak normal. Terdapat riwayat jatuh karena terpeleset dengan posisi jatuh tidak diketahui. Pasien tampak kesakitan saat posisi kaki diangkat. Pasien dibawa ke dukun patah tulang, dikatakan ada retak pada kaki kanan, dan mendapat terapi alternatif. Saat usia 3 tahun, pasien dapat berjalan kembali dengan bantuan alat bantu walau tampak pincang, tetapi tidak mampu berdiri atau berjalan dalam waktu lama. Pasien beberapa kali mengalami jatuh dan patah tulang. Pada usia 5 tahun, kaki kanan pasien mulai tampak bengkok sehingga makin sulit berjalan. Tangan kanan juga tampak bengkok setelah terjatuh dengan posisi tangan menahan badan. Pada usia 9 tahun kaki kiri tampak bengkok. Pasien sering mengeluh tulang-tulang terasa pegal hingga nyeri. Pasien sudah sempat dibawa berobat ke dokter ortopedi, namun karena proses diagnostik yang lama sehingga pasien dibawa untuk menjalani pengobatan alternatif.

Pasien merupakan anak ke-3 dari 3 bersaudara. Tidak ada anggota keluarga yang memiliki keluhan kelainan tulang, kelainan tiroid, tinggi badan yang sangat tinggi, atau menstruasi dini (Gambar 1). Ibu pasien menarke saat usia 12 tahun.

Saat ini pasien sudah kelas 4 SD dan memiliki prestasi yang baik di sekolah. Riwayat perkembangan kesan normal. Pasien dapat mengendarai sepeda roda tiga sebagai transportasi ke sekolah. Pasien memiliki nafsu makan yang baik, tetapi berat badan pasien sulit naik sejak usia sekitar 3 tahun.



Keterangan:

Perempuan ○

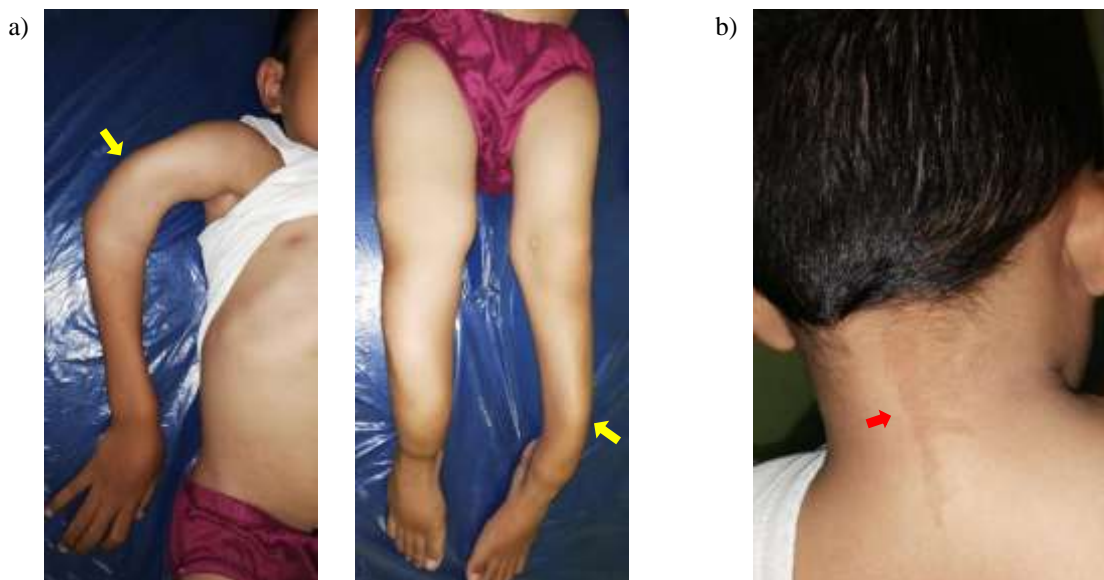
Lelaki □

Pasien ↗

Gambar 1. Genogram pasien

Pada pemeriksaan fisik didapatkan pasien sadar dan tanda vital normal. Berat badan 18,4 kg (<P₃, kurva CDC) dan tinggi badan 94 cm (<P₃, kurva CDC). Lingkar lengan atas pasien 18,5 cm (88%) sesuai dengan gizi baik. Tinggi badan ayah 173 cm, tinggi badan ibu 155 cm, sehingga tinggi potensi genetik pasien adalah 162 – 179 cm. Kepala normosefal, sklera tidak biru, tidak ada dentinogenesis imperfekta serta tidak ada sumbing atau kelainan lain di wajah. Pada pemeriksaan jantung, paru dan abdomen tidak ditemukan kelainan. Pada area punggung tampak skoliosis serta pada ekstremitas atas dan bawah terdapat “*bowing*” yang cukup berat (Gambar 2a). Pada pemeriksaan genitalia didapatkan panjang penis 5 cm dan volume kedua testis 3 ml. Ditemukan bercak *café-au-lait* menyerupai “*coast of Maine*” pada area leher belakang (Gambar 2b) dan bokong.

Saat itu pasien didiagnosis tersangka SMA dan dilakukan pemeriksaan *bone survey* dan *bone mineral density* (BMD) serta pemeriksaan laboratorium. Hasil pemeriksaan *bone survey* menunjukkan lesi litik multipel berbatas tidak jelas dengan ukuran bervariasi pada tulang kepala; pada toraks didapatkan ujung-ujung iga sebagian yang tampak melebar; gambaran *bowing* tampak pada femur dan tibia bilateral serta humerus dekstra; pada tulang panjang tampak multipel lesi lusen dengan tepi sklerotik. (Gambar 3 pada lampiran 1) Pemeriksaan BMD menunjukkan nilai *z-score* -4,5 dengan kesan *low bone density for chronological age*. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan kadar vitamin D₂₅-OH yang rendah yaitu 12,3 ng/mL, kalsium ion 1,11 mg/dL dan kalsium total 9,3 mg/dL (normal), kadar fosfat rendah yaitu 2 mg/dL, magnesium dalam batas normal (nilai 2,1 mg/dL), alkali fosfatase (ALP) meningkat (nilai 2950 U/L). Pemeriksaan ultrasonografi (USG) testis menunjukkan testis kanan normal, sedangkan pada testis kiri tampak kalsifikasi. Berdasarkan data klinik tersebut, pasien didiagnosis SMA dengan hipofosfatemia dan defisiensi vitamin D.



Gambar 2. a) *Bowing* pada pasien, b) Lesi *café-au-lait* pada pasien

Pemeriksaan genetik tidak dilakukan karena masalah biaya. Pasien diterapi dengan suplementasi vitamin D 1x2000 IU, kalsitriol 1x0,25 mcg, kalsium 1x500 mg, fleet fosfosa dengan dosis 1 mL pagi hari, 0,5 ml siang hari, dan 0,5 ml malam hari. Setelah mendapatkan terapi tersebut selama 3 bulan pasien dapat berdiri dengan durasi yang lebih lama. Terhadap pasien dilakukan evaluasi kadar kalsium, fosfat, dan ALP untuk melihat respon terapi dan pengaturan dosis obat. Pasien mendapat bifosfonat (asam zoledronat) dengan dosis awal 0,025 mg/kgBB dilanjutkan dengan dosis 0,05 mg/kgBB setiap 6 bulan serta dilakukan fisioterapi oleh departemen rehabilitasi medik .

Diskusi

Seorang anak lelaki usia 10 tahun dengan SMA, datang karena keluhan kesulitan berdiri akibat riwayat fraktur berulang. Fraktur pada anak lebih sering didapatkan pada anak lelaki dibanding perempuan dengan rasio 3:1.^{8,9} Rentang usia tersering terjadinya fraktur pada anak lelaki adalah 12-14 tahun sedangkan pada anak perempuan usia 9-11 tahun. Hal ini disebabkan perbedaan penambahan panjang tulang dan proses mineralisasi tulang sehingga terdapat penipisan korteks tulang secara relatif.⁹ Kasus ini adalah pasien laki-laki mengalami fraktur berulang pada dekade pertama kehidupannya.

Lokasi tersering fraktur adalah ekstremitas atas (76,7%), dan tulang tersering yang mengalami fraktur adalah radius (32,1%) pada ekstremitas atas dan femur (31,7%) pada ekstremitas bawah, tergantung pada mekanisme cedera dan usia anak.^{8,9} Terjadinya fraktur dipengaruhi oleh faktor ekstrinsik seperti derajat dan mekanisme trauma, dan faktor intrinsik seperti kelenturan, densitas dan kekuatan tulang. Kekuatan tulang sangat dipengaruhi oleh proses *modelling* (ukuran dan bentuk) serta kepadatan mineral dan komposisi tulang. Sekitar 80% massa, pembentukan dan kekuatan tulang ditentukan oleh genetik, sedangkan sisanya dipengaruhi oleh massa otot (15%) dan faktor lain (5%), seperti hormon pubertas, asupan kalsium, serta kadar vitamin D.¹⁰ Pasien mengalami riwayat fraktur berulang dengan atau tanpa riwayat trauma sehingga dapat dipikirkan adanya gangguan kepadatan tulang atau suatu fraktur patologis. Adanya fraktur patologis disertai deformitas tulang dan bercak *café-au-lait* menimbulkan kecurigaan terhadap kemungkinan kasus SMA.

Etiologi fraktur berulang, sebagian besar disebabkan kelainan genetik yang memengaruhi aktivitas osteoblas, osteoklas, atau pun sintesis kolagen pada tulang, seperti osteogenesis imperfekta dan displasia fibrosa.¹⁰ Lesi pada tulang dapat terlihat pada satu tulang (monostotik, pada 70-85% pasien) atau beberapa tulang (poliostotik, pada 15-30% pasien) dan dapat mengakibatkan deformitas, fraktur, gangguan fungsi, atau nyeri pada tulang.^{10,11} Displasia fibrosa dapat terjadi secara tersendiri maupun disertai dengan manifestasi ekstraskeletal, seperti bercak *café-au-lait* dan kelainan endokrin. Kombinasi dua atau lebih dari kondisi displasia fibrosa, bercak *café-au-lait*, dan hiperfungsi endokrinopati disebut sebagai SMA.^{5,6} Diagnosis SMA dapat ditemui pada 5% pasien dengan displasia fibrosa dan 50% dari kasus displasia fibrosa poliostotik.^{11,12}

Gangguan tulang berupa displasia fibrosa pada SMA dapat mengenai satu atau lebih tulang pada area tersering mengenai dasar tengkorak dan femur proksimal. Selain fraktur, displasia fibrosa dapat menyebabkan nyeri hingga deformitas berupa *bowing*, diskrepansi panjang kaki, asimetri wajah, benjolan pada tulang iga, atau skoliosis. Sebagian besar deformitas ini terjadi pada tulang penyangga beban. Pada regio kraniofasial, deformitas tulang dapat menimbulkan keluhan gangguan penglihatan, pendengaran, kongesti nasal, hiposmia, atau maloklusi. Kelainan pada berbagai area tulang ini biasanya mulai terjadi pada awal masa kanak-kanak hingga usia sekitar 15 tahun, dengan insidens fraktur tertinggi terjadi pada usia 6-10 tahun dan menurun setelahnya.^{4,5}

Pasien dengan displasia fibrosa dapat mengalami gangguan tulang pada regio apendikular, kraniofasial, maupun aksial. Manifestasi displasia fibrosa mulai tampak pada dekade pertama kehidupan, 90% lesi kraniofasial muncul pada usia 3,4 tahun, 90% lesi regio apendikular tampak pada usia 13,7 tahun, dan 90% lesi aksial timbul pada usia 15,5 tahun.^{5,13} Gejala yang biasa timbul pada area apendikular adalah nyeri, kelemahan, hingga fraktur patologis pada tulang, sedangkan pada kraniofasial pasien biasanya mengeluhkan adanya benjolan yang tidak nyeri atau asimetri pada wajah.¹¹ Kondisi poliostotik displasia fibrosa akan meningkatkan risiko terjadinya fraktur. Selain itu, gangguan metabolik atau hormonal yang menyertai kondisi displasia juga dapat memengaruhi terjadinya fraktur. Fraktur pada area tulang yang mengalami gangguan dapat pulih kembali, tetapi area tersebut rentan untuk mengalami fraktur kembali. Pada pasien ini terdapat keluhan tungkai atas dan bawah yang tampak bengkok serta timbul benjolan. Pada area punggung tampak skoliosis serta pada ekstremitas atas dan bawah terdapat "*bowing*" yang cukup berat.

Bercak *café-au-lait* dapat timbul sebagai tanda lahir pada 2,7% kelahiran atau dapat timbul saat usia balita (25% kasus). Bercak yang timbul dengan ukuran ≥ 5 mm, multipel, disertai kelainan wajah atau kulit perlu dievaluasi adanya keterkaitan dengan penyakit lain, seperti neurofibromatosis, SMA, anemia Fanconi, tuberosklerosis, atau ataksia telangiektasia.¹⁴ Pada pasien ini terdapat bercak *café-au-lait* di regio leher belakang sisi kanan pasien sejak lahir juga menjadi salah satu manifestasi dari trias SMA. Lesi kulit ini berupa makula hiperpigmentasi, berbatas tegas dengan bentuk tidak beraturan, serta tidak terdapat pertumbuhan rambut di atasnya.

Pada SMA, bercak *café-au-lait* tampak pada 53-95% kasus dengan ciri khas makula terdapat pada satu sisi, tidak melewati garis tengah tubuh, dan umumnya terdistribusi pada area dada, leher, serta lipat paha. Tepi bercak berbentuk tidak reguler menyerupai *coast of Maine*, sedangkan tepi yang reguler (*coast of California*) merupakan ciri khas lesi neurofibromatosis.^{5,14} Pada pasien ini terdapat kelainan di area punggung tampak skoliosis serta pada ekstremitas atas dan bawah terdapat "*bowing*" yang cukup berat. Pada pemeriksaan genitalia didapatkan panjang penis 5 cm dan volume kedua testis 3 ml. Ditemukan bercak *café-au-lait* menyerupai "*coast of Maine*" pada area leher belakang dan bokong. Semua manifestasi klinis pada pasien ini merupakan manifestasi klinis SMA.

Pemeriksaan radiologi pada displasia fibrosa didapatkan gambaran *ground-glass* pada

matriks tulang dengan penipisan lapisan korteks; lesi radiolusen (kistik), lesi sklerotik, atau kombinasi keduanya. Pada regio vertebra dapat ditemukan gambaran skoliosis, sedangkan pada area ekstremitas dapat dijumpai gambaran deformitas *bowing*, *looser zones* (*milkman lines* atau pseudofraktur), *coxa vara* ("*shepherd's crook*") pada femur proksimal, atau penutupan lempeng pertumbuhan dini pada kondisi yang disertai pubertas prekoks.⁶ Pemeriksaan *bone scan* merupakan modalitas yang sensitif untuk mendeteksi displasia fibrosa, meskipun terkadang MRI dapat digunakan untuk membedakan lesi displasia fibrosa dengan kista.

Pada pasien ini, hasil *bone survey* menunjukkan gambaran *ground glass appearance* serta lesi litik sklerotik pada tulang panjang, kepala, serta ekstremitas menunjukkan adanya gangguan pembentukan matriks tulang yang normal. Fraktur berulang pada tulang penyangga beban tubuh dengan penyembuhan yang tidak sempurna dapat menyebabkan terbentuknya deformitas seperti *bowing* pada ekstremitas atas dan bawah, atau *Shepherd Crook* pada area leher femur, seperti yang didapatkan pada pasien. Pemeriksaan BMD dengan hasil *low bone density* menunjukkan risiko pasien akan terjadinya fraktur berulang.

Pada SMA, kelainan akibat stimulasi protein $G\alpha$ terjadi pada beberapa lokasi. Lokasi yang mengalami gangguan tampak pada manifestasi klinis yang timbul, seperti bercak *café-au-lait*, peningkatan fungsi gonad terkait gonadotropin, hipertiroid, kelebihan hormon pertumbuhan, atau hiperkortisol pada neonatus.^{5,6} Keterlibatan testis pada anak lelaki dengan SMA mencapai hingga 85% kasus dan 15% di antaranya mengalami produksi testosteron berlebih sehingga mengalami androgenisasi.⁴ Oleh karena manifestasi yang seringkali tersembunyi, evaluasi laboratorium pada hormon pertumbuhan, hormon tiroid, LH-FSH dan testosteron, serta USG tiroid diperlukan untuk memastikan adanya gangguan fungsi pada organ.⁷ Pasien tidak menunjukkan gejala klinis hipertiroid, dan pemeriksaan status pubertas menunjukkan pasien belum mengalami pubertas. Pada pemeriksaan USG testis didapatkan gambaran kalsifikasi pada testis kiri. Hal ini disebabkan mutasi $G\alpha$ yang mengakibatkan hiperfungsi gonad terbatas pada sel sertoli sehingga dapat terjadi mikrolitiasis atau kalsifikasi fokal pada testis maupun pembesaran testis unilateral atau bilateral tanpa tanda pubertas prekoks.⁷

Terapi pada SMA diberikan sesuai dengan gejala spesifik yang timbul pada setiap pasien. Hingga saat ini belum ada terapi medikamentosa yang efektif mencegah progresivitas displasia fibrosa, tetapi bisfosfonat dipertimbangkan menjadi salah satu terapi pilihan. Pada displasia fibrosa, terjadi peningkatan kadar osteoklas sehingga berkontribusi terhadap terjadinya fraktur. Bisfosfonat berperan menghambat resorpsi tulang melalui stimulasi apoptosis osteoklas sehingga menurunkan *bone turnover*.⁴ Terapi bisfosfonat diberikan pada pasien untuk menurunkan *bone turnover* sehingga membantu memperbaiki keluhan nyeri dan kejadian fraktur.¹⁵

Kadar fosfat yang rendah pada pasien disebabkan produksi *fibroblast growth factor 23* (FGF23) yang berlebih oleh jaringan displasia fibrosa. Semakin tinggi kadar FGF23, semakin tinggi keluaran fosfat melalui ginjal (urin), semakin rendah kadar fosfat serum. Dampak hipofosfatemia adalah fraktur yang terjadi pada usia dini, fraktur yang berulang, dan nyeri pada tulang. Oleh karena itu, kondisi hipofosfatemia dapat memperberat kondisi displasia fibrosa yang dimiliki akibat gangguan proses mineralisasi tulang.¹⁶ Pemberian fosfat diperlukan untuk menurunkan risiko fraktur dan nyeri. Terapi diawali dengan pemberian metabolit aktif atau analog vitamin D, berupa kalsitriol atau alfacalsidol, dengan dosis 15–60 ng/kg/hari. Fosfat kemudian diberikan secara per oral dengan dosis 15–60 mg/kg/hari, dosis dititrasi untuk mempertahankan kadar fosfat pada batas bawah rentang normal kadar fosfat serum. Efek samping terapi fosfat berupa gangguan gastrointestinal. Perlu dilakukan pemantauan pada terapi jangka panjang vitamin D aktif dan fosfat karena dapat menyebabkan hiperparatiroid serta nefrokalsinosis.^{2,6} Pasien sudah mendapat terapi yang tepat dengan

pemberian fosfat per oral dengan dosis minimal yang dinaikkan bertahap dengan memantau kadar fosfat dalam darah. Vitamin D dan kalsium diberikan pada pasien sebagai terapi defisiensi vitamin D dan memperbaiki mineralisasi tulang.

Skoliosis pada pasien juga perlu dievaluasi berkala. Penggunaan fiksasi melalui pembedahan dapat dipertimbangkan bila sudut *Cobb* lebih besar dari 30 derajat, tergantung dari progresivitas serta lokasinya.⁶ Adanya keterlibatan testis pada pasien perlu dinilai lebih lanjut. Bila didapatkan adanya peningkatan hormon testosteron atau percepatan usia tulang, dapat diberikan terapi *testosterone receptor blocker* dan *aromatase inhibitor*.^{4,6}

Prognosis pasien dengan SMA bervariasi tergantung pada manifestasi klinis yang timbul dan derajat beratnya. Secara keseluruhan angka harapan hidup pasien dengan SMA baik, akan tetapi pada kondisi SMA dengan keterlibatan organ vital, seperti jantung, dapat menimbulkan kematian pada usia dini. Prognosis *quo ad vitam* pasien adalah *bonam* karena berdasarkan gejala yang timbul tidak tampak mengenai area yang vital, tetapi perlu dilakukan pemeriksaan lanjutan terhadap fungsi jantung serta MRI kepala untuk melihat keterlibatan hipofisis. *Quo ad functionam* pasien adalah *dubia ad bonam* karena deformitas, terutama pada ekstremitas, mengganggu mobilisasi pasien. Pasca pemberian terapi pasien mulai dapat berdiri dengan durasi yang lebih lama. Tidak ada gangguan penglihatan dan pendengaran yang ditemukan pada pasien. *Quo ad sanationam* pada pasien adalah *dubia ad malam* karena displasia fibrosa yang biasanya progresif. Terapi bisfosfonat (asam zoledronat) diharapkan dapat mencegah progresivitas displasia fibrosa serta mengurangi frekuensi fraktur dan nyeri pada tulang.

Kesimpulan

Sindrom McCune Albright (SMA) merupakan kelainan genetik kompleks yang ditandai dengan trias displasia fibrosa poliostotik, *café-au-lait*, dan hiperfungsi endokrin. Diagnosis SMA dapat ditegakkan setelah evaluasi gambaran tulang, endokrin, serta jaringan lunak dan kulit. Tata laksana komprehensif meliputi berbagai bidang seperti pediatrik, ortopedik, dermatologik, rehabilitasi medik, serta dukungan psikososial. Prognosis pasien dengan SMA bervariasi tergantung pada manifestasi klinis yang timbul dan derajat beratnya.

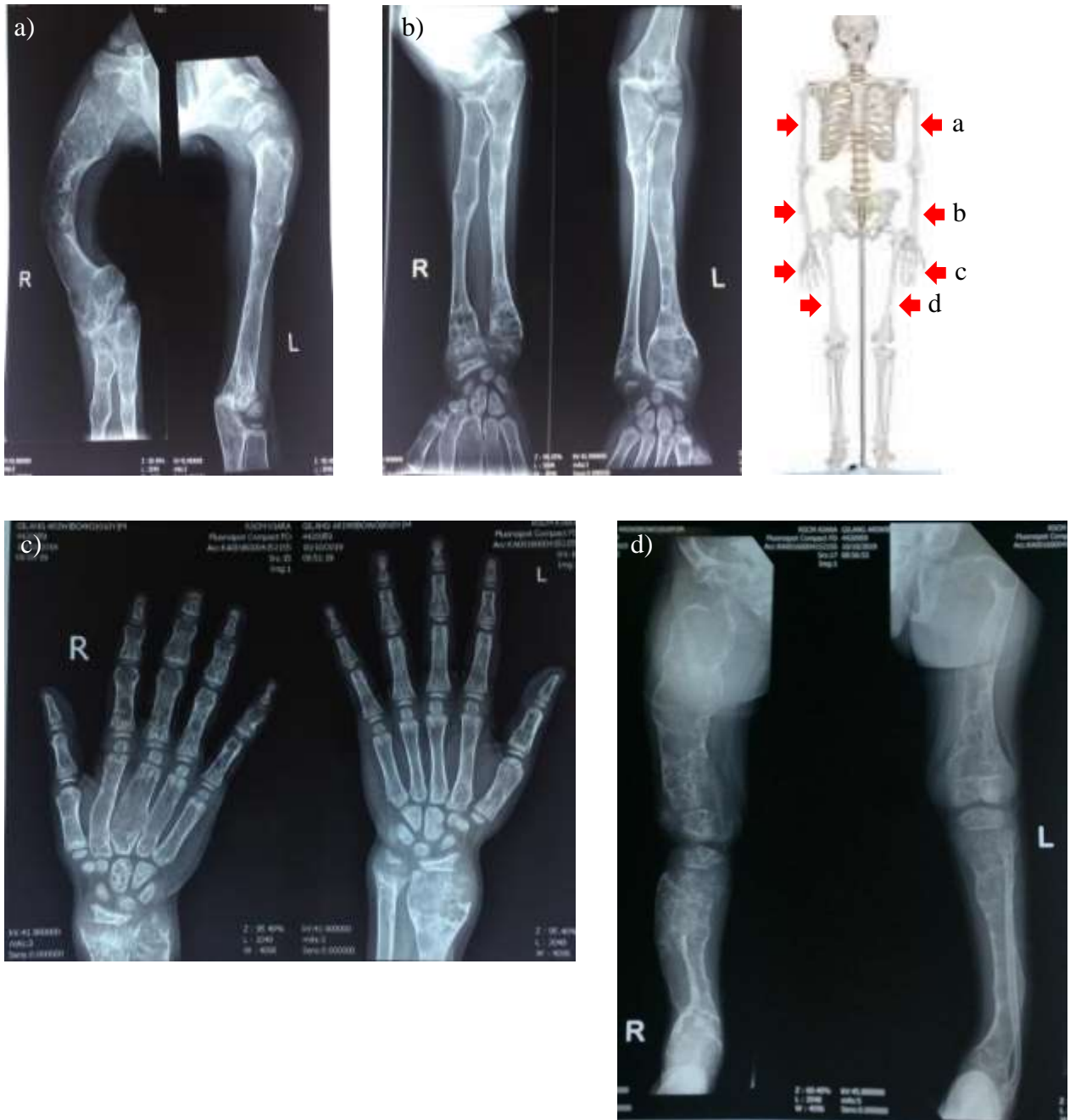
Daftar Pustaka

1. Hou JW. McCune-Albright Syndrome: Diagnosis and clinical course in eleven patients. *Pediatr Neonatol*. 2018;59:418-20.
2. National Organization for Rare Disease. McCune Albright Syndrome. 2017 [Diakses tanggal 18 Mar 2020]. Tersedia di: <https://rarediseases.org/rare-diseases/mccune-albright-syndrome>.
3. Cho EK, Kim J, Yang A, Ki CS, Lee JE, Cho SY, et al. Clinical and endocrine characteristics and genetic analysis of Korean children with McCune-Albright Syndrome: a retrospective cohort study. *Orphanet J. Rare Dis*. 2016;11:113-20.
4. Spencer T, Pan KS, Collins MT, Boyce AM. The clinical spectrum of McCune-Albright Syndrome and its management. *Horm Res Paediatr*. 2019;1:1-10.
5. Boyce AM, Collins MT. Fibrous dysplasia/McCune-Albright Syndrome: a rare, mosaic disease of Gαs activation. *Endocr Rev*. 2019;1:1-63.
6. Javaid MK, Boyce A, Dijkstra NA, Ong J, Defabianis P, Offiah A, et al. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright Syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:139-55.
7. Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright Syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:1-14.
8. Aygün Ü. The feature assessment of the bone fractures in 1020 children and review of the literature. *North Clin Istanb*. 2020;7:1-7.
9. Valerio G, Gallè F, Mancusi C, Caterina, Onofrio VD, Colapietro M, et al. Pattern of fractures across pediatric age groups: analysis of individual and lifestyle factors. *BMC Public Health*. 2010;10:656-64.

10. Korula S, Titmuss AT, Biggin A, Munns CF. A practical approach to children with recurrent fractures. *Endocr Dev.* 2015;28:210-25.
11. Utriainen P, Valta H, Björnsdóttir S, Mäkitie O, Horemuzova E. Polyostotic fibrous dysplasia with and without McCune-Albright Syndrome: clinical features in a Nordic pediatric cohort. *Front Endocrinol.* 2018;9:1-8.
12. Özşen M, Yalçinkaya Ü, Bilgen MS, Yazici Z. Fibrous dysplasia: clinicopathologic presentation of 36 cases. *Turk Patoloji Derg.* 2018;34:234-41.
13. Robinson C, Collins MT, Boyce AM. Fibrous dysplasia/McCune-Albright Syndrome: clinical and translational perspectives. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14:178-86.
14. Shah KN. The diagnostic and clinical significance of café-au-lait macules. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57:1131-53.
15. Wang Y, Wang O, Jiang Y, Li M, Xia W, Meng X, dkk. Efficacy and safety of bisphosphonate therapy in McCune-Albright syndrome-related polyostotic fibrous dysplasia: a single-center experience. *Endocr Pract.* 2019;25:23-30.
16. Majoor BC, Dijkstra NM, Fiocco M, Sande MA, Dijkstra S, Hamdy NA. Outcome of long-term bisphosphonate therapy in MAS and PFD. *J Bone Miner Res.* 2017;32:264-76.

Lampiran 1

Pemeriksaan *bone survey* pasien



Gambar 3. Hasil *bone survey* pasien

Laju Filtrasi Glomerulus pada Anak: Metode Apa yang Digunakan?

Nitish B. Adnani, Sudung O. Pardede*

Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM Jakarta

Abstrak

Laju filtrasi glomerulus (LFG) adalah kecepatan filtrasi volume plasma melalui ginjal per unit waktu per luas permukaan tubuh (LPB) dan merupakan salah satu indikator utama untuk pemantauan fungsi ginjal. Standar baku emas untuk menentukan LFG saat ini adalah dengan menghitung klirens inulin ginjal. Akan tetapi, karena prosedur tersebut dinilai kompleks, maka klirens inulin tidak digunakan dalam praktik klinik. Estimasi LFG menggunakan penanda eksogen lainnya seperti kreatinin serum dan sistatin C merupakan pilihan praktis yang dapat menggantikan perhitungan klirens inulin ginjal. Penentuan LFG pada anak berbeda dengan pada dewasa karena tidak mudah mengumpulkan urin per hari pada anak, sehingga diperlukan formula untuk mempermudah menentukan LFG. Berbagai peneliti telah melakukan penelitian untuk menemukan rumus untuk menentukan LFG dengan mudah dan praktis. Pemeriksaan LFG biasanya dilakukan berbasis klirens kreatinin dan belakangan ini dilakukan dengan pemeriksaan sistatin C. Beberapa penanda yang digunakan untuk pengukuran LFG antara lain zat radiofarmaka seperti *chromium 51-labeled ethylenediaminetetraacetic acid* (^{51}Cr -EDTA), *technetium 99-labeled diethylenetriaminepentaacetic acid* ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA), *iodine 125-labeled iothalamate* (^{125}I -iothalamate), dan zat kontras radiografik. Dari berbagai rumus estimasi LFG, salah satu yang kini direkomendasikan untuk digunakan pada praktik klinis sehari-hari adalah rumus Schwartz yang dimodifikasi, karena dinilai sederhana, relatif akurat, tidak invasif, dan tidak membutuhkan biaya yang mahal.

Kata kunci: laju filtrasi glomerulus, penyakit ginjal pada anak, kreatinin, sistatin C

Glomerular Filtration Rate in Children: Which Method Should be Used?

Abstract

Glomerular filtration rate (GFR), which represents the plasma volume filtered through the kidney for each time unit and body surface area (BSA) unit, is one of the main indicators for renal function. The current gold standard for determining GFR is by calculating the renal inulin clearance. However, because this involves a complex procedure, inulin clearance was not used in clinical practice. GFR estimation using other exogenous markers such as serum creatinine and cystatin C can be considered as practical alternatives. Determining GFR in children is different with in adult because difficulty of 24 hours urine collection in children, so it is needed a simple formula for determining GFR. Some researchers performed studies for determining easy and practical formula. GFR examinations usually based on creatinine clearance and nowadays by cystatin C examination. Some markers are used in measuring of GFR such as *chromium 51-labeled ethylenediaminetetraacetic acid* (^{51}Cr -EDTA), *technetium 99-labeled diethylenetriaminepentaacetic acid* ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA), *iodine 125-labeled iothalamate* (^{125}I -iothalamate), and radiographic contrast. Among the various existing formulas to estimate GFR, one of the most commonly recommended in daily clinical practice is the modified Schwartz formula, as it is thought to be simple, relatively accurate, non-invasive, and inexpensive.

Keywords: glomerular filtration rate, pediatric kidney diseases, creatinine, cystatin C

*SOP: Penulis Koresponden; E-mail: suopard@yahoo.com

Makalah ini merupakan *preprint* dan belum selesai menjalani proses *review* dan *editing*

Pendahuluan

Laju filtrasi glomerulus (LFG) merupakan salah satu indikator yang terbaik untuk mendeskripsikan fungsi ginjal, memantau progresivitas penyakit ginjal, dan menentukan dosis obat yang sesuai pada pasien dengan kelainan ginjal. Laju filtrasi glomerulus menggambarkan kecepatan volume plasma yang difiltrasi oleh ginjal untuk setiap unit waktu, dan secara umum dijelaskan dalam unit milimeter per menit. Seringkali, nilai yang didapat disesuaikan berdasarkan luas permukaan badan (LPB) dan diekspresikan dalam unit milimeter per menit per $1,73 \text{ m}^2$ ($\text{mL}/\text{menit}/1,73 \text{ m}^2$).¹

Estimasi LFG pada anak telah diteliti selama lebih dari 40 tahun terakhir, dimulai dengan publikasi oleh Schwartz dkk. pada tahun 1976 yang mengemukakan rumus sederhana, yaitu $[\text{LFG} = 0,55 \times \text{T}/\text{Cr}]$, dengan T merupakan tinggi badan anak dalam sentimeter (cm) dan Cr merupakan kadar kreatinin serum dalam miligram per desiliter (mg/dL).² Seiring dengan berjalannya waktu, konstanta 0,55 tersebut diubah menjadi 0,413 untuk anak dan remaja, yang dinilai lebih sesuai setelah dilakukan pengkajian lebih lanjut menggunakan *isotope dilution mass spectroscopy* (IDMS) untuk kadar kreatinin serum.³

Tinggi badan anak digunakan sebagai parameter pengganti massa otot, karena kreatinin, yang merupakan produk destruksi massa otot, dapat memiliki perubahan nilai seiring dengan bertumbuhnya anak. Rumus Schwartz telah direkomendasikan oleh *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) untuk mengestimasi laju filtrasi glomerulus pada anak. Namun, salah satu keterbatasan rumus tersebut adalah perlunya data tinggi badan anak, yang tidak selalu tersedia di laboratorium klinis dan membuat pelaporan otomatis LFG bersama dengan kadar kreatinin serum menjadi tidak dapat dilakukan.⁴

Standar baku emas dalam pengukuran LFG saat ini adalah dengan menghitung klirens inulin ginjal, akan tetapi perhitungannya membutuhkan proses yang sangat kompleks. Oleh karena itu, perhitungan menggunakan penanda filtrasi eksogen lain seringkali digunakan sebagai pengganti klirens inulin untuk mengestimasi LFG secara lebih sederhana.⁵ Saat ini, terdapat beberapa rumus yang dapat digunakan untuk menghitung estimasi LFG dalam praktik klinis sehari-hari yang menggunakan kadar sistatin C atau kreatinin serum serta parameter demografis seperti tinggi badan. Namun, berbagai rumus tersebut juga memiliki keterbatasannya masing-masing. Oleh sebab itu penting untuk mengetahui keunggulan masing-masing rumus tersebut serta cara penggunaannya yang tepat.

Tujuan makalah ini adalah untuk menjelaskan pengukuran estimasi LFG pada anak serta cara mengestimasi nilai LFG pada anak untuk digunakan dalam praktik klinis sehari-hari.

Laju Filtrasi Glomerulus

Laju filtrasi glomerulus merupakan nilai yang menggambarkan kecepatan volume plasma yang melalui filtrasi di glomerulus untuk setiap unit waktu berdasarkan luas permukaan badan (LPB), dan diekspresikan dalam unit $\text{mL}/\text{menit}/1,73 \text{ m}^2$. Nilai LFG merupakan salah satu indikator utama fungsi ginjal. Proses pembentukan urin berawal dari filtrasi, yaitu proses penyaringan plasma melalui dinding kapiler glomerulus. Hasil ultrafiltrasi tersebut mengandung berbagai zat yang terdapat pada plasma, termasuk elektrolit, glukosa, ureum, kreatinin, dan protein tertentu dengan berat molekul rendah. Protein dengan berat molekul yang tinggi, seperti albumin dan globulin, tidak terfiltrasi oleh glomerulus pada keadaan normal. Setelah proses filtrasi, filtrat yang dihasilkan akan terkumpul di dalam ruang Bowman dan melalui tubulus, lalu mengalami reabsorpsi dan sekresi yang mengakibatkan perubahan komposisi sesuai kebutuhan tubuh sebelum akhirnya menjadi urin.⁶

Metode Pengukuran LFG pada Anak

Penilaian fungsi ginjal atau LFG yang ideal sebaiknya akurat, sederhana, aman, dan terjangkau. Namun, pengukuran LFG secara langsung tidak mungkin dilakukan karena proses filtrasi yang terjadi berlangsung secara simultan pada jutaan glomerulus. LFG sendiri tidak dapat diukur secara langsung, dan oleh sebab itu dilakukan pengukuran klirens penanda filtrasi yang ideal atau zat eksogen tertentu dari proses filtrasi yang berlangsung.⁷

Penanda filtrasi yang ideal harus memiliki karakteristik fisiologis yang ketat yakni harus difiltrasi bebas seluruhnya melalui glomerulus, tidak disekresi, tidak diabsorpsi oleh tubulus ginjal, tidak terikat pada protein plasma, tidak toksik, diekskresikan hanya oleh ginjal, mudah diukur dari plasma dan urin, terjangkau, dan tersedia di pasaran. Inulin merupakan suatu polimer fruktosa tanpa muatan listrik dengan ukuran 5.200 Dalton, yang saat ini diketahui sebagai marker filtrasi yang paling ideal untuk fungsi ginjal. Klirens inulin dari sampel plasma dan urin saat ini diketahui sebagai metode standar baku emas untuk menentukan LFG. Pengukuran klirens inulin merupakan metode standar referensi pertama yang dipakai dan perannya dalam penentuan LFG didapatkan dari rangkaian penelitian fisiologis yang telah dilakukan. Namun, terdapat keterbatasan dalam penggunaannya untuk praktik klinis sehari-hari, karena melibatkan prosedur yang invasif, memiliki ketersediaan yang terbatas, serta membutuhkan biaya yang tinggi.⁸ Oleh karena itu, dalam praktik klinis dan penelitian, klirens inulin tidak digunakan dan yang lebih sering digunakan adalah marker eksogen lainnya.

Penanda yang digunakan untuk pengukuran LFG mencakup kreatinin, sistatin C, beberapa zat radiofarmaka seperti *chromium 51-labeled ethylenediaminetetraacetic acid* (⁵¹Cr-EDTA), *technetium 99-labeled diethylenetriaminopentaacetic acid* (^{99m}Tc-DTPA), serta *iodine 125-labeled iothalamate* (¹²⁵I-iothalamate), serta zat kontras radiografik, seperti ioheksol dan iotalamat.⁹

Nilai Normal LFG pada Anak

Pengukuran LFG secara langsung melibatkan prosedur yang kompleks dan invasif. Oleh karena itu, penelitian yang mengevaluasi pengukuran secara langsung tersebut pada anak sehat masih sangat terbatas. Menentukan rentang normal LFG pada anak membutuhkan perhitungan dengan presisi dan ketepatan yang tinggi.¹⁰ Telaah yang dilakukan oleh Schwartz dan Work⁸ pada tahun 2009 mendeskripsikan rerata nilai normal LFG pada anak di atas usia 2 tahun berdasarkan klirens inulin yang dirangkum dari penelitian Brodehl *et al.*¹¹ serta berdasarkan klirens ⁵¹Cr-EDTA plasma dari penelitian Piepsz *et al.*¹² Tabel 1 menunjukkan nilai LFG pada anak berdasarkan usia.

Tabel 1. Laju Filtrasi Glomerulus pada Anak dan Remaja Sehat Tanpa Kelainan Ginjal yang Dihitung Berdasarkan Klirens Inulin¹¹

Usia (tahun)	Laju filtrasi glomerulus (mL/menit/1,73 m ²) (rerata ± standar deviasi)
3-4	111,2 ± 18,5
5-6	114,1 ± 18,6
7-8	111,3 ± 18,3
9-10	110,0 ± 21,6
11-12	116,4 ± 18,9
13-15	117,2 ± 16,1

Pada Tabel 2 terlihat nilai klirens Cr EDTA pada anak normal berdasarkan usia.

Tabel 2. Klirens ⁵¹Cr-EDTA Plasma pada Anak dan Remaja Normal¹²

Usia (tahun)	Laju filtrasi glomerulus (mL/menit/1,73 m ²) (rerata ± standar deviasi)
<1,2	52,0 ± 9,0
1,2-3,6	61,7 ± 14,3
3,6-7,9	71,7 ± 13,9
7,9-12	82,6 ± 17,3
12-18	116,4 ± 18,9

Perbedaan yang cukup signifikan yang diamati dari kedua tabel di atas dipikirkan terjadi akibat estimasi LFG yang terlalu rendah pada perhitungan yang menggunakan ⁵¹Cr-EDTA atau yang lebih memungkinkan akibat perbedaan LPB pada populasi saat ini dibandingkan dengan 30 tahun yang lalu. Salah satu telaah ilmiah menunjukkan bahwa rentang normal LFG yang dewasa ini dianut berkisar antara 100-110 mL/menit/1,73 m², yang cenderung lebih rendah dibandingkan dengan beberapa dekade yang lalu. Penurunan tersebut diduga berkaitan dengan penyesuaian LFG terhadap LPB, karena didapatkan peningkatan LPB yang signifikan selama tiga dekade terakhir, dan nilai LFG yang tidak disesuaikan berdasarkan LPB tidak menunjukkan adanya penurunan yang besar.¹³

Penelitian oleh Piepsz *et al.*¹² mencantumkan bahwa LFG meningkat secara progresif dari periode neonatal sampai usia sekitar 2 tahun, kemudian mencapai nilai yang stabil dengan rerata 107 mL/menit/1,73 m². Namun, karena data yang dirangkum dari berbagai penelitian yang ada sebagian besar dilakukan di benua Eropa, serta mempertimbangkan bahwa data dari sebagian penelitian sudah relatif lama, masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk menentukan apakah nilai tersebut juga representatif untuk populasi anak di Indonesia.

Estimasi Nilai LFG pada Anak

Rumus untuk mengestimasi nilai LFG berdasarkan konsentrasi kreatinin atau sistatin C pada serum cukup umum digunakan baik dalam konteks klinis maupun penelitian. Upaya terus dilakukan untuk memperbaiki dan mengembangkan cara baru yang lebih baik dalam mengestimasi LFG pada anak dan remaja. Salah satu kelemahan utama beberapa rumus estimasi LFG yang ada adalah ketidaktepatan angka LFG yang didapat serta tidak adanya alternatif pengukuran LFG secara langsung dengan akurasi dan ketepatan yang sebanding. Rumus yang digunakan untuk memprediksi LFG sangat bergantung dari data yang digunakan pada saat rumus tersebut dikembangkan. Penting untuk diingat bahwa rumus yang dibuat berdasarkan data anak sehat akan berbeda dengan rumus yang dikembangkan berdasarkan data anak dengan kelainan ginjal.¹⁴

Rumus LFG Berbasis Kreatinin Serum

Kreatinin merupakan suatu derivat asam amino dengan berat molekul 113 Dalton dan difiltrasi secara sepenuhnya oleh glomerulus, yang menjadi salah satu penanda endogen LFG yang paling populer.¹⁵ Rumus LFG berbasis kreatinin serum pada anak yang pertama kali dipublikasikan dan digunakan adalah rumus Schwartz lama, yaitu $[LFG = 0,55 \times T/Cr]$, dengan T menggambarkan tinggi badan dan Cr menggambarkan kadar kreatinin serum.²

Selain itu, rumus dengan kreatinin serum juga dikembangkan berdasarkan data yang dirangkum dari penelitian Pottel *et al.*¹⁰ dan Piepsz *et al.*¹² yang dikenal dengan rumus Metadata Flanders, yakni $[LFG = (0,0414 \times \ln(\text{usia}) + 0,3018) \times T/Cr]$. Rumus ini berbeda dengan rumus Schwartz karena mempertimbangkan konstanta yang bergantung usia. Dengan rumus Metadata Flanders, angka konstanta yang digunakan dalam mengestimasi LFG

memiliki rentang antara 0,3018 pada usia 1 tahun sampai sekitar 0,413 pada usia 15 tahun, yang mengindikasikan bahwa konstanta 0,413 yang dipakai pada rumus Schwartz yang dimodifikasi dapat cenderung lebih tinggi untuk sebagian besar anak sehat. Namun, sangat penting untuk mempertimbangkan bahwa rumus Schwartz yang dimodifikasi dikembangkan dari penelitian yang melibatkan 349 anak berusia 1 hingga 16 tahun dengan kelainan ginjal yang telah terkonfirmasi (dengan median LFG dari ioheksol sebesar 41,3 mL/menit/1,73 m²), sedangkan rumus Metadata Flanders disusun berdasarkan data yang didapat dari populasi anak sehat.¹

Penelitian oleh Pottel *et al.*¹⁶ pada tahun 2012 mengaplikasikan perhitungan LFG pada anak berdasarkan usia. Penelitian ini merangkum nilai median kreatinin serum (Cr₅₀) untuk masing-masing usia dalam bentuk tabel dengan data yang ternormalisasi, dan mengajukan perhitungan dengan menggunakan rumus [LFG = 107,3 / (Cr/Cr₅₀ untuk usia)]. Koefisien 107,3 pada rumus tersebut dapat diinterpretasikan sebagai rerata LFG pada anak sehat, yang berarti kadar kreatinin serum pada anak tersebut sama dengan nilai median kreatinin serum untuk kelompok usianya. Namun, karena membutuhkan tabel rujukan untuk masing-masing usia, rumus ini dinilai tidak praktis seperti rumus Schwartz yang dimodifikasi, yang tidak membutuhkan tabel rujukan dan dapat dihitung secara langsung. Selain itu, rumus ini juga tidak memperhitungkan tinggi badan yang dinilai merupakan parameter yang representatif terhadap massa otot tubuh.¹⁷

Beberapa rumus berbasis kreatinin serum untuk mengestimasi LFG pada anak yang lebih kompleks juga dikembangkan (Tabel 3), termasuk rumus *British Columbia Children's Hospital 1 (BCCH 1)* yang melibatkan usia dan jenis kelamin, dan *British Columbia Children's Hospital 2 (BCCH 2)* yang melibatkan tinggi badan, usia, dan jenis kelamin.¹⁸ Selain itu, juga terdapat rumus yang dikembangkan oleh Gao *et al.*¹⁹ dan rumus Lund-Malmo²⁰ dengan kompleksitas yang sama. Keempat rumus tersebut, walaupun mempertimbangkan banyak parameter, merupakan rumus yang cukup kompleks dan sulit untuk digunakan secara *bedside* dan membutuhkan waktu perhitungan yang relatif lebih lama.

Tabel 3. Beberapa Rumus Perhitungan Estimasi LFG yang Juga Menggunakan Kadar Kreatinin Serum

Sumber	Rumus
BCCH 1 ¹⁸	$\ln(\text{LFG}) = 1,18 + 0,0016 \times \text{BB} + 0,01 \times \text{TB} + 149,5 / (\text{Cr} \times 88,4) - 2141 / (\text{Cr} \times 88,4)^2$
BCCH 2 ¹⁸	$\text{LFG} = -61,56 + 5886 / (\text{Cr} \times 88,4) + 4,83 \times \text{usia} (+ 10,02 \text{ pada laki-laki})$
Gao <i>et al.</i> ¹⁹	$\text{LFG} = 0,68 \times \text{TB}/\text{Cr} - 0,0008 \times (\text{TB}/\text{Cr})^2 + 0,48 \times \text{usia} (- 21,53 \text{ pada laki-laki}, - 25,68 \text{ pada perempuan})$
Lund-Malmo ²⁰	$\text{LFG} = \exp[4,62 - 0,0112 \times \text{Cr} \times 88,4 - 0,0124 \times \text{usia} + 0,339 \times \ln(\text{usia})]$

Menentukan rumus yang paling sesuai untuk mengestimasi LFG berdasarkan kreatinin serum masih menjadi perdebatan. Rumus BCCH 1 dikatakan cenderung mengestimasi LFG secara berlebih pada anak di atas usia dua tahun, sedangkan rumus BCCH 2 disusun berdasarkan data demografis suatu populasi kecil tertentu dan tidak dianjurkan untuk penggunaan luas.¹ Rumus yang dikembangkan oleh Gao *et al.*¹⁹ dinilai cukup sesuai dengan rumus Pottel *et al.*¹⁰ untuk anak berusia 2 sampai 14 tahun, namun menunjukkan deviasi bila digunakan untuk remaja. Untuk anak dengan LFG normal atau lebih, secara umum sebagian besar rumus tersebut dinilai sebanding. Untuk anak dengan kelainan ginjal, penyakit ginjal kronik (PGK), dan pertumbuhan yang terhambat, rumus Schwartz yang dimodifikasi merupakan pilihan utama untuk mengestimasi nilai LFG pada anak secara sederhana. Salah satu keterbatasan pada berbagai rumus yang menggunakan nilai kreatinin serum adalah kecenderungan untuk mengestimasi fungsi ginjal secara berlebih pada anak dengan penurunan massa otot.¹

Sebagian besar rumus untuk mengestimasi LFG pada anak yang berbasis kreatinin serum tidak dianjurkan untuk digunakan pada populasi usia di bawah dua tahun. Hal ini dikarenakan pada saat lahir, anak memiliki kadar kreatinin serum yang merefleksikan kadar kreatinin serum ibu (sekitar 0,70 mg/dL), dan dalam satu bulan pertama kehidupan terjadi penurunan cepat dari sekitar 0,70 mg/dL menjadi 0,25 mg/dL, yang kemudian mengalami peningkatan bertahap seiring dengan bertambahnya massa otot pada anak.²¹

Laju filtrasi glomerulus pada awalnya diestimasi dengan pengukuran klirens kreatinin atau dengan menggunakan rumus Schwartz, yaitu $[LFG = k \times T/Cr]$, dengan k merupakan konstanta, t merupakan tinggi badan dalam sentimeter (cm) dan Cr merupakan kreatinin serum dalam mg/dL. Terkait konstanta yang digunakan, umumnya 0,33 pada bayi dengan berat badan lahir rendah yang berusia kurang dari 1 tahun, 0,45 pada bayi aterm yang berusia kurang dari 1 tahun, 0,55 pada anak berusia 1 sampai 12 tahun, 0,55 pada perempuan yang berusia 13 sampai 21 tahun, dan 0,70 pada laki-laki yang berusia 13 sampai 21 tahun.²² Sesuai dengan perkembangan, didapatkan bahwa konstanta 0,413 dinilai lebih sesuai untuk mengestimasi LFG pada populasi anak dan remaja, sehingga dikembangkan rumus Schwartz yang dimodifikasi, yaitu $[LFG = 0,413 \times T/Cr]$, yang kini dianut sebagai rumus sederhana pilihan untuk mengestimasi LFG pada sebagian besar fasilitas kesehatan anak di dunia.³

Rumus LFG Berbasis Sistatin C

Penentuan LFG menggunakan kadar sistatin C diduga dapat menjembatani beberapa keterbatasan yang didapatkan pada rumus penentuan LFG yang menggunakan kreatinin serum. Sistatin C merupakan suatu protein kecil yang difiltrasi secara bebas oleh glomerulus dan tidak dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, dan massa otot secara signifikan. Akan tetapi, sistatin C dapat dipengaruhi oleh penggunaan obat-obatan tertentu, seperti steroid, pada pasien dengan inflamasi, kelainan hormon tiroid, dan pasien transplantasi ginjal.²³ Beberapa rumus yang menggunakan sistatin C dalam mengestimasi LFG telah dikembangkan selama beberapa tahun terakhir, tetapi tidak didapatkan lebih superior dibandingkan rumus yang berbasis kreatinin serum.²⁴ Rumus yang berbasis sistatin C dinilai lebih akurat dibandingkan dengan rumus yang berbasis kreatinin serum dalam menentukan LFG pada anak dengan usia di bawah 2 tahun.²⁵ Beberapa jenis rumus untuk mengestimasi LFG yang berbasis sistatin C dicantumkan pada Tabel 4.

Tabel 4. Beberapa Rumus untuk Mengestimasi LFG pada Anak Menggunakan Kadar Sistatin C

Sumber	Rumus LFG
Rule <i>et al.</i> ²⁶	$LFG = 76,6 \times CysC^{-1,16}$
Filler dan Lepage ²⁷	$LFG = 91,62 \times CysC^{-1,123}$
Zappitelli <i>et al.</i> ²⁸	$LFG = 75,94 \times CysC^{-1,17}$

Pada Tabel 4 dapat dilihat bahwa sebagian besar rumus yang diformulasikan untuk mengestimasi LFG berdasarkan kadar sistatin C memiliki kemiripan dalam hal adanya hubungan berbanding terbalik antara LFG dan sistatin C. Nilai rujukan untuk sistatin C bervariasi antara 0,50 dan 1,50 mg/L. Perbedaan berbagai rumus yang tersedia terutama lebih jelas terlihat pada kadar sistatin C yang lebih rendah, yang dapat menjadi tanda dibutuhkannya model multivariabel untuk meneliti faktor-faktor demografik independen seperti usia, jenis kelamin, tinggi badan, berat badan, dan penanda endogen lain seperti kreatinin serum untuk dapat dengan lebih akurat menjelaskan hubungan antara LFG dan sistatin C.²⁹

Alasan terdapatnya beberapa rumus yang berbeda untuk mengestimasi LFG dengan menggunakan sistatin C adalah karena sebelumnya belum didapatkan adanya kalibrator

sistatin C secara internasional dan tidak adanya ekuivalensi untuk hasil yang diperoleh dengan metode pemeriksaan sistatin C yang berbeda. Metode pemeriksaan sistatin C dengan cara turbidimetrik dan nefelometrik menunjukkan hasil yang bervariasi, karena metode nefelometrik dinilai lebih akurat dalam mengestimasi LFG. Saat ini, karena sudah terdapat pemeriksaan rujukan yang tersertifikasi untuk sistatin C, rumus terbaru yang paling sederhana adalah rumus *Caucasian, Asian, Pediatric, Adult* (CAPA), yaitu $[LFG = 130 \times CysC^{-1,069} \times usia^{-0,117} - 7]$, yang diketahui juga dapat digunakan pada populasi anak. Rumus yang telah dievaluasi pada populasi anak di Belanda dan Swedia tersebut menunjukkan ketepatan sekitar 75-80%, dan masih terdapat ruang untuk perbaikan di masa depan.³⁰

Terdapat juga beberapa rumus untuk mengestimasi LFG yang menggabungkan antara kreatinin serum dan sistatin C bersama dengan variabel demografik, termasuk tinggi badan, berat badan, usia, dan jenis kelamin, dan/atau variabel klinis, termasuk riwayat transplantasi ginjal atau kondisi kesehatan tertentu. Namun, rumus yang diformulasikan cenderung menjadi lebih kompleks. Beberapa contohnya dirangkum dalam Tabel 5.

Tabel 5. Beberapa Rumus Berbasis Sistatin C dan Kreatinin Serum Untuk Mengestimasi Lfg

Sumber	Rumus
Zappitelli <i>et al.</i> ²⁸	$LFG = (43,82 \times \exp(0,003 \times TB)) / (CysC^{-0,635} \times Cr^{0,547})$ x 1,165 pada transplantasi ginjal x 1,57 Scr ^{0,925} pada spina bifida
Cehade <i>et al.</i> ³¹	$LFG = 0,42 \times (TB/Cr) - 0,04 \times (TB/Cr)^2 - 14,5 \times CysC + 0,69 \times usia$ + 18,25 untuk perempuan + 21,88 untuk laki-laki
Penelitian <i>Chronic Kidney Disease in Children</i> (CKiD) ³²	$LFG = 39,8 \times (TB / Cr)^{0,456} \times (1,8 / CysC)^{0,418} \times (30 / BUN)^{0,079} \times (TB / 1,4)^{0,179}$

Pembahasan

Pengukuran LFG secara langsung dapat dilakukan melalui evaluasi penanda filtrasi eksogen, termasuk inulin yang merupakan standar baku emas saat ini, maupun penanda eksogen lainnya seperti ioheksol, ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, iotalamat, dan sebagainya. Akan tetapi, berbagai metode pengukuran LFG dengan menggunakan penanda filtrasi eksogen membutuhkan fasilitas yang lengkap dan biaya yang tidak terjangkau, yang membuatnya tidak sesuai untuk diterapkan pada praktik klinis sehari-hari.

Estimasi LFG pada anak dapat dilakukan dengan menggunakan rumus yang memperhitungkan penanda filtrasi endogen serta elemen demografis seperti tinggi badan, usia, dan jenis kelamin, yang relatif lebih sederhana. Namun, salah satu tantangan yang penting untuk dipertimbangkan adalah kapan masing-masing rumus dapat digunakan secara tepat. Rumus yang berbasis sistatin C lebih dipilih dibandingkan dengan yang berbasis kreatinin serum pada pasien dengan penurunan massa otot, misalnya pasien dengan *Duchenne muscular dystrophy*, pasien dengan anoreksia, pasien onkologi, pasien dengan keterbatasan gerak ekstremitas, dan sebagainya, karena penggunaan rumus berbasis kreatinin serum pada pasien dengan kondisi klinis tersebut dapat mengestimasi LFG secara berlebih. Namun, belum diketahui secara jelas apakah rumus berbasis sistatin C memiliki keunggulan dibandingkan dengan rumus berbasis kreatinin serum pada anak dengan kondisi klinis lainnya. Selain itu, karena biaya yang dibutuhkan untuk pemeriksaan sistatin C diperkirakan

delapan kali lebih tinggi dibandingkan dengan pemeriksaan kreatinin serum, evaluasi sistatin C juga tidak direkomendasikan untuk dilakukan secara rutin.

Dari sudut pandang praktik klinis sehari-hari, salah satu fungsi terpenting rumus estimasi LFG adalah agar dapat membedakan anak dengan LFG normal (>75 mL/menit/1,73 m²) dari anak dengan LFG abnormal. Rumus Schwartz yang dimodifikasi dianggap cukup sederhana dan dapat mencapai tujuan tersebut, kecuali apabila kadar kreatinin serum menjadi sangat rendah akibat kondisi kesehatan tertentu pada pasien. Pada beberapa pengecualian tersebut, rumus sistatin C univariat dapat digunakan untuk menggantikan rumus berbasis kreatinin serum yang sederhana untuk beberapa pengecualian tersebut. Akan tetapi, pada kondisi yang membutuhkan tingkat keakuratan yang tinggi, menggunakan rumus yang melibatkan kadar kreatinin serum dan sistatin C memiliki ketepatan yang lebih tinggi dalam mengestimasi LFG.

Di masa depan, penelitian lebih lanjut untuk mengestimasi fungsi ginjal dapat menghasilkan rumus estimasi LFG yang baru, menggunakan biomarker seperti mikroglobulin β -2 atau *β -trace protein* (BTP). Beberapa penelitian telah mengemukakan bahwa BTP lebih superior dibandingkan kreatinin serum dan merupakan alternatif dari sistatin C dalam mendeteksi penurunan LFG yang ringan pada anak, walaupun dikatakan tidak superior dibandingkan dengan rumus Schwartz yang dimodifikasi. Rumus spesifik yang berdasarkan BTP, kreatinin serum, dan tinggi badan masih sedang dikembangkan, akan tetapi masih dibutuhkan validasi eksternal untuk menentukan apakah rumus baru tersebut dapat diterapkan secara luas. Biaya dan ketersediaan suatu penanda juga memegang peranan penting untuk menentukan apakah suatu rumus dapat diterapkan pada praktik klinis sehari-hari.

Kesimpulan

Menentukan fungsi ginjal dengan cara yang praktis sangat penting untuk membantu penilaian klinis. Oleh karena itu, penilaian estimasi LFG seringkali dilakukan menggunakan rumus yang berbasis kreatinin serum. Salah satu pilihan rumus yang kini direkomendasikan untuk praktik klinis sehari-hari adalah rumus Schwartz yang dimodifikasi, karena dinilai paling sederhana, akurat, tidak invasif, dan terjangkau.

Daftar Pustaka

1. Pottel H. Measuring and estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol.* 2017;32:249–63.
2. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann Jr CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976;58:259–63.
3. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BAFS. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:629–37.
4. Lunn A. Automatic reporting of creatinine-based estimated glomerular filtration rate in children: is this feasible? *EMJ Nephrol.* 2016;4:106–112.
5. Pottel H, Dubourg L, Goffin K, Delanaye P. Alternatives for the bedside Schwartz equation to estimate glomerular filtration rate in children. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25:57–66.
6. Alatas H, Ambarsari CG. Anatomi dan fisiologi ginjal. Dalam: Rachmadi D, Sekarwana N, Hilmanto D, Garna H, penyunting. *Buku Ajar Nefrologi Anak.* Edisi ke-3. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2017. h. 38-9.
7. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2305–13.
8. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1832–43.
9. Soveri I, Berg UB, Bjork J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I, *et al.* Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:411–24.
10. Pottel H, Mottaghy FM, Zaman Z, Martens F. On the relationship between glomerular filtration rate and serum creatinine in children. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:927–34.

11. Brodehl J, Gellissen K, Weber H. Postnatal development of tubular phosphate reabsorption. *Clin Nephrol.* 1982;17:163–71.
12. Piepsz A, Tondeur M, Ham H. Escaping the correction for body surface area when calculating glomerular filtration rate in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:1669–72.
13. Delanaye P, Schaeffner E, Ebert N, Cavalier E, Mariat C, Krzesinski JM, *et al.* Normal reference values for glomerular filtration rate: what do we really know? *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:2664–72.
14. Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and estimation of glomerular filtration rate in children. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24:348–56.
15. Muhari-Stark E, Burckart GJ. Glomerular filtration rate estimation formulas for pediatric and neonatal use. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2018;23:424–31.
16. Pottel H, Hoste L, Martens F. A simple height-independent equation for estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:973–79.
17. Pottel H, Hoste L, Delanaye P. Abnormal glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults starts below 75 mL/min/1.73 m². *Pediatr Nephrol.* 2015;30:821–8.
18. Mattman A, Eintracht S, Mock T, Schick G, Seccombe DW, Hurley RM, *et al.* Estimating pediatric glomerular filtration rates in the era of chronic kidney disease staging. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:487–96.
19. Gao A, Cachat F, Faouzi M, Bardy D, Mosig D, Meyrat BJ, *dkk.* Comparison of the glomerular filtration rate in children by the new revised Schwartz formula and a new generalized formula. *Kidney Int.* 2013;83:524–30.
20. Nyman U, Bjork K, Lindstrom V, Grubb A. The Lund-Malmo creatinine-based glomerular filtration rate prediction equation for adults also performs well in children. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68:568–76.
21. Selistre L, De Souza V, Cochat P, Ferreira AIC, Hadj-Aissa A, Ranchin B, *et al.* GFR estimation in adolescents and young adults. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:989–96.
22. Noer MS. Glomerulonefritis. Dalam: Rachmadi D, Sekarwana N, Hilmanto D, Garna H, penyunting. *Buku Ajar Nefrologi Anak. Edisi ke-3.* Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2017. h. 197.
23. Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frokiaer J, Brochner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children: can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr Nephrol* 2009;24:929–41.
24. Bacchetta J, Cochat P, Rognant N, Ranchin B, Hadj-Aissa A, Dubourg L. Which creatinine and cystatin C equations can be reliably used in children? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:552–60.
25. Abitbol CL, Seeherunvong W, Galarza MG, Katsoufis C, Francoeur D, Defreitas M, *et al.* Neonatal kidney size and function in preterm infants: what is a true estimate of glomerular filtration rate? *J Pediatr.* 2014;164:1026–31.
26. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney int.* 2006;69:399–405.
27. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol.* 2003;18:981–85.
28. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey V, Lau S, *et al.* Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:221–30.
29. Fadrowski JJ, Neu AM, Schwartz GJ, Furth SL. Pediatric GFR estimating equations applied to adolescents in the general population. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1427–35.
30. Grubb A, Horio M, Hansson LO, Bjork J, Nyman U, Flodin M, *et al.* Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clin Chem.* 2014;60:974–86.
31. Chehade H, Cachat F, Jannot AS, Meyrat BJ, Mosig D, Bardy D, *et al.* New combined serum creatinine and cystatin C quadratic formula for GFR assessment in children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:54–63.
32. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA, *et al.* Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunopelometric determination of cystatin C. *Kidney Int.* 2012;82:445–53.