

# GLOBAL MEDICAL & HEALTH COMMUNICATION

**FEB** 2017 VOL. 5 NO. 1

# Global Medical & Health Communication

## Susunan Redaksi

### Redaktur Senior

Herry Garna

### Pemimpin Redaksi

Herry Garna

### Anggota Redaksi

Caecilia Wagino  
Yuktiana Kharisma  
Arief Budi Yulianti

### Sekretariat

Listya Hanum  
Winni Maharani  
Yani Cahyani  
Agus Chalid

### Alamat Redaksi

Jalan Hariangbanga No. 2 ,Tamansari, Bandung  
Telepon/faksimile: (022) 4321213  
*E-mail*: gmhc.unisba@gmail.com

Terakreditasi DIKTI SK Nomor: 2/E/KPT/2015, Tanggal 1 Desember 2015

Terindeks di:



### Diterbitkan oleh:

Pusat Penerbitan Universitas-  
kepada Masyarakat (P2U-



Lembaga  
LPPM)



Penelitian dan Pengabdian  
Universitas Islam Bandung

### Terbit Setiap 6 Bulan

Februari dan September  
Biaya Langganan  
Rp100.000,00/tahun

### Rekening

BNI Cabang Bandung  
No. Rekening: 0262592430  
Atas Nama: Yuktiana Kharisma

# Global Medical & Health Communication

pISSN 2301-9123 | eISSN 2460-5441

Volume 5 Nomor 1, Februari 2017

## DAFTAR ISI

### ARTIKEL PENELITIAN

- Nasopharyngeal Carcinoma (NPC) Human Leukocyte Antigen (HLA) Haplotype Sharing among Southern East Asian Population **1**  
**Rika Yuliwulandari, Katsushi Tokunaga**
- Profil Ekspresi mRNA Gen *Murine Double Minute 2*, *Krüppel-like Factor 4*, dan *c-Myc* pada Fibrosarkoma **13**  
**Humaryanto, M. Nurhalim Shahib, Yoni Fuadah Syukrani, Nucki Nursjamsi Hidayat**
- Hubungan *Self Assessment-Peer Assessment* dengan Nilai Kelulusan OSCE Mahasiswa Fakultas Kedokteran Unisba **19**  
**Santun Bhukti Rahimah, Mia Kusmiati, Ermina Widyastuti**
- Deteksi Disfungsi Endotel pada Gangguan Depresi Mayor dengan Pengukuran *Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilatation* **27**  
**Arlisa Wulandari, Augustine Purnomowati, Tuti Wahmurti**
- Efek Konsumsi Air Kelapa (*Cocos nucifera*) terhadap Ketahanan Berolahraga Selama Latihan Lari pada Laki-Laki Dewasa Bukan Atlet **33**  
**Fen Tih, Harijadi Pramono, Stella Tinia Hasianna, Ersalina Tresnawati Naryanto, Albertus Gani Haryono, Oliver Rachman**
- Asimetri *Supply* dan *Demand* dalam Pemenuhan serta Pemerataan Dokter di Puskesmas di Jawa Barat **39**  
**Elsa Pudji Setiawati, Nita Arisanti, Insi Farisa Desy Arya, Lukman Hilfi, Sekar Ayu Paramita**
- Pengaruh Latihan Interval Intensitas Tinggi terhadap Denyut Nadi Mahasiswa Kedokteran **47**  
**Raden Ayu Tanzila, Milla Fadliya Bustan**
- Gambaran Indeks Kepuasan Masyarakat di Puskesmas Tegal Angus pada Era Jaminan Kesehatan Nasional **51**  
**Yusnita, Dini Widianti**
- Penurunan Kadar Gula Darah Akibat Pemberian Ekstrak Manggis (*Garcinia mangostana*) dan Tomat (*Lycopersicon esculentum Mill*) pada Tikus Diabetes **57**  
**Yusni, Ieva Baniasih Akbar, Rezania, Raipati Fahlevi**
- Pengaruh Pemberian Vitamin D terhadap Gambaran Foto Toraks Pasien Tuberkulosis Paru Beretnis Batak **64**  
**Debby Mirani Lubis, Yahwardiah Siregar, Bintang Y.M. Sinaga, Seri Rayani Bangun**
- Indeks Massa Ventrikel Kiri dengan Disfungsi Diastole pada Pasien Konsentrik Penyakit Jantung Hipertensi **70**  
**Chaerul Achmad, Erwan Martanto, Toni Mustahsani Aprami, Augustine Purnomowati, R. Reni Farenia Soedjana Ningrat, Mega Febrianora**

## PEDOMAN BAGI PENULIS

Jurnal *Global Medical and Health Communication* (GMHC) adalah jurnal yang memublikasikan artikel ilmiah kedokteran dan juga kesehatan yang terbit setiap enam bulan. Artikel berupa penelitian asli atau laporan kasus yang perlu disebarluaskan dan ditulis dalam bahasa Indonesia dengan memperhatikan Pedoman Umum Ejaan Bahasa Indonesia yang disempurnakan atau bahasa Inggris.

Naskah yang dikirim adalah artikel yang belum pernah dipublikasikan dan penulis harus memastikan bahwa semua penulis pembantu sudah menyetujui dengan menandatangani surat pernyataan di atas meterai. Naskah itu merupakan artikel asli terbebas dari masalah plagiarisme. Bilamana diketahui artikel tersebut sudah dimuat pada jurnal yang lain maka pada jurnal berikutnya artikel tersebut akan dianulir. Semua artikel akan dibahas oleh pakar dalam bidang keilmuan yang bersangkutan (*peer reviewer*) dan akan diedit oleh editor. Editor berhak menambah atau mengurangi kalimat, baik pada abstrak dan naskah tanpa mengubah arti. Naskah yang diterima untuk dipublikasikan menjadi hak milik penerbit dan tidak diperkenankan dipublikasikan di media lain. Naskah yang perlu untuk diperbaiki akan dikembalikan kepada penulis. Artikel penelitian harus disetujui oleh komite etik atau mempertimbangkan aspek etika penelitian yang dapat dipertanggungjawabkan.

### Penulisan Artikel

Artikel harus diketik pada kertas HVS putih 80 gram dengan ukuran A4 (21,0×29,7 cm) dengan sembir (*margin*) kiri dan atas 4 cm; bawah dan kanan 3 cm, tidak bolak-balik. Panjang naskah maksimum 20 halaman (termasuk gambar, tabel, dan foto). Setiap halaman diberi nomor yang diketik di halaman bawah kanan, berurutan dimulai dari halaman judul sampai halaman terakhir. Huruf adalah *Georgia* hitam dengan *font* 12, diketik *justified* kecuali judul dengan jarak 2 spasi dengan format *Microsoft Word 2007*. Pengetikan paragraf baru 6 ketuk dari tepi kiri baris, kecuali paragraf pertama tidak diketik menjorok ke dalam. Dalam satu naskah hanya dipergunakan satu bahasa (kecuali abstrak bahasa Indonesia ditulis juga judul dan abstrak dalam bahasa Inggris) secara ajeg tidak ada campuran antara bahasa Indonesia dan bahasa Inggris ataupun bahasa lainnya. Istilah dalam bahasa asing atau bahasa daerah yang tidak dapat diterjemahkan ke bahasa Indonesia diketik miring.

Judul tabel diketik *center*, *font* 10, *bold*, huruf awal setiap kata ditulis dengan huruf kapital, kecuali kata penyambung. Judul diberi nomor urut dan ditulis di atas tabel. Contoh: Tabel 3 Resistensi *Neisseria gonorrhoeae* terhadap 8 Jenis Antimikrob pada 20 Spesimen. Tabel, garis pembatas vertikal tidak ada, dan garis pembatas horizontal 3 buah. Tabel dibuat berurutan dan diketik dengan jarak 2 spasi dari teks. Penjelasan dan singkatan tabel ditempatkan pada keterangan tabel, bukan pada judul tabel.

Judul gambar diketik *center*, *font* 10, *bold* diberi nomor urut sesuai pemunculan dalam teks dan diketik di bawah gambar. Sumber gambar dan atau tabel yang dikutip harus dicantumkan apabila bukan merupakan hasil karya penulis sendiri.

Gambar (grafik, diagram, dan foto) serta tabel selain dicantumkan pada tempatnya, juga dibuat terpisah di halaman lain dari teks dengan kualitas ketajaman dan kehitaman yang memadai. Jumlah tabel dan atau gambar maksimal 6 buah. Foto dikirimkan dalam format hitam putih kilat (*glossy*) atau berwarna bila diperlukan, ukuran minimum 3R (9×13,5 cm). Gambar dan foto dapat pula dikirim dalam CD.

Alamat korespondensi ditulis sebagai *footnote* di halaman pertama yang berisi nama lengkap dengan gelar/sebutan profesi, institusi, alamat *e-mail*.

### Isi dan Format Artikel

Isi dan format artikel bergantung pada kategori artikel seperti ketentuan berikut:

#### Penelitian

Artikel berisi hasil penelitian asli dalam bidang kedokteran dasar atau terapan dan kesehatan. Format artikel terdiri atas Judul, Abstrak (Indonesia dan Inggris), Pendahuluan, Metode, Hasil, Pembahasan, Daftar Pustaka, dan Ucapan Terima Kasih.

#### Laporan Kasus

Artikel berisi kasus dalam bidang kedokteran dan kesehatan yang perlu mendapat perhatian untuk disebarluaskan. Format artikel terdiri atas Judul, Abstrak (Indonesia dan Inggris), Pendahuluan, Kasus, Pembahasan, dan Daftar Pustaka.

#### Judul Artikel

Judul artikel maksimal terdiri atas 12 kata (pilih kata dan istilah yang padat makna dan mampu mencirikan keseluruhan isi naskah). Diketik dengan huruf *bold*, huruf awal setiap kata ditulis dengan huruf kapital (kecuali kata penyambung), *center*. Baris kepemilikan terdiri atas 2 unsur, nama pengarang dan institusi asal. Nama penulis ditulis dengan huruf awal kapital *bold*, *font* 11 pt, *center*. Nama lembaga ditulis dengan huruf awal kapital, 10, *center*.

#### Abstrak

Abstrak ditulis satu paragraf dalam bahasa Indonesia (maksimal 200 kata) dan bahasa Inggris (maksimal 250 kata) harus menggambarkan seluruh isi artikel dan sesuai dengan format IMRAD (*Introduction, Methods, Results, and Discussion*). Abstrak dilengkapi dengan kata kunci yang terdiri atas 3–5 kata.

#### Pendahuluan

Pendahuluan ditulis secara ringkas untuk merangsang minat pembaca mencakup seluruh informasi yang diperlukan. Pada akhir pendahuluan ditulis tujuan

penelitian.

### **Metode**

Metode memuat bahan yang diteliti dan cara diuraikan singkat sesuai dengan urutan pengoperasiannya serta lokasi dan waktu penelitian. Jelaskan metode statistik secara rinci.

### **Hasil**

Hasil merupakan intinya tulisan ilmiah. Bagian ini menyuguhkan data dan informasi yang ditemukan yang akan dipakai sebagai dasar penyimpulan bahkan diharapkan didapatkan teori baru. Pada hasil dicantumkan tabel dan atau gambar, grafik, foto untuk memperjelas dan mempersingkat uraian yang harus diberikan; diberi nomor sesuai dengan pemunculannya dalam teks. Hasil penelitian dan pembahasan harus ditulis secara terpisah.

### **Pembahasan**

Pembahasan artikel mengungkapkan, menjelaskan, dan membahas hasil penelitian dengan analisis yang sesuai dengan rancangan penelitian, penafsiran, serta penjelasan sintesisnya. Dibandingkan juga hasil yang didapat dengan hasil penelitian orang lain sebelumnya.

### **Simpulan**

Simpulan disampaikan sesuai dengan hasil yang diperoleh peneliti dan ditulis secara singkat dan jelas dalam dua atau tiga kalimat.

### **Ucapan Terima Kasih**

Ucapan terima kasih bila perlu dapat diberikan kepada kontributor penelitian tanpa menuliskan gelar.

### **Pertimbangan Masalah Etik**

Pertimbangan masalah etik dicantumkan dan bila protokol telah disetujui oleh komite etik; komite etik tersebut dicantumkan namanya.

### **Daftar Pustaka**

Daftar pustaka ditulis sesuai dengan aturan penulisan sistem Vancouver, diberikan nomor urut yang sesuai dengan pemunculan dalam artikel. Cantumkan semua nama penulis bila tidak lebih dari 6 orang; bila lebih dari 6 penulis, tulis 6 penulis pertama diikuti dengan dkk. Rujukan yang dicantumkan dalam artikel adalah rujukan yang dianggap paling penting dan diupayakan dari penerbitan jurnal/buku paling lama 10 tahun terakhir. Rujukan harus diupayakan dari perpustakaan primer 75% dan perpustakaan sekunder sebanyak 25%. Hindarkan rujukan berupa komunikasi secara pribadi (*personal communication*) kecuali untuk informasi yang tidak mungkin diperoleh dari sumber umum. Cantumkan nama sumber, tanggal komunikasi, izin tertulis, dan konfirmasi ketepatan sumber komunikasi.

### **Contoh Cara Menulis Daftar Pustaka (Rujukan) Jurnal**

Theodoridou K, Vasilopoulou VA, Katsiaflaka A, Theodoridou MN, Roka V, Rachiotis G, dkk.

Association of treatment for bacterial meningitis with the development of sequelae. *Intern J Infect Dis.* 2013;17(9):e707-13.

Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-Haemophilus influenzae era. *Pediatrics.* 2002 Okt;110(4):712-9.

### **Buku dan Monograf Lain Penyunting sebagai Penulis**

Nriagu J, penyunting. *Encyclopedia of environmental health.* Michigan: Elsevier BV; 2011.

### **Organisasi sebagai Penulis**

Kelompok Kerja Uji Klinik. *Pedoman cara uji klinik yang baik (CUKB) di Indonesia.* Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan; 2001.

### **Bab dalam Buku**

Miller LG. Community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Dalam: Weber JT, penyunting. *Antimicrobial resistance. Beyond the breakpoint.* Basel: Karger; 2010. hlm. 1-20.

### **Prosiding Konferensi**

Nicholai T. Homeopathy. *Proceedings of the Workshop Alternative Medicines;* 2011 November 30; Brussels Belgium. Belgium: ENVI; 2011.

### **Artikel Jurnal dari Internet**

Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, Borrow R, Dikici B, Turgut M, dkk. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2008 July;14(7):1089-96 (diunduh 15 Agustus 2015). Tersedia dari: [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid).

### **Penulis**

Dicantumkan lengkap dalam surat pengantar, berisi nama lengkap (beserta gelar akademik), bidang keahlian, instansi asal, alamat, nomor telepon, nomor faks, dan alamat *e-mail*.

### **Pengiriman Naskah**

Pengiriman naskah artikel dan korespondensi dengan dewan redaksi dilakukan secara *online*. Hal ini dapat dilihat dari <http://ejournal.unisba.ac.id/index.php/gmhc> dengan mengikuti langkah-langkah yang sudah disediakan.

### **Dewan Redaksi Jurnal**

**Global Medical and Health Communication**  
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung  
Jalan Hariangbanga No. 2 Tamansari Bandung

## ARTIKEL PENELITIAN

---

# Nasopharyngeal Carcinoma (NPC) Human Leukocyte Antigen (HLA) Haplotype Sharing among Southern East Asian Population

Rika Yuliwulandari,<sup>1,2,3</sup> Katsushi Tokunaga<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, <sup>2</sup>Genomic Medicine Research Group, YARSI Research Institute, YARSI University, Jakarta, Indonesia, <sup>3</sup>The Indonesian Pharmacogenomics Working Group,

<sup>4</sup>Department of Human Genetics, School of International Health, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

### Abstract

The human leukocyte antigens (HLAs) play important roles in the immune systems to response to various pathogens and disease among individuals. The aim of this study was analyze the HLA allele and haplotype frequencies of Southern East Asian population that show high incidence of nasopharyngeal carcinoma (NPC) to evaluate the shared HLA haplotype contribution to NPC susceptibility among the population and analyses the genetic affinities between the population. We collect information of HLA haplotype from our previous study, other published paper, and HLA database in 19 population during 2005 to 2015. Haplotype frequencies were estimated using the maximum likelihood method based on an expectation maximization algorithm with ARLEQUIN v.2.0 software. We also calculated the genetic distance among 19 Southern East Asians based on HLA allele frequency using modified Cavalli-Sforza (DA) distance method. Then, a phylogenetic tree was constructed using DISPAN software and principal component analysis (PCA) was performed using XLSTAT-PRO software. A33-B58-DR3 haplotype, tightly linked to NPC, was commonly observed in all populations, supporting the high incidence of NPC in the populations. In addition, A2-B46 haplotype also associated with NPC, was also commonly found in several population that may also have a role in the disease development. The conclusion is the HLA haplotype sharing has an important role than the HLA allele sharing. The A33-B58-DR3 haplotype and A2-B46-DR9 haplotype in this study could be related to NPC in the Southern East Asian populations. The observed haplotype needs to be tested in the real patients to confirm the assumption.

**Key words:** HLA allele, HLA haplotype, nasopharyngeal carcinoma, Southern East Asian

## Penyebaran Haplotipe *Human Leukocyte Antigen* (HLA) Terkait *Nasopharyngeal Carcinoma* (NPC) pada Populasi Asia Timur Bagian Selatan

### Abstrak

*Human leukocyte antigens* (HLAs) berperan penting dalam sistem imun untuk merespons berbagai patogen dan penyakit di antara individu yang berbeda. Tujuan penelitian ini menganalisis frekuensi alel dan haplotipe HLA populasi *Southern East Asia* yang menunjukkan insidensi yang tinggi terhadap *nasopharyngeal carcinoma* (NPC) untuk mengevaluasi kerentanan NPC bagi individu. Informasi haplotipe HLA dikumpulkan dari studi sebelumnya, publikasi jurnal internasional, dan *database* HLA pada 19 populasi dalam periode tahun 2005–2015. Frekuensi haplotipe dihitung menggunakan metode *maximum likelihood* berdasarkan *expectation maximization algorithm* menggunakan piranti lunak ARLEQUIN v.2.0. Jarak genetik di antara 19 populasi *Southern East Asians* dihitung menggunakan metode *modified Cavalli-Sforza* (DA) *distance*. Kemudian, pohon filogenetik dikonstruksi dengan metode *neighbor-joining* (NJ) menggunakan piranti lunak DISPAN. *Principal component analysis* (PCA) dilakukan menggunakan piranti lunak XLSTAT-PRO. Haplotipe A33-B58-DR3 terkait erat dengan NPC yang biasa terlihat di semua populasi mendukung tingginya insidensi penyakit dalam populasi. Selain itu, haplotipe A2-B46 juga terkait dengan NPC yang juga ditemukan pada beberapa populasi sehingga kemungkinan memiliki peran dalam perkembangan penyakit. Pada kasus NPC, haplotipe HLA lebih berperan dibanding dengan alel HLA. Haplotipe A33-B58-DR3 dan haplotipe A2-B46-DR9 yang ditemukan terkait dengan NPC pada populasi *Southern East Asia*. Haplotipe yang diamati tersebut perlu diuji pada pasien nyata untuk mengonfirmasi simpulan.

**Kata kunci:** HLA alel, HLA haplotipe, *nasopharyngeal carcinoma*, *Southern East Asia*

---

**Korespondensi:** Rika Yuliwulandari, M.D., Ph.D. YARSI Research Institute, YARSI University 11th Floor. Jl. Letjen Suprpto Kav. 15, Cempaka Putih, Jakarta Pusat, 10510, Indonesia. E-mail: rika.yuliwulandari@yarsi.ac.id; rika\_yuliwulandari@yahoo.co.uk

## Introduction

The human leukocyte antigens (HLAs) play central roles as antigen-presenting molecules in the immune systems and result in the differences in the response to various pathogens and diseases among individuals such as: bacterial disease (tuberculosis, SARS, Avian influenza, etc.) and viral disease {HIV, nasopharyngeal carcinoma (NPC)}. The highly polymorphic HLA molecules also lead to a diversity of allele and haplotype frequencies among various human populations. In general, populations sharing similar patterns of HLA allele distribution are likely to have a relatively close genetic relationship and share the disease distribution pattern.<sup>1</sup>

East Asian population is consistently reported to have two population groups division that are Southern and Northern groups used for studies using various genetic markers such as Y chromosome,<sup>2,3</sup> mtDNA,<sup>4</sup> and HLA.<sup>5-7</sup> The genetic studies of human diversity in East Asian and the migration routes of ancestral populations also have been investigated, emphasizing the history of East Asian and the North-South differentiation in Chinese population.<sup>3,8</sup>

Southern China and Southeast Asia have been reported to be endemic regions of NPC, one of the most common cancers in Asians but it is rare in Caucasians.<sup>9-12</sup> The highest prevalence was found in The Guangdong Province in South China, with approximately 20 to 40 cases per 100,000. The previous study also showed the highest incidence (54.7/100,000) were in Cantonese "Boat People". Southeast Asia region showed the intermediate incidence rates of NPC, including Singapore (15/100,000), Malaysia (9.7/100,000), Vietnam (7.5/100,000), Taiwan (7/100,000), and the Philippines (6.4/100,000). In Indonesia, NPC incidences estimated at 6.2/100,000 or about 12,000 new cases per year.<sup>13</sup>

One of the strongest and most consistent genetic marker to be associated with the disease risk is HLA as firstly reported by Simons et al. and in recent GWAS study.<sup>14</sup> HLA-A\*02(A\*02:07), A\*33, B\*46, and B\*58 showed an association with susceptibility to this disease in Chinese of Singapore, Guangdong, and Taiwan.<sup>15,16</sup> NPC also has been strictly associated with certain HLA haplotypes: A\*02:07-B\*46:01 ( $p=0.01$ ) and A\*33:03-B\*58:01 ( $p=0.0003$ ) haplotypes.<sup>17</sup> The extended haplotype HLA-A\*33:03-B\*58:01/2-DRB1\*03:01-DQB1\*02:01/2-DPB1\*04:01, was

also reported to be significantly associated with increased risk for NPC (OR=2.6, 95% CI=1.1 to 6.4).<sup>18</sup> A2-B46-DR9 haplotype was significantly associated with autoimmune thyroid dysfunction in Chinese ( $p<0.001$ ) that may also has a role in NPC susceptibility.<sup>19</sup>

So far there is no study reporting the shared HLA allele and haplotype among population with high-incidence of NPC. Therefore, study of this issue would be important to understand the genetic share of NPC among those population. In the present report, we evaluate and summarize a nucleotide sequence-level alleles of HLA class I and II loci in nineteen southern groups of East Asian populations. The genetic affinities of those populations and the specific haplotypes associated with nasopharyngeal carcinoma from ten genotypic data-populations are discussed.

## Methods

This study was a retrospective study during a period 2005–2015 and was conducted using 19 southern groups of East Asian population data taken from/gathers by.

The HLA allele frequency at four digit level for HLA-A, -B and -DRB1 were obtained from nineteen populations both from previous studies {Javanese (Indonesia),<sup>7</sup> Kihn (Vietnamese),<sup>20</sup> Han (Yunnan, China),<sup>21</sup> Maonan (Guangxi, China),<sup>22</sup> Dai (Yunnan, China),<sup>23</sup> Hani (China),<sup>24</sup> Bulang (China),<sup>24</sup> Jinuo (China),<sup>25</sup> and Wa (China)<sup>25</sup>} and from [www.allelefrequencies.net](http://www.allelefrequencies.net) {Malay, Han (Singapore), Thai, Han (Yunnan, China), Jinuo (China), Wa (Yunnan, China), Han (Hong Kong), Han (Guangdong, China), Taiwanese, Han (Fengyuandong, China), Maonan (Guangxi, China), Buyi (China), Nu (China), and Lisu (Yunnan, China)}. Only populations with minimum sample size of 100 individuals were selected (Fig. 1).

Haplotype frequencies were estimated using the maximum likelihood method based on an expectation maximization algorithm with ARLEQUIN v.2.0 software (available from: <http://anthro.unige.ch/arlequin/>) with default setting. Genetic distances among 19 southern East Asians populations were calculated by the modified Cavalli-Sforza (DA) distance method.<sup>26</sup> A phylogenetic tree was constructed by the neighbor-joining (NJ) method using DISPAN software. Principal component analysis (PCA) was performed using XLSTAT-PRO software

(<http://www.xlstat.com>).

**Results**

The most frequent HLA-A allele in all populations is A\*11:01, except in Javanese (Indonesia) that placed in the second order. Among all selected populations, only Javanese (Indonesia), Malay and Bulang (China) have A\*24:07 frequency more than 10%. The rest has less than 5% or even zero presence of A\*24:07 (Table 1).

At the B locus, there was no specific pattern, except B\*18:01 that is more frequent only in Javanese (Indonesia), Thai and Malay than in other southern East Asian populations. Some B alleles that showed frequencies >10% were B\*40:01, B\*46:01, B\*13:01, B\*15:02, and B\*15:13 in some populations (Table 2).

At the DRB1 locus, DRB1\*12:02 was the most frequent in Southeast Asian group and in specific

populations live in Southern China, whereas the Taiwanese and southern Han populations exhibit DRB1\*09:01 as the most frequent allele. Other DRB1 alleles that shows frequency >10% in at least 5 populations were DRB1\*09:01, DRB1\*15:01, DRB1\*15:02, and also DRB1\*12:02 (Table 3). Nineteen populations with sequence level allele frequencies were used for the principal component analysis (Fig. 1).

The obtained-DA distances among those populations were used for the phylogenetic tree analysis (Fig. 2). Those two results corresponded well. The southern East Asian populations in fact were also clustered into 2 major groups: the first is the southern Chinese Han populations, including Southeast Asian populations and the second is the specific ethnics live in Southern China (Fig. 3).

The estimated frequencies of haplotypes A33-B58-DR3, A2-B46-DR9, and their shared



**Figure 1 Geographic Distribution of the Areas Resided by 20 Southern East Asian Populations**

Legends:

- |                          |                              |                         |
|--------------------------|------------------------------|-------------------------|
| 1 Javanese (Indonesia)   | 8 Taiwanese                  | 15 Jinuo (China)        |
| 2 Malay                  | 9 Han (Yunnan, China)        | 16 Hani (China)         |
| 3 Han (Singapore)        | 10 Han (Fengyuandong, China) | 17 Wa (Yunnan, China)   |
| 4 Thai                   | 11 Maonan (Guangxi, China)   | 18 Nu (Yunnan, China)   |
| 5 Kihn (Vietnam)         | 12 Buyi (China)              | 19 Lisu (Yunnan, China) |
| 6 Han (Hong Kong)        | 13 Dai (Yunnan, China)       |                         |
| 7 Han (Guangdong, China) | 14 Bulang (China)            |                         |

**Table 1 Most Frequent HLA-A Alleles with Frequency  $\geq 10\%$  in at Least One Population**

Population	n	A1101	A2402	A0201	A3303	A0207	A0203	A2407	Others
Javanese (Indonesia)	236	0.1603	0.1435	0.0696	0.1561	0	0.0422	0.2152	0.2131
Malay	1445	0.177	0.173	0.065	0.109	0.02	0.053	0.157	0.246
Han (Singapore)	149	0.265	0.154	0.104	0.101	0.131	0.067	0.01	0.168
Thai	142	0.299	0.039	0.018	0.127	0.109	0.077	0.046	0.285
Kinh (Vietnam)	170	0.229	0.138	0.021	0.115	0.085	0.079	0.044	0.289
Han (Hong Kong)	572	0.287	0.154	0.062	0.098	0.131	0.078	0.005	0.185
Han (Guangdong, China)	264	0.267	0.163	0.074	0.117	0.079	0.112	0.015	0.173
Taiwanese	710	0.2754	0.1704	0.1035	0.1035	0.0993	0.0732	0.0007	0.174
Han (Yunnan, China)	101	0.317	0.163	0.01	0	0.183	0.005	0	0.322
Han (Fengyuandong, China)	101	0.3168	0.1634	0.0099	0.0842	0.1832	0.005	0	0.2376
Maonan (Guangxi, China)	108	0.3519	0.1343	0.0463	0	0.1343	0.1759	0	0.1574
Buyi (China)	109	0.314	0.139	0.021	0	0.227	0.103	0	0.196
Dai (Yunnan, China)	124	0.3911	0.0807	0.0161	0.1008	0.1855	0.1089	0.0242	0.0927
Bulang (China)	116	0.5388	0.2371	0.0129	0.0086	0.0043	0.0819	0.1035	0.0129
Jinuo (China)	109	0.367	0.1835	0.0092	0.0229	0.1881	0.078	0.0046	0.1468
Hani (China)	150	0.5867	0.09	0.0333	0.0333	0.1067	0.0433	0.0033	0.1033
Wa (Yunnan, China)	119	0.584	0.1303	0.0084	0.1597	0.0084	0.0546	0.0084	0.0462
Nu (Yunnan, China)	107	0.481	0.114	0.089	0.044	0.082	0.082	0	0.108
Lisu (Yunnan, China)	111	0.461	0.118	0.085	0.011	0.022	0.152	0.006	0.145

n=sample size

Table 2 Most Frequent HLA-B Alleles with Frequency  $\geq 10\%$  in at Least One Population

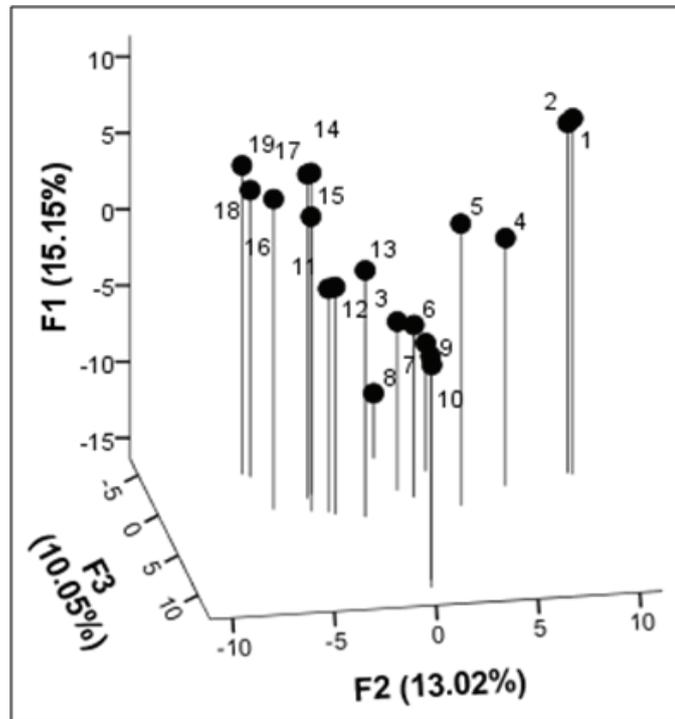
Population	n	B4001	B4601	B5801	B1301	B1502	B1513	B5201	B1532	B1801	A2407	Others
Javanese (Indonesia)	236	0.0359	0	0.057	0.0148	0.116	0.1118	0.0105	0.0084	0.0422	0.0633	0.5823
Malay	1445	0.058	0.015	0.05	0.054	0.084	0.069	0.03	0	0.053	0.098	0.542
Han (Singapore)	149	0.172	0.132	0.104	0.084	0.057	0.003	0.017	0	0.067	0.007	0.424
Thai	142	0.085	0.092	0.066	0.021	0.085	0.018	0.034	0.011	0.077	0.067	0.521
Kinh (Vietnam)	170	0.062	0.115	0.063	0.038	0.135	0	0.003	0	0.079	0.006	0.578
Han (Hong Kong)	572	0.152	0.162	0.072	0.078	0.102	0	0.006	0.001	0.078	0.001	0.426
Han (Guangdong, China)	264	0.144	0.119	0.089	0.068	0.073	0	0.006	0	0.112	0.009	0.492
Taiwanese	710	0.2197	0.1261	0.0979	0.0528	0.0415	0	0.0106	0	0.0732	0	0.4514
Han (Yunnan, China)	101	0.045	0.198	0.069	0.045	0.124	0	0.005	0	0.005	0	0.514
Han (Fengyuandong, China)	101	0.0446	0.198	0.0743	0.0446	0.1238	0	0.005	0	0.005	0	0.5099
Maonan (Guangxi, China)	108	0.1343	0.1343	0.0417	0.1991	0.1482	0	0	0	0.1759	0	0.3426
Buyi (China)	109	0.103	0.191	0.083	0.103	0.155	0	0	0	0.103	0	0.365
Dai (Yunnan, China)	124	0.0565	0.254	0.0766	0.125	0.0686	0	0.0282	0.004	0.1089	0.0161	0.371
Bulang (China)	116	0.0905	0.0086	0.0043	0.0086	0.3448	0	0.056	0.0172	0.0819	0	0.4698
Jinuo (China)	109	0.0917	0.1468	0.0046	0.1606	0.2385	0	0.0092	0.0092	0.078	0	0.3395
Hani (China)	150	0.1	0.1633	0.0267	0.0167	0.1067	0	0.18	0.0533	0.0433	0	0.3533
Wa (Yunnan, China)	119	0.0882	0.0042	0.0168	0.021	0.2101	0	0.0336	0.1177	0.0546	0	0.5084
Nu (Yunnan, China)	107	0.122	0.09	0.019	0	0.09	0	0.186	0.064	0.082	0	0.429
Lisu (Yunnan, China)	111	0.072	0	0.007	0	0.123	0	0.231	0.058	0.152	0	0.509

n=sample size

**Table 3 Most Frequent HLA-DRB1 Alleles with Frequency  $\geq 10\%$  in at Least One Population**

Population	n	901	1501	803	1101	1602	1401	701	1502	1201	1202	1404	1504	Others
Javanese (Indonesia)	236	0.0211	0.0422	0.0063	0.0211	0.0316	0.0042	0.1308	0.23	0	0.3776	0.0169	0	0.1181
Malay	1445	0.046	0.12	0.028	0.046	0.028	0.009	0.083	0.12	0.028	0.324	0.037	0	0.131
Han (Singapore)	149	0.154	0.133	0.057	0.113	0.069	0.021	0.029	0.007	0.04	0.084	0	0	0.293
Thai	142	0.087	0.069	0.029	0.04	0.029	0.033	0.145	0.112	0.007	0.185	0.011	0	0.253
Kimh (Vietnam)	170	0.097	0.038	0.041	0.015	0.016	0.032	0.076	0.062	0.009	0.353	0.018	0	0.243
Han (Hong Kong)	572	0.126	0.109	0.047	0.027	0.008	0.042	0.128	0.034	0.115	0.108	0.014	0	0.242
Han (Guangdong, China)	264	0.144	0.108	0.059	0.07	0.051	0.017	0.057	0.053	0.028	0.133	0.002	0	0.278
Taiwanese	710	0.15	0.09	0.08	0.08	0.06	0.04	0.02	0.02	0	0	0	0	0.46
Han (Yunnan, China)	101	0.283	0.056	0.03	0.015	0.015	0.03	0.015	0.045	0.081	0.217	0	0	0.213
Han (Fengyuandong, China)	101	0.2828	0.0556	0.0303	0.0152	0.0152	0.0303	0.0152	0.0455	0.0808	0.2172	0	0	0.2121
Maonan (Guangxi, China)	108	0.0926	0.1064	0.0509	0.0232	0.1296	0.1064	0	0.0648	0	0.171	0.009	0	0.2461
Buyi (China)	109	0.084	0.154	0.029	0.054	0.148	0.169	0.007	0.043	0.014	0.083	0	0	0.215
Dai (Yunnan, China)	124	0.1169	0.0927	0.004	0.0202	0.1532	0.1089	0.0081	0.1331	0	0.0968	0.0323	0.004	0.2299
Bulang (China)	116	0.0129	0.0776	0.0129	0	0.0216	0.0302	0.0043	0.1207	0	0.556	0.0043	0.0431	0.1164
Jinuo (China)	109	0.0138	0.0413	0.0826	0.0367	0.0046	0.1697	0.0138	0.1927	0	0.3624	0.0046	0.0046	0.0734
Hani (China)	150	0.0267	0.0433	0.03	0.0133	0.0133	0.21	0.0033	0.07	0.0033	0.32	0.1167	0.07	0.08
Wa (Yunnan, China)	119	0.0042	0.0966	0.0378	0.0084	0.0042	0.0126	0.0546	0.084	0	0.3193	0.0672	0.1345	0.1765
Nu (Yunnan, China)	107	0.023	0.054	0.144	0.027	0.005	0.09	0.005	0.063	0.009	0.225	0.05	0.095	0.21
Lisu (Yunnan, China)	111	0.021	0.068	0.167	0.021	0	0.104	0	0.057	0.005	0.229	0.125	0.036	0.167

n=sample size



**Figure 2 Principal Component Analysis of Southern East Asian Populations (Axis F1, F2, and F3: 38.22%)**

Legends:

- |                          |                              |                         |
|--------------------------|------------------------------|-------------------------|
| 1 Javanese (Indonesia)   | 8 Taiwanese                  | 15 Jinuo (China)        |
| 2 Malay                  | 9 Han (Yunnan, China)        | 16 Hani (China)         |
| 3 Han (Singapore)        | 10 Han (Fengyuandong, China) | 17 Wa (Yunnan, China)   |
| 4 Thai                   | 11 Maonan (Guangxi, China)   | 18 Nu (Yunnan, China)   |
| 5 Kihn (Vietnam)         | 12 Buyi (China)              | 19 Lisu (Yunnan, China) |
| 6 Han (Hong Kong)        | 13 Dai (Yunnan, China)       |                         |
| 7 Han (Guangdong, China) | 14 Bulang (China)            |                         |

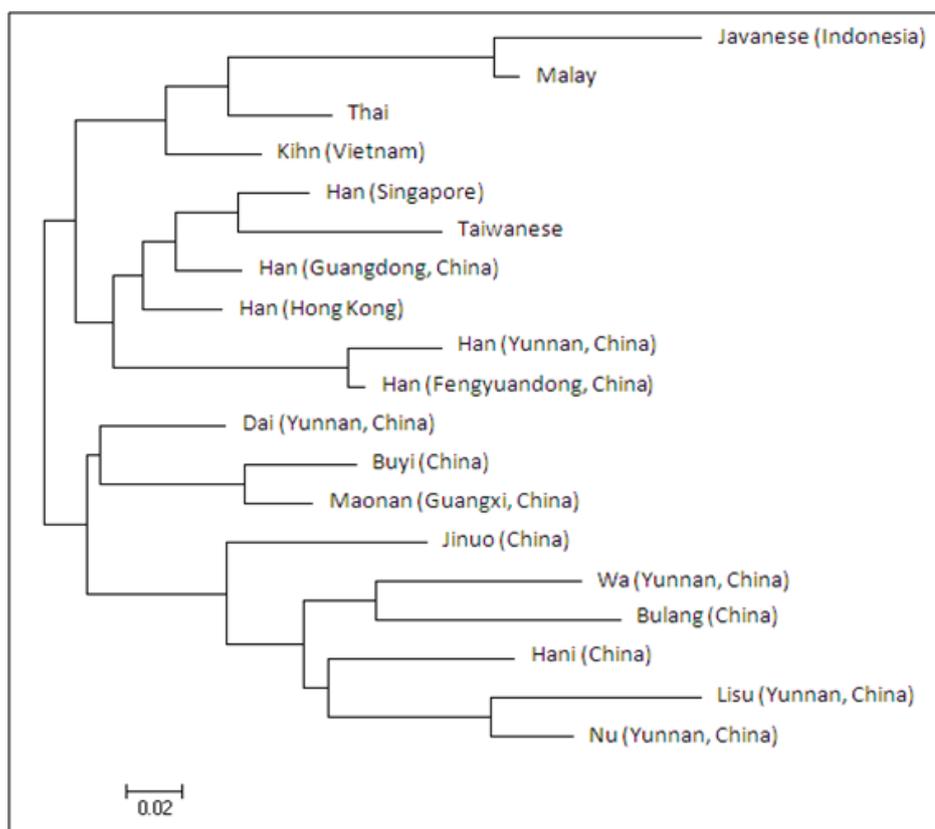
derivative haplotypes are listed in Table 4. The minor haplotypes were presented by the single B allele. Haplotypes A33-B58-DR3 was most frequently observed in Maonan and Dai. Haplotypes A2-B46-DR9/DR14 was commonly observed in Maonan, Dai, Jinuo, and Hani.

**Discussion**

Populations with close genetic affinity generally show similar HLA alleles and also haplotype frequencies that may related to HLA related disease distribution. In this study we analyzed and summarized a nucleotide sequence-level alleles of HLA class I and II loci in nineteen southern groups of East Asian populations and the genetic affinities of those populations and see the distribution of the specific haplotypes associated with nasopharyngeal carcinoma from 10 available genotypic data-populations. The pattern of HLA

class I and II allele distribution among Southern East Asian may also be relevant to the disease distribution in the regions. HLA genes has been most extensively studied to be associated with NPC. It is postulated that individuals who carry particular HLA alleles might be at an increased risk for susceptibility or protection to NPC. It is because particular HLA molecule may increase or decrease the ability to present EBV antigens to the immune system.

In this study, based on the allele frequencies, the most frequent HLA-A allele in all populations is A\*11:01, except in Javanese (Indonesia) that placed in the second order. This allele has been reported to be associated with a reduced risk for NPC in Southern Chinese descent.<sup>14</sup> Populations with Southern Chinese descent used in this study were Javanese (Indonesia), Malay, Han (Singapore), Thai, Kihn (Vietnam), Han (Hong Kong), Han (Guangdong, China), Taiwanese,



**Figure 3 Phylogenetic Tree Analysis of Southern East Asian Populations**

Legends:

- Southeast Asian populations: Javanese (Indonesia), Malay, Thai, Khin (Vietnam)
- Southern Han populations: Han (Singapore), Taiwanese, Han (Guangdong, China), Han (Hong Kong), Han (Yunnan, China), Han (Fengyuandong, China)
- Specific populations live in Southern China: Dai (Yunnan, China), Buyi (China), Maonan (Guangxi, China), Jinuo (China), Wa (Yunnan, China), Bulang (China), Hani (China), Lisu (Yunnan, China), Nu (Yunnan, China)

Han (Yunnan, China), Han (Fengyuandong, China), Maonan (Guanxi, China), Buyi (China), Dai (Yunnan, China), Bulang (China), Jinuo (China), Hani (China), Wa (Yunnan, China), Nu (Yunnan, China), Lisu (Yunnan, China), and Naxi (Yunnan, China).

At the B locus among the most frequent alleles (-B\*40:01, B\*46:01, B\*13:01, B\*15:02, and B\*15:13), only HLA-B\*46:01 that has been commonly reported to be associated with NPC in Chinese descendent populations.<sup>14</sup> The other HLA-B were reported to be associated with other diseases, but only reported in a few population. HLA-B\*15:02 has been commonly associated with Carbamazepine induced severe adverse drug reaction in Southern China population group.<sup>27</sup> HLA-B\*13:01 has been associated with the development of dapsone hypersensitivity syndrom in patients with leprosy in the Chinese

population.<sup>28</sup> It was also reported to be associated with salazosulfapyridine-induce drug rashes with eosinophilia and systemic symptoms in Chinese Han population.<sup>29</sup> Studied in Thailand showed that HLA-B\*40:01 has been associated with stavudine-associated lipodystrophy in HIV-infected patient.<sup>30</sup>

Among the most frequent DRB1 alleles (DRB1\*09:01, DRB1\*15:01, DRB1\*15:02, and DRB1\*12:02), none is reported to be associated with NPC. The disease associated with those most frequent DRB1 alleles are systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in Japanese Population,<sup>31</sup> grave disease in Chinese Han population in Taiwan,<sup>32</sup> coronary artery disease in shouthern Han Chinese<sup>33</sup> and systemic sclerosis, which is autoantibody disease, in Chinese.<sup>34</sup>

In the principle component analysis, two

**Table 4 Estimated Frequencies of A33-B58-DR3, A2-B46-DR9, and Their Derivative Haplotypes**

Population	Sample Size	A33/Others-B58-DR3/Others				A2/Others-B46-DR9/14/Others			
		A	B	DR	Freq.	A	B	DR	Freq.
Javanese (Indonesia)	236	33	58	3	0.021				
		33	58	Others	0.029				
		Others	58	Others	0.006				
Kihn (Vietnam)	170	33	58	3	0.038	2	46	9	0.031
		Others	58	Others	0.027	2	46	Others	0.036
						Others	46	Others	0.047
Han (Yunnan, China)	101	33	58	Others	0.041	2	46	Others	0.036
		Others	58	Others	0.018	Others	46	Others	0.141
Maonan (Guangxi, China)	108	33	58	3	0.036	2	46	9	0.045
		Others	58	Others	0.005	2	46	14	0.051
						2	46	Others	0.039
Dai (Yunnan, China)	124	33	58	3	0.044	2	46	9	0.071
		33	58	Others	0.032	2	46	14	0.069
						2	46	Others	0.049
					Others	46	Others	0.065	
Bulang (China)	116	Others	58	Others	0.004	Others	46	Others	0.008
Jinuo (China)	109	Others	58	Others	0.005	2	46	14	0.063
						2	46	Others	0.083
Hani (China)	150	33	58	Others	0.027	2	46	14	0.064
						2	46	Others	0.019
						Others	46	Others	0.08
Wa (Yunnan, China)	119	33	58	3	0.017	Others	46	Others	0.004
Naxi (Yunnan, China)	75	Others	58	Others	0.007	2	46	Others	0.04
						Others	46	Others	0.026

Freq: Estimated haplotype frequency

clusters were observed. It may also reflect the migration history of Southern East Asian populations, regardless the north-to-south or south-to-north migration route theory. Southeast Asian populations are closer to Southern Han Chinese populations than to the specific ethnics live in Southern China. A study in Indonesia by Yuliwulandari et al. (2008)<sup>7</sup> reinforces the PCA result in this study.

At the haplotype level, haplotype A35-B58-DR3, reportedly to be strictly associated with NPC.<sup>18,20</sup> This haplotype is commonly found among general population. With those regard, the estimated frequencies of this haplotype in different populations using the maximum likelihood method are reliable for presuming the susceptibility to the disease in each population in Southern East Asia. B58 carrying haplotypes predominantly include specific alleles, A33 and DR3. Thus, the haplotype containing B58

may have been well conserved. However, it should be understood that if NPC is associated with variant haplotypes derived from the A35-B58-DR3 haplotype, further family studies to describe more precise di-haploidy information are needed to define susceptibility gene(s). The minor haplotypes were presented by the single B allele, considering that inferring haplotype using maximum likelihood method is not reliable for those infrequent haplotypes. Dai and Maonan populations carried both haplotypes.<sup>22,23</sup>

Haplotype A2-B46-DR9, which has been found to be associated with autoimmune thyroid dysfunction in Chinese was less frequent in all southern East Asian populations.<sup>19</sup> B46 is also frequently linked to DR14, such as in Jinuo (China) (f=0.063), Maonan (Guangxi, China) (f=0.051), Dai (Yunnan, China) (f=0.069). Other less frequent derivative haplotypes containing B46 were also frequently observed. Thus, B46

haplotypes have been relatively more diversified than B58 haplotypes. Considering that A2-B46 was also frequently linked to both DR14 and DR9, it is possible that A2-B46-DR14 may also be related to NPC in this southern East Asian population group. Further study is needed to confirm this assumption. The limitation of this study were that we did not analyze the role of the HLA haplotype directly in NPC patients in Indonesia, in which Indonesia showed the intermediate incidence rates of NPC.<sup>13</sup> Therefore in the future we need to apply the result of this study in the population to screen NPC in Indonesia population.

### Conclusion

HLA allele(s) and haplotype distribution shows the closeness of genetic relationship among populations. Those distributions tend to affect disease distribution in the population, including NPC. In NPC, HLA haplotype sharing is more important than HLA allele sharing. The A33-B58-DR3 haplotype and A2-B46-DR9 haplotype in this study could be related to NPC, especially in the Southern East Asian populations group. The observed haplotype needs to be tested in the real patients to confirm the susceptibility of the haplotype in Indonesia.

### Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interests.

### Acknowledgement

We would like to thank the late Prof. Malcolm Simons for useful discussion and Ms. Kinasih Prayuni for editing the manuscript.

### References

1. Shiina T, Hosomichi K, Inoko H, Kulski JK. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet.* 2009;54(1):15–39.
2. Shi H, Zhong H, Peng Y, Dong Y-L, Qi X-B, Zhang F, et al. Y chromosome evidence of earliest modern human settlement in East Asia and multiple origins of Tibetan and Japanese populations. *BMC Biol.* 2008;6:45.
3. Zhang F, Su B, Zhang Y, Jin L. Genetic studies of human diversity in East Asia. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2007;362(1482):987–95.
4. Kong QP, Sun C, Wang HW, Zhao M, Wang WZ, Zhong L, et al. Large-Scale mtDNA screening reveals a surprising matrilineal complexity in East Asia and Its implications to the peopling of the region. *Mol Biol Evol.* 2011;28(1):513–22.
5. Shiina T, Suzuki S, Ozaki Y, Taira H, Kikkawa E, Shigenari A, et al. Super high resolution for single molecule-sequence-based typing of classical HLA loci at the 8-digit level using next generation sequencers. *Tissue Antigens.* 2012;80(4):305–16.
6. Sanchez-Mazas A, Meyer D. The relevance of HLA sequencing in population genetics studies. *J Immunol Res.* 2014; 2014:971818.
7. Yuliwulandari R, Kashiwase K, Nakajima H, Uddin J, Susmiarsih TP, Sofro ASM, et al. Polymorphisms of HLA genes in Western Javanese (Indonesia): close affinities to Southeast Asian populations. *Tissue Antigens.* 2009;73(1):46–53.
8. Stoneking M, Delfin F. The human genetic history of East Asia: weaving a complex tapestry. *Curr Biol.* 2010;20(4):R188–93.
9. Chin YM, Mushiroda T, Takahashi A, Kubo M, Krishnan G, Yap LF, et al. HLA-A SNPs and amino acid variants are associated with nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese. *Int J Cancer.* 2015;136(3):678–87.
10. Wang R, Hu Y, Yindom LM, Huang L, Wu R, Wang D, et al. Association analysis between HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 with nasopharyngeal carcinoma among a Han population in Northwestern China. *Hum Immunol.* 2014;75(3):197–202.
11. Wee JTS, Ha TC, Loong SLE, Qian CN. Is nasopharyngeal cancer really a “Cantonese cancer”? *Chin J Cancer.* 2010;29(5):517–26.
12. Guo XC, Scott K, Liu Y, Dean M, David V, Nelson GW, et al. Genetic factors leading to chronic Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma in South East China: study design, methods and feasibility. *Hum Genomics.* 2006;2(6):365–75.
13. Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S, et al. Nasopharyngeal carcinoma in indonesia: Epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. *Chin J Cancer.* 2012;31(4):185–96.
14. Simons MJ. The origin of genetic risk for nasopharyngeal carcinoma: a commentary

- on: is nasopharyngeal cancer really a "Cantonese cancer"? *Chin J Cancer*. 2010;29(5):527–37.
15. Bei JX, Li Y, Jia WH, Feng BJ, Zhou G, Chen LZ, et al. A genome-wide association study of nasopharyngeal carcinoma identifies three new susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010;42(7):599–603.
  16. Tang M, Lautenberger JA, Gao X, Sezgin E, Hendrickson SL, Troyer JL, et al. The principal genetic determinants for nasopharyngeal carcinoma in China involve the HLA class I antigen recognition groove. *PLoS Genet*. 2012;8(11):e1003103.
  17. Tang M, Zeng Y, Poisson A, Marti D, Guan L, Zheng Y, et al. Haplotype-dependent HLA susceptibility to nasopharyngeal carcinoma in a Southern Chinese population. *Genes Immun*. 2010;11(4):334–42.
  18. Hildesheim A, Apple RJ, Chen C, Wang SS, Klitz W, Mack SJ, et al. Association of HLA class I and II alleles and extended haplotypes with nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(23):1780–9.
  19. Au WY, Hawkins BR, Chan EY, Lie AK, Kung AW, Liang R, et al. Association of the HLA A2-B46-DR9 haplotype with autoimmune thyroid dysfunction after bone marrow transplantation in Chinese patients. *Br J Haematol*. 2001;115(3):660–3.
  20. Hoa B, Hang N, Kashiwase K, Al E. HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 alleles and haplotypes in the Kinh population in Vietnam. *Tissue Antigens*. 2008;71(2):127–34.
  21. Shi L, Xu SB, Ohashi J, Sun H, Yu JK, Huang XQ, et al. HLA-A, HLA-B, and HLA-DRB1 alleles and haplotypes in Naxi and Han populations in southwestern China (Yunnan province). *Tissue Antigens*. 2006;67(1):38–44.
  22. Ogata S, Shi L, Matsushita M, Yu L, Huang XQ, Shi L, et al. Polymorphisms of human leucocyte antigen genes in Maonan people in China. *Tissue Antigens*. 2007;69(2):154–60.
  23. Shi L, Yao YF, Shi L, Matsushita M, Yu L, Lin QK, et al. HLA alleles and haplotypes distribution in Dai population in Yunnan province, Southwest China. *Tissue Antigens*. 2010;75(2):159–65.
  24. Shi L, Shi L, Yao YF, Matsushita M, Yu L, Huang XQ, et al. Genetic link among Hani, Bulang and other Southeast Asian populations: evidence from HLA -A, -B, -C, -DRB1 genes and haplotypes distribution. *Int J Immunogenet*. 2010;37(6):467–75.
  25. Shi L, Ogata S, Yu JK, Ohashi J, Yu L, Shi L, et al. Distribution of HLA alleles and haplotypes in Jinuo and Wa populations in Southwest China. *Hum Immunol*. 2008;69(1):58–65.
  26. Tamura K, Dudley J, Nei M, Kumar S. MEGA4: molecular evolutionary genetics analysis (MEGA) software version 4.0. *Mol Biol Evol*. 2007;24(8):1596–9.
  27. Wang Q, Zhou JQ, Zhou LM, Chen ZY, Fang ZY, Chen SD, et al. Association between HLA-B\*1502 allele and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions in Han people of southern China mainland. *Seizure*. 2011;20(6):446–8.
  28. Zhang FR, Liu H, Irwanto A, Fu XA, Li Y, Yu GQ, et al. HLA-B\*13:01 and the dapsone hypersensitivity syndrome. *N Engl J Med*. 2013;369:1620–8.
  29. Yang F, Gu B, Zhang L, Xuan J, Luo H, Zhou P, et al. HLA-B\*13:01 is associated with salazosulfapyridine-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in Chinese Han population. *Pharmacogenomics*. 2014;15(11):1461–9.
  30. Wangsomboonsiri W, Mahasirimongkol S, Chantarangsu S, Kiertiburanakul S, Charoenyingwattana A, Komindr S, et al. Association between HLA-B\*4001 and lipodystrophy among HIV-infected patients from Thailand who received a stavudine-containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis*. 2010;50(4):597–604.
  31. Shimane K, Kochi Y, Suzuki A, Okada Y, Ishii T, Horita T, et al. An association analysis of HLA-DRB1 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in a Japanese population: effects of \*09:01 allele on disease phenotypes. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(7):1172–82.
  32. Chen PL, Fann CSJ, Chu C-C, Chang CC, Chang SW, Hsieh HY, et al. Comprehensive genotyping in two homogeneous Graves' disease samples reveals major and novel HLA association alleles. *PLoS One*. 2011;6(1):e16635.
  33. Liu B, Xiong L, Tian C, Zhou Q, Zhong Y, Li A, et al. HLA-DRB1\*12:02:01 plays a protective role against coronary artery disease in women of southern Han Chinese descent. *Hum Immunol*. 2012;73(1):122–6.
  34. He D, Wang J, Yi L, Guo X, Guo S, Guo G,

et al. Association of the HLA-DRB1 with scleroderma in Chinese population. PLoS

One. 2014;9(9):e106939.

## ARTIKEL PENELITIAN

---

### Profil Ekspresi mRNA Gen *Murine Double Minute 2*, *Krüppel-like Factor 4*, dan *c-Myc* pada Fibrosarkoma

Humaryanto,<sup>1</sup> M. Nurhalim Shahib,<sup>2</sup> Yoni Fuadah Syukrani,<sup>2</sup>  
Nucki Nursjamsi Hidayat<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Jambi,

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran Bandung

#### Abstrak

Fibrosarkoma hanya terjadi 1–3% dari seluruh keganasan jaringan lunak. Hingga saat ini etiologi fibrosarkoma belum diketahui dengan pasti. Beberapa faktor dapat menjadi penyebab patogenesis fibrosarkoma antara lain radiasi, terpapar zat kimia tertentu, serta infeksi *human herpes virus 8* (HHV8) dan *Epstein-Barr virus* (EBV). Penelitian terkini menunjukkan bahwa banyak sarkoma terkait dengan mutasi genetik. Penelitian ini bertujuan melihat profil ekspresi mRNA gen *Krüppel-like Factor4*, *Murine Double Minute2*, dan *c-Myc* pada fibrosarkoma menggunakan teknik *real time* PCR kuantitatif (*quantitative real time PCR*, qRT-PCR). Analisis data menggunakan metode kuantitatif relatif  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ . Penelitian ini menggunakan 10 sampel kasus fibrosarkoma yang ditemukan di Kota Jambi dari tahun 2011–2015. Hasil  $\Delta Ct$  (+SD) *MDM2*, *KLF-4*, dan *c-Myc* disusun dari nilai yang terkecil hingga tertinggi adalah  $1,85 \pm 2,14$ ;  $2,06 \pm 3,86$ ;  $2,9 \pm 2,66$  secara berurutan. Dibanding dengan level ekspresi dengan *GAPDH* sebagai *housekeeping gene*, gen *MDM2* dan *KLF-4* relatif menurun dua kali lipat, sedangkan gen *c-Myc* relatif menurun lebih dari 3 kali lipat. Simpulan, penelitian ini menunjukkan bahwa pada kasus fibrosarkoma, gen *c-Myc* disupresi lebih kuat dibanding dengan gen *MDM2* dan *KLF-4*.

**Kata kunci:** *c-Myc*, fibrosarkoma, ekspresi gen relatif, *KLF-4*, *MDM2*

### Studies on mRNA Gene Expression of MDM2, KLF4, and c-Myc in Fibrosarcoma

#### Abstract

Fibrosarcoma is a rare soft tissue sarcoma, reported only 1–3% of all soft tissue sarcomas. Like any other soft-tissue sarcomas the definitive caused has not yet understood. Recognized causes include exposure to ionizing radiation, various physical and chemical factors, infection with human herpes virus (HHV8) and Epstein-Barr virus (EBV). Current research indicates many sarcomas are associated with genetic mutations. In this study, we investigated profile of mRNA gene expression KLF4, MDM2, and c-Myc of RNA in fibrosarcoma cases. The genes expression was examined using quantitative real time PCR (qRT-PCR) and we analyzed the relative gene expression using the  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  method. Ten samples of fibrosarcoma cases found in Jambi city from 2011 to 2015 were used. The three targeting genes were placed in the order from lowest to highest base on their  $\Delta Ct$  values compared to internal control genes using GAPDH genes. The results are as follows: MDM2  $1.85 \pm 2.14$ , KLF-4  $2.06 \pm 3.86$ , and c-Myc  $2.9 \pm 2.66$  respectively. A relative quantification by normalized target gene relative to GAPDH, describes the changes in expression of three genes. The status of MDM2 and KLF-4 were relatively decreased expression by 2 fold, and the states of c-Myc were relatively decreased by more than 3 fold. This suggest that in fibrosarcoma the c-Myc gene are suppressed stonger than those MDM2 and KLF-4 genes.

**Key words:** c-Myc, fibrosarcoma, KLF-4, MDM2, relative gene expression

---

**Korespondensi:** Humaryanto. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Jambi. *E-mail:* humaryantomd@yahoo.com

## Pendahuluan

Fibrosarkoma ialah keganasan jaringan lunak yang berasal dari sel-sel fibrosit yang hanya terjadi 1–3% dari seluruh keganasan jaringan lunak. Berdasar atas data dari *the American Society*, diperkirakan terdapat sebanyak 8.100 kasus baru keganasan jaringan lunak selama tahun 2000, sedangkan di Belanda dilaporkan pula 350 kasus baru keganasan jaringan lunak setiap tahunnya.<sup>1–3</sup> Menurut Laporan Registrasi Kanker Berbasis Rumah Sakit di RS Kanker Dharmas Jakarta pada tahun 2003–2007, dari 10.195 kasus kanker jumlah kasus kanker jaringan lunak, jaringan ikat, dan subkutan sebanyak 20 kasus fibrosarkoma, ketiga terbanyak setelah kasus rhabdomyosarkoma dan *malignant fibrous histiocytoma*. Walau kejadian sarkoma jaringan lunak relatif rendah, kelainan ini memiliki angka morbiditas dan juga mortalitas yang tinggi. Di samping itu, khususnya di Indonesia, penderita datang dalam kondisi stadium lanjut sehingga akan memberikan dampak angka mortalitas yang semakin tinggi.

Faktor genetik yang berperan penting dalam perkembangan sarkoma jaringan lunak, yaitu translokasi dan mutasi gen supresor tumor dan onkogen.<sup>4</sup> Keberadaan gen-gen yang berperan pada siklus sel telah menjadi pusat perhatian yang berhubungan dengan proses pertumbuhan serta progresivitas tumor. Banyak penelitian dilakukan untuk menilai peningkatan ekspresi gen yang berkorelasi dengan instabilitas genom tumor padat pada karsinoma organ intestinal, misalnya pada gaster, esofagus, serta kolorektal, kemudian payudara, kandung kemih serta kulit dan beberapa tumor pada pembuluh darah serta melanoma. Adapun untuk kasus sarkoma masih sangat jarang diteliti.

Gangguan genetik multipel atau epigenetik akan memengaruhi progresivitas sel-sel tumor. Kondisi ini akan mengakibatkan perubahan fungsi serta peranan gen supresor tumor dan onkogen. *Murine double minute two* atau MDM2 merupakan *p53 specific-E3 ring finger ubiquitin ligase* yang mempunyai sifat regulasi negatif terhadap aktivitas p53.<sup>5,6</sup> MDM2 adalah onkoprotein yang dapat meregulasi stabilitas p53 dengan cara mendegradasi p53. Amplifikasi gen *MDM2* menyebabkan kadar protein p53 menurun diakibatkan ekspresi berlebih protein MDM2. Penurunan kadar p53 tersebut akan mengganggu fungsi p53 yang mengakibatkan

pertumbuhan sel-sel tidak terkontrol sehingga terjadi keganasan.<sup>5–7</sup> MDM2 juga mempunyai kapasitas regulasi translasi mRNA p53 secara tidak langsung melalui proses interaksi dengan L26 atau secara langsung berikatan dengan mRNA p53.<sup>8</sup> Interaksi antara mRNA p53 dan Mdm2 dimediasi oleh domain *RING C-terminal* dari MDM2 dan urutannya mRNA p53 yang mengodekan letak ikatan Mdm2 dalam terminal N p53. Interaksi ini juga mengontrol aktivitas ligase E3 Mdm2 ini.<sup>8,9</sup>

Progresivitas sel-sel tumor yang meningkat juga berkaitan dengan gangguan siklus sel dan proses mitosis. Kondisi ini dapat mengganggu diferensiasi sel sehingga ganas. Peran ini diduga dapat dinilai dengan cara ekspresi *Krüppel-like factors* (KLFs) 4. *Krüppel-like factors* (KLFs) 4 memiliki peran penting mengatur berbagai proses seluler, termasuk proliferasi sel, diferensiasi, apoptosis, serta juga pemeliharaan homeostasis jaringan, meregulasi transkripsi *DNA-binding* yang penting di dalam proses diferensiasi dan pertumbuhan sel.<sup>10–12</sup> Sel dapat mengekspresikan beberapa KLF untuk dapat membangun jaringan transkripsi yang mengontrol proliferasi sel. Kemampuan molekul seperti KLF4/GKLF yang berperan penting dalam proses proliferasi sel mengangkat isu apakah mereka berperan dalam perkembangan kanker. KLF memainkan peran penting dalam pertumbuhan dan metastasis tumor melalui pengaturan ekspresi gen siklus sel.<sup>11</sup>

Di dalam siklus sel yang berfungsi sebagai protein inti sel untuk transkripsi dan replikasi sel adalah *c-Myc*.<sup>13,14</sup> Gen *c-Myc* mengode protein yang mengikat *DNA-sequence* tertentu yang terlibat dalam proliferasi dan onkogenesis. Gen *c-Myc* telah terbukti mempunyai peranan dalam regulasi proliferasi, mitogenesis, diferensiasi, dan juga program kematian sel.<sup>15</sup> Ekspresi gen *c-Myc* yang meningkat pada beberapa tumor menunjukkan bahwa gen *c-Myc* berperan penting dalam karsinogenesis. Banyak mekanisme yang mampu mengakibatkan aktivasi *c-Myc* selama tumorigenesis, termasuk peningkatan transkripsi oleh jalur sinyal onkogenik lainnya, terdapat penyusunan ulang kromosom, dan juga kaitan resistensi protein Myc terhadap proteolisis yang dimediasi oleh ubiquitin (*ubiquitin-mediated proteolysis*, UMP).<sup>16</sup>

Berdasar atas uraian tersebut maka penelitian ini dilaksanakan untuk mengetahui bagaimana gambaran ekspresi mRNA gen *MDM2*, *KLF4*,

dan *c-Myc* pada kasus fibrosarkoma.

## Metode

Teknik pengambilan sampel mempergunakan teknik *total sampling*, semua sampel diseleksi berdasar atas kelengkapan data, blok parafin, dan juga jenis tumor. Objek penelitian yang digunakan adalah sediaan blok parafin (FFPE, *fixed formalin paraffin embedded*) penderita yang telah didiagnosis fibrosarkoma dengan cara pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan hematoksilin eosin yang berasal dari biopsi dan atau operasi yang diterima di Bagian Patologi Anatomi RSUD H. Abdul Manap di Kota Jambi selama kurun waktu 2007–2013. Jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 10 kasus fibrosarkoma. Pengerjaan sampel dari mulai isolasi RNA sampai tahap *real time-PCR* dilaksanakan di Laboratorium Biologi Molekuler Unit Penelitian Kedokteran (UPK) Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran.

Sebelum mengisolasi RNA maka sediaan blok parafin dideparafinisasi, yaitu dengan menambahkan 800  $\mu\text{L}$  *hemo-dexylol* pada 5–20  $\mu\text{L}$  potongan jaringan ke dalam tabung reaksi 1,5 mL. Kemudian, dicampurkan 400  $\mu\text{L}$  etanol absolut dan dilanjutkan melakukan sentrifugal 12.000–14.000 rpm. Palet jaringan dikeringkan pada suhu  $\pm 55^\circ\text{C}$  selama 10 menit, kemudian ditambahkan 100  $\mu\text{L}$  larutan bufer parafin homogenisasi (botol 9b), 16  $\mu\text{L}$  larutan 10% SDS, dan 40  $\mu\text{L}$  larutan enzim parafin homogenisasi. Setelah itu, dilakukan vorteks segera secara selaan dan intermiten serta inkubasi semalam pada suhu  $\pm 55^\circ\text{C}$ . Isolasi RNA sampel yang telah diinkubasi diproses menggunakan protokol *KAPA SYBR® FAST one-step qRT-PCR Kits*.

Proses amplifikasi qPCR menggunakan *KAPA SYBR® FAST one-step qPCR Kits* yang didesain menurut NCBI *sequence* untuk mengaplikasi gen *MDM2*, *KL4*, dan *c-Myc* dengan desain primer sebagai berikut.

*MDM2 forward:*

5'-GATTTTCGGACGGCTCTCGC-3'

*MDM2 reverse:*

5'-CGCGCAGCGTTCACACTAGTG-3'

*KLF4 forward:*

5'-TATGACCCACACTGCCAGAA-3'

*KLF4 reverse:*

5'-TGGGAACTTGACCATGATTG-3'

*c-Myc forward:*

5'-AATGAAAAGCCCCCAAGGTAGTTATCC-3'  
*c-Myc reverse:*

5'-GTCGTTTCCGCAACAAGTCCTCTTC-3'

*GAPDH forward:*

5'-TGCACCACCAACTGCTTAGC-3'

*GAPDH reverse:*

5'-GGCATGGACTGTGGTCATGAG-3'.

Pada tahapan ini dilakukan pencampuran *KAPA SYBR® FAST master mix* (2 $\times$ ), *KAPA RT mix* (50 $\times$ ), dUTP (10 mM), ROX *reference Dye High/Low*, *template RNA*, dan primer. Pemeriksaan qPCR menggunakan mesin merek Rotor-Gene (Qiagen) dengan protokoler *cycling* dimulai dengan sintesis cDNA pada suhu  $42^\circ\text{C}$  selama 5 menit, inaktivasi RT pada suhu  $95^\circ\text{C}$  selama 2–5 menit, denaturasi pada suhu  $95^\circ\text{C}$  selama 3 detik, *annealing* pada suhu  $60^\circ\text{C}$ , dan terakhir fase disosiasi sesuai buku petunjuk.

Secara kualitatif ekspresi gen dinilai berdasar atas nilai Ct, yaitu nilai kuantifikasi jumlah kopi ekspresi gen yang melewati garis ambang (*threshold*) yang telah ditetapkan, digradasikan menjadi overekspresi (<15), terekspresi sangat tinggi (15–20), tinggi (20–25), sedang (25–30), lemah (30–35), dan terekspresi sangat lemah (35–40). Nilai ekspresi ditentukan mulai dari 1 sampai dengan 5, yaitu ekspresi ringan sampai dengan terekspresi sangat tinggi.<sup>17</sup>

Setelah proses amplifikasi diperoleh kurva disosiasi yang kemudian dianalisis ekspresi relatifnya dengan menggunakan metode yang membandingkan target Ct dengan nilai referensi yang dipilih, yaitu level ekspresi *housekeeping gene* yang pada penelitian ini menggunakan gen *GAPDH*, dengan perhitungan  $\Delta\text{Ct} = \text{Ct}_{\text{target gene}} - \text{Ct}_{\text{housekeeping gene}}$ . Bila nilai  $\Delta\text{Ct}$  memiliki nilai positif maka nilai Ct gen target lebih besar daripada nilai *GADPH* (+ $\Delta\text{Ct}$ ) dan sebaliknya nilai negatif bila Ct gen target lebih rendah daripada *GADPH* (– $\Delta\text{Ct}$ ). Kemudian perbandingan level ekspresi didapat dengan menggunakan rumus metode  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ .<sup>18</sup>

## Hasil

Penelitian ini menggunakan 10 sampel yang telah didiagnosis fibrosarkoma dari pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan hematoksilin eosin. Karakteristik subjek pada penelitian ini diperoleh bahwa yang berjenis kelamin laki-laki sebanyak 6 sampel dan perempuan 4 sampel. Kelompok usia terbanyak berkisar 42–52 tahun dan lokasi terbanyak di ekstremitas (Tabel 1).

**Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian**

		n
Jenis kelamin	Laki-laki	6
	Perempuan	4
Usia (tahun)	19–30	1
	31–41	1
	42–52	5
	53–63	1
	64–74	1
	75–85	1
Lokasi tumor	Ektremitas	7
	Badan	2
	Kepala	1

Dari Tabel 2 tampak bahwa ekspresi ketiga target gen, yaitu gen *MDM2*, *KLF4*, dan *c-Myc* bersama gen kontrol internal/referensi, yaitu *GAPDH* termasuk ke dalam kelompok rendah dengan nilai ekspresi 2. Gen *MDM2* (33,27±4,43) dibanding dengan gen target yang lainnya relatif terekspresi lebih tinggi.

Pada Tabel 3, dari tiga gen target disusun dari nilai yang terkecil hingga tertinggi berdasarkan nilai *cycle threshold* (Ct), yaitu *MDM2* 1,85±2,14; *KLF-4* 2,06±3,86; dan *c-Myc* 2,9±2,66. Analisis ekspresi gen secara relatif menggunakan metode  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  dibanding dengan *GAPDH* (*normalized target gene relative to GAPDH*) maka secara relatif diperoleh dari tiga target gen, gen *MDM2* dan juga *KLF-4* relatif menurun dua kali lipat. Gen *c-Myc* relatif penurunnya lebih dari 3 kali lipat bila dibanding dengan gen kontrol internal (*GAPDH*).<sup>17</sup>

## Pembahasan

Pada penelitian ini jumlah sampel yang diperoleh selama kurun waktu 2007–2013 di RSU H. Abdul

**Tabel 2 Kategori Ekspresi Gen secara Kualitatif pada Level mRNA berdasarkan Nilai Ct**

Gen Target n=10	Gen Ct n=10	Kategori Ekspresi	Nilai Ekspresi
<i>cMYC</i>	34,32±2,39	Rendah	2
<i>KLF4</i>	33,48±1,43	Rendah	2
<i>MDM2</i>	33,27±4,43	Rendah	2
<i>GAPDH</i>	31,42±2,21	Rendah	2

Manap Kota Jambi relatif sedikit, yaitu 10 sampel. Menurut Laporan Registrasi Kanker Berbasis Rumah Sakit di RS Kanker Dharmais Jakarta pada tahun 2003–2007, dari 10.195 kasus kanker jumlah kasus kanker jaringan lunak, jaringan ikat, dan subkutan terdiri atas 20 kasus fibrosarkoma, ketiga terbanyak setelah kasus rhabdomyosarkoma (31 kasus) dan *malignant fibrous histiocytoma* (21 kasus). Hal ini menunjukkan bahwa benar kasus fibrosarkoma sangat sedikit. Berdasarkan kelompok usia terbanyak adalah kelompok usia 40–50 tahun. Hal ini sesuai dengan literatur bahwa fibrosarkoma terjadi pada rentang usia yang luas, tetapi pada umumnya terjadi pada usia 30–50 tahun dan tidak terdapat perbedaan insidensi yang signifikan antara laki-laki dan wanita.<sup>1,2</sup> Berdasar atas gradasinya, terbanyak adalah gradasi derajat sedang 5 kasus, kemudian derajat ringan 2 kasus dan berat 3 kasus.

Berdasarkan atas laporan, lokasi fibrosarkoma yang paling banyak terdapat pada ekstremitas bawah diikuti dengan ekstremitas atas, badan, serta leher dan kepala.<sup>1,2</sup> Kejadian di daerah retroperitoneal jarang terjadi. Pernah dilaporkan pula kejadian fibrosarkoma pada payudara, tiroid, jantung, paru-paru, hepar, dan sistem saraf pusat. Fibrosarkoma terutama berasal dari jaringan fibrosa intramuskular dan intermuskular, fasia,

**Tabel 3 Analisis Ekspresi Gen Target Relatif RT-PCR Menggunakan Metode Livak Schmittgen**

Gen Target (n=10)	GAPDH Ct (n=10)	Gen Ct (n=10)	Gen $\Delta Ct^*$		$\Delta\Delta Ct$	Normalized Target Gene Relative to GAPDH $2^{-\Delta\Delta Ct}$
			+ $\Delta Ct$	- $\Delta Ct$		
<i>GAPDH</i>	31,42±2,21	31,42±2,21	0		0	1
<i>MDM2</i>		33,27±4,43	1,85±2,14		1,85	0,28
<i>KLF4</i>		33,48±1,43	2,06±3,86		2,06	0,24
<i>cMYC</i>		34,32±2,39	2,90±2,66		2,90	0,13

\*) *Average target gene Ct - average GAPDH Ct*. Gen target ditempatkan dari nilai yang terkecil hingga tertinggi berdasarkan nilai Ct dibanding dengan *GAPDH*. Nilai  $\Delta Ct$  ketiga gen target lebih tinggi dibanding dengan *GAPDH* sehingga dimasukkan ke dalam kelompok  $\Delta Ct$  positif (+ $\Delta Ct$ ) dan tidak ditemukan nilai negatif. + $\Delta Ct$  menunjukkan ekspresi yang rendah dibanding dengan *GAPDH*.<sup>17</sup>

aponeurosis, serta tendon.<sup>1,2</sup>

Tabel 2 menunjukkan bahwa pada fibrosarkoma gen *MDM2* distimulasi lebih kuat bila dibanding dengan gen *KLF4* dan *c-Myc*. Ekspresi berlebih *MDM2* berpengaruh dalam patogenesis pada berbagai keganasan, yaitu peranannya sebagai regulator negatif tumor supresor p53. Hal ini tampak paling banyak didapatkan pada keganasan jaringan lunak dan juga glioma. Pada kondisi normal, *MDM2* meningkatkan degradasi p53 yang melalui jalur *ubiquitin* dan *protease-dependent*.<sup>6</sup> Pada keganasan jaringan lunak secara umum, tingkat ekspresi keduanya akan memengaruhi agresivitas sel-sel tumor. Dari berbagai jenis histopatologi keganasan pada jaringan lunak, fibrosarkoma merupakan salah satu jenis yang mempunyai ekspresi *MDM2* yang tinggi dan beberapa penelitian membuktikan hubungan bermakna ekspresi *MDM2* dengan prognosis penderita fibrosarkoma.<sup>19</sup>

Pada Tabel 3 dapat dilihat bahwa pada kasus fibrosarkoma, gen *c-Myc* disupresi lebih kuat dibanding dengan gen *MDM2* dan *KLF-4*. Gen *c-Myc* diketahui berperan penting pada banyak kasus kanker dengan ekspresi berlebih onkogen *Myc*. Deregulasi *c-Myc* ditemukan pada mayoritas karsinoma payudara pada tahap awal dan akhir kanker kolorektal. Ekspresi *c-Myc* yang berlebih juga berhubungan dengan etiologi karsinoma hepatoseluler (HCC) itu.<sup>16</sup> Pada limfomagenesis aktivasi *Myc* ternyata mengakibatkan inaktivasi spontan jalur ARF-Mdm2-p53 *in vivo* yang dapat menghilangkan fungsi pos pemeriksaan pelindung dan mempercepat progresi menjadi keganasan.<sup>20,21</sup> Macias dkk.<sup>22</sup> dalam penelitiannya menyatakan jalur RP-Mdm2-p53 (*ribosomal protein-mediated suppression of Mdm2 E3 ligase activity*) memiliki peran penting sebagai penghambat limfomagenesis yang paralel dengan sinyal p19ARF-Mdm2-p53 untuk menghambat tumorigenesis *c-Myc-induced*.

Pada penelitian ini gen target *KLF4* relatif terekspresi lebih lemah dibanding dengan gen target *MDM2*, namun lebih kuat bila dibanding dengan gen *c-Myc* (lihat Tabel 2). Ekspresi gen relatifnya lebih lemah dua kali daripada gen kontrol internal (lihat Tabel 3). *KLF* memiliki sifat transkripsi yang berbeda dan juga mampu memodulasi aktivitas masing-masing dengan berbagai mekanisme.<sup>12</sup> Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa fungsi *KLF4* dapat berperan ganda, yaitu sebagai tumor penekan/supresor atau juga berperan sebagai onkogen.<sup>11,12</sup> Ekspresi

*KLF4* menurun pada beberapa kanker manusia termasuk lambung, kolorektal, kandung kencing, dan prostat. Kondisi penurunan ekspresi tersebut akan menyebabkan hiperproliferasi seluler dan transformasi menjadi ganas. Di sisi lain, tingkat *KLF4* tinggi juga telah dikaitkan dengan kanker. Ditemukan bahwa *KLF4* diekspresikan tinggi pada 70% karsinoma *mammæ* dan sebagian besar karsinoma sel skuamosa orofaring.<sup>11,12</sup>

Penulis mengakui bahwa penelitian ini masih belum sempurna untuk dapat menjawab fenomena penyakit fibrosarkoma terutama yang berkaitan dengan progresivitas penyakit serta prognosis. Dengan demikian, perlu penelitian lanjutan yang diharapkan dapat menganalisis kaitan regulasi gen target *MDM2*, *KLF4*, dan *c-Myc* terhadap mekanisme keganasan fibrosarkoma itu dalam jumlah lebih besar dan sarkoma jaringan lunak secara umum, serta perannya terhadap kejadian rekurensi maupun sebagai biomarker dalam diagnosis maupun penentuan gradasinya.

## Simpulan

Penelitian ini menunjukkan bahwa pada kasus fibrosarkoma melalui pemeriksaan *real time* PCR diekspresikan gen *KLF4*, *MDM2*, dan *c-Myc* dengan gambaran dari tiga gen target tersebut. Gen *MDM2* dan *KLF-4* relatif menurun dua kali lipat, sedangkan gen *c-Myc* relatif menurun lebih dari 3 kali lipat dibanding dengan gen kontrol internal (*GAPDH*). Berarti pada fibrosarkoma gen *c-Myc* disupresi lebih kuat dibanding dengan gen *MDM2* dan *KLF-4*.

## Ucapan Terima Kasih

Peneliti dalam kesempatan ini menyampaikan banyak terima kasih serta penghargaan kepada semua pihak, terutama kepada tim promotor, Unit Penelitian Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Program Pascasarjana S-3 Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, serta pihak lain yang berperan membantu baik secara langsung maupun tidak langsung dalam pelaksanaan penelitian ini.

## Daftar Pustaka

1. Weiss SW, Goldblum JR, Folpe AL. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. Edisi ke-5. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007.
2. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. Pathology and genetics of tumours of soft

- tissue and bone. Lyon, France: IARC Press; 2002.
3. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: principles and practice of oncology. Edisi ke-7. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
  4. van de Rijn M, Fletcher JA. Genetics of soft tissue tumors. *Annu Rev Pathol.* 2006;1:435–66.
  5. Hu W, Feng Z, Levine AJ. The regulation of multiple p53 stress responses is mediated through MDM2. *Genes Cancer.* 2012;3(3–4):199–208.
  6. Senturk E, Manfredi JJ. Mdm2 and tumorigenesis: evolving theories and unsolved mysteries. *Genes Cancer.* 2012;3(3–4):192–8.
  7. Zhao Y, Yu H, Hu W. The regulation of MDM2 oncogene and its impact on human cancers. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2014;46(3):180–9.
  8. Candeias MM, Malbert-Colas L, Powell DJ, Daskalogianni C, Maslon MM, Naski N, dkk. p53 mRNA controls p53 activity by managing Mdm2 functions. *Nat Cell Biol.* 2008;10(9):1098–105.
  9. Gajjar M, Candeias MM, Malbert-Colas L, Mazars A, Fujita J, Olivares-Illana V, dkk. The p53 mRNA-Mdm2 interaction controls Mdm2 nuclear trafficking and is required for p53 activation following DNA damage. *Cancer Cell.* 2012;21(1):25–35.
  10. McConnell BB, Yang VW. Mammalian Krüppel-like factors in health and diseases. *Physiol Rev.* 2010;90(4):1337–81.
  11. Li J, Zheng H, Yu F, Yu T, Liu C, Huang S, dkk. Deficiency of the Krüppel-like factor KLF4 correlates with increased cell proliferation and enhanced skin tumorigenesis. *Carcinogenesis.* 2012;33(6):1239–46.
  12. Tetreault MP, Yang Y, Katz JP. Krüppel-like factors in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(10):701–13.
  13. Dang CV. c-Myc target genes involved in cell growth, apoptosis, and metabolism. *Mol Cell Biol.* 1999;19(1):1–11.
  14. Lutz W, Leon J, Eilers M. Contributions of Myc to tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1602(1):61–71.
  15. Wang C, Tai Y, Lisanti MP, Liao DJ. c-Myc induction of programmed cell death may contribute to carcinogenesis: a perspective inspired by several concepts of chemical carcinogenesis. *Cancer Biol Ther.* 2011;11(7):615–26.
  16. Wade M, Wahl GM. c-Myc, genome instability, and tumorigenesis: the devil is in the details. Dalam: Eisenman RN, penyunting. *The Myc/Max/Mad transcription factor network.* Berlin: Springer Heidelberg; 2006. hlm. 169–203.
  17. M. Nurhalim Shahib, Budiman, Zoraya A. Feranty. Studies on gene expression at the RNA level associated with the senile lens change in human lens cataract. *DJMMS.* 2015;2(3):11–8.
  18. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta CT$  method. *Methods.* 2001;25(4):402–8.
  19. Rayburn E, Zhang R, He J, Wang H. MDM2 and human malignancies: expression, clinical pathology, prognostic markers, and implications for chemotherapy. *Curr Cancer Drug Targets.* 2005;5(1):27–41.
  20. Marumoto T, Zhang D, Saya H. Aurora-A. A guardian of poles. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(1):42–50.
  21. Chen D, Kon N, Li M, Zhang W, Qin J, Gu W. ARF-BP1/Mule is a critical mediator of the ARF tumor suppressor. *Cell.* 2005;121(7):1071–83.
  22. Macias E, Jin A, Deisenroth C, Bhat K, Mao H, Lindström MS, dkk. An ARF-independent c-MYC-activated tumor suppression pathway mediated by ribosomal protein-Mdm2 interaction. *Cancer Cell.* 2010;18(3):231–43.

## ARTIKEL PENELITIAN

---

# Hubungan *Self Assessment-Peer Assessment* dengan Nilai Kelulusan OSCE Mahasiswa Fakultas Kedokteran Unisba

Santun Bhukti Rahimah,<sup>1</sup> Mia Kusmiati,<sup>2</sup> Ermina Widyastuti<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Farmakologi, <sup>2</sup>Departemen Ilmu Biokimia, <sup>3</sup>Departemen Ilmu Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

### Abstrak

*Objective structured clinical examination* (OSCE) adalah cara penilaian kompetensi klinik mahasiswa secara komprehensif dan konsisten serta dapat dijadikan media untuk meningkatkan hasil belajar. *Feedback* dapat dilakukan oleh mahasiswa itu sendiri (*self assessment*) maupun mahasiswa lain yang satu level (*peer assessment*). *Self* dan *peer assessment* diharapkan akan meningkatkan kemampuan mahasiswa dalam melihat tujuan pembelajaran, meningkatkan rasa percaya diri, kemampuan berpikir kritis, dan bertindak tepat dalam menghadapi ujian. Tujuan penelitian ini melihat hubungan *self assessment* dan *peer assessment* dengan nilai kelulusan OSCE mahasiswa tingkat dua dan empat FK Unisba tahun akademik 2012/2013. Nilai hasil ujian OSCE yang dipergunakan adalah pada periode Desember 2012–Juni 2013. *Self* dan *peer assessment* dilaksanakan setelah ujian OSCE. *Self assessment* dilakukan oleh mahasiswa itu sendiri, sedangkan *peer assessment* didapatkan dari lima orang mahasiswa lain yang pernah berada dalam satu kelompok dengan subjek. Hasil penelitian menunjukkan untuk mahasiswa tingkat dua terdapat korelasi bermakna *self assessment* dan *peer assessment* dengan nilai OSCE ( $p < 0,001$ ), arah hubungan antara keduanya positif, serta kekuatan hubungan keduanya sedang ( $R = 0,426$ ). Pada mahasiswa tingkat empat terdapat korelasi bermakna antara *self assessment* dan nilai OSCE ( $p < 0,001$ ) dengan kekuatan hubungan keduanya sedang ( $R = 0,451$ ), serta terdapat korelasi yang bermakna antara penilaian *peer assessment* dan nilai OSCE. Simpulan, *self assessment* mempunyai korelasi positif terhadap nilai kelulusan OSCE pada mahasiswa tingkat dua dan tingkat empat, sedangkan *peer assessment* mempunyai korelasi positif dengan nilai kelulusan OSCE hanya pada mahasiswa tingkat dua. *Self assessment* mempunyai korelasi positif dengan *peer assessment* pada mahasiswa tingkat dua dan tingkat empat FK Unisba tahun akademik 2012/2013.

**Kata kunci:** OSCE, *peer assessment*, *self assessment*

## Relation between Self Assessment-Peer Assessment and OSCE's Results from Medical Students of Unisba

### Abstract

Objective structured clinical examination (OSCE) is a tools to assess students clinical competency comprehensively and consistently. It can also used as medium to improve the learning process. Feedback for student performance can be done trough self-assessment or peer assessment done by other students. Self and peer assessment are expected to enhance the ability of students to see the purpose of learning, improve self-confidence, the ability to think critically and act right in an examination. The aim of this study was to find the relationship between self assessment and peer assessment of the OSCE final mark of second and fourth grade student at Medical Faculty, Bandung Islamic University academic year 2012/2013. The OSCE mark used were taken from December 2012–June 2013, while the self and peer assessment carried out after the OSCE finished. Self assessment were done by students themselves, while peer assessment obtained from five persons which have been in one group with subject. Results showed that for second grade student showed there was significant correlation between self-assessment and peer assessment and OSCE's mark value ( $p < 0.001$ ) with the direction of the relationship was positive and had moderate strength ( $R = 0.426$ ). Fourth grade students showed significant correlation only between self-assessment and OSCE's mark value ( $p < 0.001$ ) with moderate strength ( $R = 0.451$ ). There was no significant relation between the assessment of peer assessment and OSCE's mark value. In clonclusion, self assessment correlated positively to OSCE's mark value for second and fourth grade students. Peer assessment correlated positively to the passing scores for second grade student. Self assessment had a positive correlation to peer assessment for second and fourth grade medical students.

**Key words:** OSCE, peer assessment, self assessment

---

**Korespondensi:** Santun Bhukti Rahimah. Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung.  
E-mail: santunbr94@gmail.com

## Pendahuluan

Pendidikan kedokteran pada saat ini sudah menggunakan Kurikulum Berbasis Kompetensi (KBK) yang sesuai dengan KIPDI III. Perubahan paradigma dalam proses pendidikan kedokteran ini tentu saja membutuhkan dukungan dan kesiapan dari berbagai pihak, baik dari pihak institusi sebagai pelaksana, mahasiswa sebagai sasarannya, dan *stake holder* sebagai pengguna lulusan fakultas kedokteran ini.<sup>1,2</sup> Salah satu hal yang sangat berpengaruh dalam proses akademik pendidikan adalah sistem evaluasi dan juga *assessment* (penilaian hasil belajar). *Assessment* dalam perubahan kurikulum ini secara ideal seharusnya bersifat komprehensif, memiliki parameter penilaian yang jelas dan objektif, serta menghasilkan *output* penilaian yang dapat dipertanggungjawabkan.<sup>3,4</sup> Sangat diharapkan metode *assessment* yang digunakan mampu mengoptimalkan kapabilitas mahasiswa dengan cara menimbulkan motivasi dan arahan untuk proses pembelajaran selanjutnya, serta secara tidak langsung melindungi masyarakat dengan mengidentifikasi praktisi yang tidak kompeten.<sup>5</sup> Secara garis besarnya, pendidikan kedokteran dilakukan dalam dua tahap, yaitu tahap Program Pendidikan Sarjana Kedokteran (PPSK) dan Program Pendidikan Profesi Dokter (P3D).

Penilaian hasil proses belajar di fakultas kedokteran pada tahap PPSK dilakukan dalam beberapa tahap, yaitu pada tahap *student objective oral case analysis* (SOOCA), *objective structured clinical examination* (OSCE), dan *multiple discipline examination* (MDE). *Objective structured clinical examination* (OSCE) ialah cara penilaian kompetensi klinik mahasiswa yang dinilai secara komprehensif dan juga konsistensi dari suatu rangkaian tindakan yang terstruktur dengan penekanan terhadap objektivitas prosesnya.<sup>6</sup> Pada akhir tiap sesi setelah pelaksanaan OSCE, dilakukan *feedback* bagi mahasiswa yang merupakan proses integratif dengan kegiatan OSCE itu sendiri. *Feedback* dapat merupakan masukan berharga untuk meningkatkan proses belajar maupun pembelajaran dan secara signifikan terbukti meningkatkan performa kompetensi mahasiswa.<sup>7-9</sup>

*Feedback* tersebut dapat dilaksanakan oleh para penguji maupun mahasiswa itu sendiri, baik penilaian diri sendiri (*self assessment*)

maupun penilaian dari mahasiswa lain yang berada satu level dengan mahasiswa tersebut (*peer assessment*).<sup>6,7</sup> *Self assessment* dapat membantu para mahasiswa untuk mengenali kelemahan dan kekurangan masing-masing dalam upaya mencapai tujuan pembelajaran dan dapat meningkatkan rasa tanggung jawab mahasiswa dalam upaya melewati setiap tahap dalam OSCE. Keadaan ini juga mendorong mahasiswa untuk terus memperbaiki diri dan meningkatkan kemampuan pada keterampilan klinisnya. Akan tetapi, menilai diri sendiri itu adalah hal yang tidak mudah yang sering kali subjektif karena dipengaruhi oleh karakter diri kita sendiri, begitu pula dalam OSCE.<sup>6</sup>

*Peer assessment* juga perlu dikembangkan sebagai suatu metode *assessment* dikarenakan menitikberatkan terhadap penilaian kognitif, performa klinis, dan juga aspek interpersonal. Penelitian oleh Dannefer dkk.<sup>7</sup> dinyatakan bahwa *peer assessment* mampu menilai domain lain di samping penilaian kognitif, yaitu nilai-nilai humanistik, *relationship*, serta interpersonal. Metode *peer assessment* secara keseluruhan merupakan metode yang reliabel dan valid walaupun terjadi secara alamiah dan tidak memberikan informasi atau nilai tertentu yang dapat diprediksi seperti umumnya parameter penilaian. Sangat diharapkan *self assessment* serta *peer assessment* ini akan meningkatkan kemampuan mahasiswa untuk melihat tujuan objektif dari pembelajaran, serta meningkatkan rasa percaya diri mereka, kemampuan berpikir kritis, dan bertindak sesuai keterampilan klinis yang berguna bagi kehidupannya kelak sebagai seorang dokter.<sup>6,9</sup>

Fakultas Kedokteran (FK) Universitas Islam Bandung (Unisba) adalah fakultas kedokteran yang sejak awal berdirinya sudah berkomitmen untuk menjalankan pendidikan menggunakan metode *Problem Base Learning* (PBL). Melihat sejarahnya, hampir delapan tahun FK Unisba melaksanakan ujian OSCE sebagai salah satu metode *assessment* pada mahasiswa yang rutin dilakukan pada semua mata kuliah *Biomedical System Program* (BMP) atau modul sistem di tahap PPSK. Kelulusan dari OSCE merupakan salah satu prasyarat untuk mahasiswa dalam penentuan kelulusan modul sistem atau dengan kata lain apabila mahasiswa tidak lulus OSCE pada suatu modul sistem maka dapat dipastikan mahasiswa tersebut tidak dapat lulus pada mata kuliah tersebut. Mahasiswa pada tingkat pertama

belum dilakukan penilaian OSCE, sedangkan pada mahasiswa tingkat 2 (dua), 3 (tiga), dan 4 (empat) telah melaksanakan ujian OSCE pada semua modul sistem. Mahasiswa tingkat profesi atau klinik pada tahun 2013 mulai mengikuti ujian untuk komprehensif OSCE P3D dan mulai Februari 2013 harus siap untuk menghadapi OSCE UKDL. Berdasar atas hal-hal tersebut, peneliti tertarik untuk melihat pengaruh *self assessment* dan juga *peer assessment* terhadap kelulusan OSCE mahasiswa tingkat 2 (dua) dan 4 (empat) FK Unisba. Mahasiswa tingkat 3 (tiga) tidak diikutsertakan dalam penelitian ini karena waktu pelaksanaan OSCE tingkat 3 (tiga) tidak sesuai dengan waktu penelitian ini.

Penelitian ini dilaksanakan untuk menilai hubungan *self assessment* dan *peer assessment* dengan nilai kelulusan OSCE pada mahasiswa tingkat 2 (dua) dan 4 (empat) FK Unisba.

## Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik *cross sectional* dengan penentuan penilaian *peer assessment* secara random *sampling*. Bahan penelitian ini adalah format pernyataan kesediaan mengikuti penelitian ini, format *self assessment*, dan format *peer assessment*.

Subjek penelitian ini adalah mahasiswa tingkat 2 (dua) dan juga tingkat 4 (empat) pada tahap PPSK di Fakultas Kedokteran Unisba tahun akademik 2012/2013. Mahasiswa yang dapat melakukan *self assessment* tersebut harus sesuai dengan kriteria inklusi: tercatat secara administratif sebagai mahasiswa di tingkat dua dan tingkat empat pada tahap PPSK di Fakultas Kedokteran Unisba tahun akademik 2012/2013, aktif mengikuti >80% kegiatan bimbingan *skill* atau *skill laboratory* untuk modul sistem pada tahun berjalan, mengikuti latihan OSCE sebelum pelaksanaan OSCE pada modul sistem yang akan diujikan, mengisi lembaran pernyataan kesediaannya untuk mengikuti penelitian ini, dan mengisi kuesioner dengan lengkap. Mahasiswa harus memenuhi kriteria inklusi tambahan untuk penilaian secara *peer assessment*, yaitu pernah berada dalam satu kelompok bimbingan *skill laboratory* dengan mahasiswa yang akan dinilai. Penelitian ini menggunakan sampel mahasiswa tingkat dua sebanyak 102 orang dan tingkat empat berjumlah 57 orang pada tahap PPSK di FK Unisba tahun akademik

2012/2013 yang berjumlah 124 orang.

Variabel dependen penelitian ini *self student assessment* dan juga *peer student assessment*, sedangkan variabel independennya kelulusan OSCE. *Self student assessment* adalah penilaian mahasiswa tingkat dua dan empat secara terpisah terhadap kemampuan dirinya atau *self reflection* yang menggambarkan kompetensi dirinya dalam menghadapi suatu pembelajaran dan ujian. *Peer student assessment* adalah penilaian mahasiswa tingkat dua dan empat secara terpisah terhadap mahasiswa lain yang berada satu level dengan dirinya terhadap kemampuan temannya atau kompetensi profesionalnya dalam menghadapi suatu pembelajaran dan juga ujian. Penilaian itu meliputi beberapa komponen penilaian, kognitif, *relationship*, serta juga nilai-nilai interpersonal dan humanistik. *Objective structured clinical examination* ialah cara penilaian kompetensi klinik mahasiswa dalam mengikuti suatu sistem pembelajaran, dalam hal ini dinilai dari OSCE *system* pada tahun berjalan.<sup>10,11</sup>

Kelulusan OSCE berdasar atas hasil penilaian nilai skor (*actual mark*) yang didapat mahasiswa ketika melaksanakan setiap *station* dalam ujian OSCE dan penilaian *global rating* mahasiswa.

*Self assessment questionnaire* yang dipakai merupakan modifikasi dari *questionnaire* yang dipergunakan oleh Harold F. O'Neil, Jr. (1996) yang berisi 20 item pertanyaan. *Questionnaire* ini mengalami modifikasi sehingga dilakukan uji validitas dan reliabilitas menggunakan Metode Pearson *Corelation* untuk melihat keakuratan setiap item pertanyaan. Hasil uji validitas dan reliabilitas dengan Metode Pearson *Corelation* memperlihatkan bahwa dari 25 item soal yang diujicobakan, empat di antaranya tidak valid sehingga sisanya terdapat 21 pertanyaan yang valid. Item pertanyaan yang tidak valid adalah pertanyaan nomor 1, 6, 14, dan 19. Sesuai dengan *questionnaire* Harold F. O'Neil, Jr. maka jumlah item pertanyaan yang akan digunakan adalah 20 soal sehingga pertanyaan nomor 23 juga dihapuskan disebabkan nilai korelasinya paling kecil bila dibanding dengan pertanyaan yang lain sehingga hasil akhirnya terdapat 20 pertanyaan pada *modified self assessment questionnaire* yang valid dan reliabel yang akan dipergunakan pada penelitian ini.

Hasil pengisian *self assessment questionnaire* selanjutnya dikelompokkan menjadi 3 (tiga) kategori, yaitu kategori buruk:  $x \leq 26$ , cukup/sedang:  $26 < x < 53$ , dan baik:  $x \geq 53$ . Keterangan:

$x$ =nilai *self assessment questionnaire*, nilai maksimal 80.

*Peer assessment questionnaire* yang dipakai adalah modifikasi dari *peer assessment protocol* (PAP) yang digunakan oleh Elaine F. Dannefer dalam penelitiannya yang merupakan bagian dari *comprehensive assessment* dan didesain untuk dapat menilai kompetensi profesional pada mahasiswa fakultas kedokteran pada tahap sarjana kedokteran.<sup>7</sup> Jumlah pertanyaan dalam *questionnaire* Elaine F. Dannefer berjumlah 15 pertanyaan. Pada penelitian ini *Modified PAP Questionnaire* yang berisi 20 pertanyaan perlu diuji kembali validitas dan reliabilitasnya untuk melihat keakuratan setiap item pertanyaan.

Hasil uji validitas dan reliabilitas memakai Metode Pearson *Corelation* itu memperlihatkan bahwa dari 20 item soal yang diujicobakan, 4 (empat) di antaranya tidak valid sehingga sisanya terdapat 16 pertanyaan yang valid. Item pertanyaan yang tidak valid adalah pertanyaan nomor 5, 6, 13, dan nomor 20. Sesuai dengan *questionnaire* Elaine F. Dannefer maka jumlah item pertanyaan yang akan digunakan adalah 15 soal sehingga pertanyaan nomor 18 juga dihapuskan karena nilai korelasinya paling kecil dibanding dengan pertanyaan yang lain. Hasil akhirnya terdapat 15 pertanyaan pada *modified PAP questionnaire* yang valid dan reliabel yang akan digunakan pada penelitian ini.

Hasil berdasar atas pengisian *peer assessment questionnaire* selanjutnya akan dikelompokkan menjadi tiga kategori, yaitu kategori buruk:  $x \leq 25$ , kategori cukup atau sedang:  $25 < x < 50$ , dan kategori baik:  $x \geq 50$ , keterangan:  $x$ =nilai *peer assessment questionnaire*, nilai maksimal adalah 75.

*Objective structured clinical examination* ialah penilaian hasil belajar yang dilaksanakan untuk menilai proses *skill laboratory* mahasiswa yang dilakukan mulai tingkat dua sampai tingkat empat di tahap PPSK. Pada tahap profesi atau P3D ujian OSCE komprehensif dilaksanakan pada tahun 2013 untuk mahasiswa angkatan 2007 karena angkatan ini merupakan angkatan pertama di FK Unisba yang akan mengikuti UKDI OSCE Nasional pada tahun 2013 sehingga mahasiswa pada tahap profesi belum dapat dilibatkan dalam penelitian.

Mahasiswa tingkat 1 (satu) belum mengikuti OSCE karena mereka belum pernah mengikuti kegiatan *skill laboratory*, sedangkan semua mahasiswa tingkat selanjutnya pada setiap

tahunnya diwajibkan mengikuti OSCE sebagai berikut: mahasiswa tingkat 2 (dua) mengikuti OSCE sistem reproduksi, sistem endokrin, dan sistemmetabolismesertasisistemneurobehaviour, mahasiswa tingkat tiga mengikuti OSCE sistem dermatomuskuloskeletal, sistem kardiovaskular dan sistem hematologi, sedangkan mahasiswa tingkat 4 (empat) akan mengikuti OSCE sistem respirasi, sistem gastrointestinal, sistem genitourinari, dan sistem *tropical medicine*.

Sehari sebelum diadakan pelaksanaan OSCE mahasiswa diharuskan mengikuti dahulu latihan OSCE supaya mereka dapat melakukan latihan lagi dan sekaligus melakukan refleksi mengenai kesiapan mereka untuk menghadapi OSCE pada keesokan harinya. Pada saat pelaksanaan OSCE, mahasiswa dibagi dalam beberapa *station* yang jumlahnya harus disesuaikan dengan kompetensi yang akan dinilai. Dalam pelaksanaan OSCE mahasiswa dibagi dalam beberapa kloter dan jumlah kloternya disesuaikan dengan jumlah *station* yang dilaksanakan.

Setiap *station* menghabiskan waktu 10 menit dengan pembagian satu menit untuk membaca soal dan 9 menit untuk pelaksanaan sehingga apabila dilakukan 10 *station* maka diperlukan waktu untuk satu kloter mahasiswa adalah 100 menit atau 1 jam 40 menit. Pada tahap akhir pelaksanaannya dilakukan *feedback* mengenai pelaksanaan OSCE. Nilai OSCE untuk mahasiswa tingkat dua diambil pada OSCE reproduksi dan mahasiswa tingkat empat pada OSCE gabungan sistem respirasi dan gastrointestinal.

Alur penelitian ini adalah sebagai berikut: mahasiswa tingkat dua dan tingkat empat FK Unisba tahun akademik 2012/2013 terlebih dahulu harus sudah menyelesaikan bimbingan *skill laboratory* pada setiap sistem yang sedang berjalan. Pada satu sistem waktu bimbingan yang diperlukan kurang lebih 7–8 minggu. Setelah itu, mahasiswa disosialisasikan dahulu mengenai *self assessment* dan *peer assessment* yang bertujuan agar setiap mahasiswa mengerti filosofi kegiatan ini serta memudahkan dalam proses pelaksanaannya. Mahasiswa diharapkan mengerti bahwa penilaian atau masukan yang dia berikan adalah suatu kritik yang membangun dengan tujuan yang sama agar meningkatkan kemampuan mereka dalam menghadapi ujian dan proses pembelajaran selanjutnya. Sebelum pelaksanaan OSCE dilakukan latihan OSCE yang merupakan suatu kesatuan dalam pelaksanaan OSCE yang bertujuan meningkatkan kesiapan

semua mahasiswa sebelum pelaksanaan OSCE sesungguhnya sekaligus agar mahasiswa dapat melakukan refleksi mengenai kemampuan yang selama ini telah mereka miliki.

OSCE pada setiap sistem dilakukan memakai prosedur rutin OSCE yang dilakukan di FK Unisba. Penilaian OSCE dilaksanakan dengan *criterion reference* dan skor yang dipergunakan berskala 0-1-2, *inadequate*, *correct* sampai *adequate*. Selain itu, penilaian OSCE juga dinilai berdasar atas *global rating* yang merupakan penilaian performa mahasiswa itu secara utuh sehingga apabila skor aktualnya sudah memadai, akan tetapi *global rating*-nya tidak lulus maka mahasiswa dinyatakan tidak lulus.

Pada akhir OSCE mahasiswa melaksanakan pengisian *self assessment questionnaire* dan *peer assessment questionnaire*. *Self assessment questionnaire* diisi oleh mahasiswa itu sendiri, sedangkan *peer assessment questionnaire* setiap mahasiswa akan mengisi 5 *questionnaire* untuk menilai 5 temannya yang berada pada satu kelas pada saat kegiatan *skill laboratory*. Pemilihan mahasiswa untuk penilaian *peer assessment* ini dilakukan secara *random* agar didapat hasil yang lebih akurat. Hasil penelitian selanjutnya dinilai menggunakan analisis data atau statistik. Pada akhirnya, nilai *questionnaire* ini dikaitkan dengan nilai kelulusan OSCE.

Pengisian *questionnaire* dilaksanakan secara mandiri oleh semua mahasiswa yang sebelumnya dibacakan instruksi pengisian oleh pembimbing. Analisis statistik menggunakan Pearson *Product Moment* dan *Rank Spearman* untuk melihat korelasi *self assessment* dan *peer assessment* dengan kelulusan OSCE. Data *self assessment* dan *peer assessment* lalu diolah menggunakan program *excel*, sedangkan bagi para mahasiswa yang melaksanakan *peer assessment* ditentukan menggunakan tabel *random*.

Penelitian ini dilakukan di kampus FK Unisba Jalan Hariangbanga No. 2 Bandung periode Desember 2012–Juni 2013. Permintaan subjek

untuk mengisi *questionnaire* itu memerlukan persetujuan dari pihak yang akan dimintai datanya, oleh karena itu diperlukan *informed consent* dari mahasiswa sebelum pengisian data. *Informed consent* dapat dilakukan secara langsung karena mahasiswa tingkat dua dan empat usianya sudah di atas 18 tahun sehingga sudah cukup dewasa secara hukum untuk menandatangani langsung suatu pernyataan. Penelitian ini juga menjaga kerahasiaan pada saat penentuan *peer assessment* untuk menjaga objektivitas sehingga pemilihan *peer* dilakukan secara *random* agar semua orang mempunyai kesempatan yang sama untuk dapat menilai mahasiswa lain, tidak berdasar atas kedekatan atau hubungan keluarga. Selain itu, pengisian data *peer assessment* tidak membubuhkan nama mahasiswa yang menilai agar kerahasiaan data tetap terjaga untuk dapat menjaga kebebasan setiap mahasiswa dalam memberikan kritik atau masukan yang membangun untuk mahasiswa lain.

## Hasil

Mahasiswa tingkat dua yang datanya sudah diambil dan memenuhi kriteria inklusi jumlahnya 102 orang, sedangkan tingkat empat berjumlah 57 orang.

Berdasar Tabel 1 terlihat bahwa pada kedua kelompok mahasiswa tidak terdapat yang hasil penilaian *self assessment*-nya masuk kategori buruk, sedangkan yang masuk kategori cukup hanya pada sebagian kecil. Sebagian besar hasil penilaian *self assessment* mahasiswa termasuk kategori baik.

Penilaian *peer assessment* untuk seorang mahasiswa dilakukan oleh lima orang mahasiswa yang pernah sekelompok pada saat bimbingan *skill laboratory* sehingga mereka lebih mengenal rekan sekelompoknya dibanding dengan teman lain yang tidak pernah dalam satu kelompok. Dari Tabel 2 terlihat bahwa hasil penilaian *peer*

**Tabel 1 Hasil Penilaian *Self Assessment* Mahasiswa Tingkat Dua dan Tingkat Empat FK Unisba Tahun Akademik 2012/2013**

Kategori <i>Peer</i>	Mahasiswa Tingkat Dua n=102	Mahasiswa Tingkat Empat n=57
Buruk	0	0
Cukup	7	2
Baik	95	55

**Tabel 2 Hasil Penilaian *Peer Assessment* Mahasiswa Tingkat Dua dan Tingkat Empat FK Unisba Tahun Akademik 2012/2013**

Kategori <i>Peer</i>	Mahasiswa Tingkat Dua n=102	Mahasiswa Tingkat Empat n=57
Buruk	0	0
Cukup	13	3
Baik	89	54

*assessment* untuk setiap kelompok mahasiswa baik tingkat dua maupun tingkat empat tidak ada yang masuk kategori buruk. Sebagian besar masuk kategori baik dan sebagian kecil masuk kategori cukup.

Berdasar atas Tabel 3 dapat dilihat bahwa terdapat mahasiswa yang mempunyai nilai *self assessment* sempurna, tetapi tidak ada nilai *peer assessment* yang mencapai nilai sempurna. Data yang didapat dari hasil *self assessment* dan *peer assessment questionnaire* serta nilai OSCE, kemudian dinilai apakah data tersebut berdistribusi normal atau tidak menggunakan Uji *One-sample* Kolmogorov-Smirnov. Hasil yang didapat ternyata nilai OSCE mahasiswa tingkat empat tidak terdistribusi normal sehingga uji statistik yang digunakan adalah nonparametrik dengan menggunakan uji Spearman.

Berdasar atas Uji Spearman terlihat bahwa terdapat korelasi yang bermakna *self assessment* dengan nilai OSCE ( $p < 0,001$ ). Arah hubungan antara keduanya adalah positif, hal ini berarti kenaikan penilaian *self assessment* akan diikuti pula dengan kenaikan nilai OSCE. Kekuatan hubungan keduanya adalah sedang ( $R = 0,451$ ). Tidak terdapat korelasi yang bermakna antara penilaian *peer assessment* dan nilai OSCE.

Uji Pearson memperlihatkan bahwa terdapat korelasi yang bermakna *self assessment* dengan *peer assessment* ( $p < 0,001$ ). Arah hubungan antara keduanya adalah positif, artinya kenaikan penilaian *self assessment* akan diikuti pula dengan kenaikan *peer assessment*. Kekuatan hubungan keduanya adalah sedang ( $R = 0,478$ ).

Dari Tabel 4 terlihat mahasiswa mempunyai

nilai *self assessment* sempurna, akan tetapi tidak ada nilai *peer assessment*-nya yang mencapai nilai sempurna. Data yang didapat dari hasil *self assessment* dan *peer assessment questionnaire* serta nilai OSCE, kemudian dinilai apakah data tersebut berdistribusi normal atau tidak mempergunakan Uji *One-sample* Kolmogorov-Smirnov. Hasil yang didapat ternyata seluruh data terdistribusi normal maka uji statistik yang dipakai adalah parametrik menggunakan Uji Pearson.

Uji Pearson juga menggambarkan bahwa terdapat korelasi yang bermakna *self assessment* dan juga *peer assessment* dengan nilai OSCE ( $p < 0,001$ ). Arah hubungan antara keduanya adalah positif, artinya kenaikan penilaian *self assessment* akan diikuti pula dengan kenaikan nilai OSCE. Kekuatan hubungan keduanya adalah sedang ( $R = 0,426$ ).

Hasil uji tersebut di atas juga menggambarkan korelasi yang bermakna antara *self assessment* dan *peer assessment* ( $p = 0,05$ ). Arah hubungan antara keduanya adalah positif, artinya kenaikan penilaian *self assessment* akan diikuti pula dengan kenaikan *peer assessment*. Kekuatan hubungan keduanya sangat lemah ( $R = 0,164$ ).

## Pembahasan

*Self assessment* merupakan bentuk keterlibatan mahasiswa dalam upaya mengidentifikasi kriteria atau standar untuk diterapkan dalam belajar dan membuat keputusan mengenai pencapaian kriteria atau standar tersebut.<sup>13</sup> Pada intinya mahasiswa diharapkan dapat mengetahui apa

**Tabel 3 Karakteristik Nilai *Self Assessment*, *Peer Assessment*, dan OSCE Mahasiswa Tingkat Empat FK Unisba Tahun Akademik 2012/2013**

Variabel	n=57	Minimum	Maksimum	Mean	Std. Deviation
<i>Self assessment</i>	57	49	80	64,1228	7,32173
<i>Peer assessment</i>	57	37	71	58,71	4,80031
Nilai OSCE	57	57	57,8	91,38	5,1451

**Tabel 4 Karakteristik Nilai *Self Assessment*, *Peer Assessment*, dan OSCE Mahasiswa Tingkat Dua FK Unisba Tahun Akademik 2012/2013**

Variabel	n=102	Minimum	Maksimum	Mean	Std. Deviation
<i>Self assessment</i>	102	44	80	66,2843	8,6772
<i>Peer assessment</i>	102	47	69	56,9044	4,3466
Nilai OSCE	102	44,31	93,99	78,9016	7,5619

yang sebenarnya dia ketahui dan yang tidak dia ketahui dalam proses pembelajarannya. Dengan kata lain, *self assessment* ialah proses tanggung jawab mahasiswa dalam menilai dirinya sendiri.

Hasil penelitian *self assessment* mahasiswa tingkat dua dan tingkat empat FK Unisba pada tahun akademik 2012/2013 menunjukkan bahwa sebagian besar mahasiswa mempunyai nilai *self assessment* yang baik, sedangkan sebagian kecil cukup, dan tidak ada yang memperoleh nilai buruk. Hal ini merupakan keadaan yang baik karena dengan *self assessment* yang baik mahasiswa diharapkan mampu meningkatkan kemampuan merefleksikan diri, menilai, mengkritisi proses dan juga hasil belajar, membantu mahasiswa untuk membenahi diri, serta menentukan strategi apa yang akan dipergunakan untuk memperbaiki proses dan hasil belajar.<sup>12</sup> Nilai *self assessment* yang baik juga menunjukkan bahwa mahasiswa mempunyai penilaian yang baik terhadap dirinya sendiri dan diharapkan dengan penilaian diri yang baik akan meningkatkan rasa percaya diri serta motivasi belajar yang baik pula.

Penilaian lain yang juga diamati pada penelitian ini adalah *peer assessment*. *Peer assessment* mampu menilai profesionalisme, komunitas dengan tim perawatan kesehatan, pembelajaran yang berbasis praktik, dan juga *improvement* pembelajaran. *Peer assessment* merupakan penilaian seorang mahasiswa oleh mahasiswa lain dalam satu level baik penilaian formatif sebagai *feedback review* maupun penilaian sumatif untuk dapat meningkatkan kualitas pembelajaran dan memberdayakan pelajar. Dalam pendidikan kedokteran *peer assessment* telah lama diperkenalkan dengan penggunaan instrumen yang dikembangkan guna menilai kisaran luas perilaku profesional yang diharapkan.<sup>7</sup> Menurut Dannefer dkk.,<sup>7</sup> *peer assessment* merupakan metode yang reliabel dan valid dalam hal penilaian dimensi kognitif dan humanistik, sedangkan Linn dkk. menyatakan bahwa *peer assessment* meliputi penilaian tentang aspek kognitif, *relationship*, dan kerja sama dalam tim.

Hasil penelitian mengenai *peer assessment* mahasiswa tingkat 2 (dua) dan tingkat 4 (empat) FK Unisba pada tahun akademik 2012/2013 juga memperlihatkan bahwa sebagian besar mahasiswa mempunyai nilai *peer assessment* yang baik, sebagian kecil kategorinya cukup, dan tidak ada seorangpun yang mempunyai nilai buruk. Hasil ini menggambarkan bahwa penilaian mahasiswa lain terhadap teman dalam kelompoknya cukup baik karena *peer assessment* harus dilaksanakan dalam konteks memberi masukan atau kritikan yang bersifat membangun untuk kemajuan proses belajar dan pembelajaran mahasiswa.<sup>7</sup>

*Peer assessment* dapat dipergunakan oleh mahasiswa dalam mengembangkan kemampuan kerja sama, mengkritisi proses dan hasil belajar mahasiswa lain, serta menerima *feedback* dari orang lain.<sup>12</sup> Pada satu sisi, *peer assessment* juga merupakan bagian dari proses penilaian formal bagi mahasiswa yang mencakup *sharing peer feedback* dengan mahasiswa. Mahasiswa menganggap bahwa *feedback* yang diterima dalam *peer feedback* lebih bermakna daripada *feedback* yang mereka peroleh dari fakultas. *Peer assessment* memberikan kontribusi yang besar dalam upaya mengembangkan proses belajar serta perubahan perilaku dan sikap mahasiswa yang dinilai.<sup>7</sup> Hasil ini sejalan dengan penelitian Dannefer dkk.<sup>7</sup> mengenai *peer assessment of professional competence* yang memperlihatkan *peer assessment* mampu melihat kemampuan bekerja sama dan kemampuan interpersonal.

Uji korelasi *self assessment* dengan *peer assessment* pada mahasiswa tingkat dua dan mahasiswa tingkat empat mempunyai korelasi yang bermakna positif, hal ini berarti nilai *self assessment* yang baik akan berkorelasi dengan nilai *peer assessment* yang baik pula. Hal ini menggambarkan bahwa mahasiswa berada dalam satu komunitas yang baik mampu membangun kerja sama yang baik dikarenakan penilaian *self assessment* sejalan dengan penilaian *peer assessment*. Pada hasil penelitian terlihat bahwa pada umumnya kategori *self assessment* sesuai

dengan kategori *peer assessment*, walaupun terdapat sebagian kecil dari mahasiswa yang penilaian kategori *self assessment*-nya lebih kecil dibanding dengan penilaian *peer assessment* (*underestimate*), sebagian kecil lainnya menilai dirinya lebih tinggi dibanding dengan penilaian teman-temannya (*overestimate*).

Korelasi *self assessment* dan *peer assessment* dengan nilai kelulusan OSCE pada mahasiswa tingkat dua menunjukkan hasil yang bermakna, sedangkan mahasiswa tingkat empat hanya *self assessment* menunjukkan hasil yang bermakna, tetapi *peer assessment*-nya tidak menghasilkan perbedaan yang bermakna. *Self assessment* yang mempunyai korelasi dengan nilai kelulusan OSCE menggambarkan bahwa para mahasiswa menilai secara keseluruhan bahwa mereka mempunyai kesiapan yang baik dalam menghadapi OSCE dan mampu mengikuti OSCE dengan baik. Hal ini terbukti dengan nilai kelulusan OSCE yang semakin baik pula. Keadaan ini sesuai dengan penelitian Pieree dkk.<sup>6</sup> mengenai *student self-assessment in a paediatric objective structured clinical examination* yang menunjukkan bahwa terdapat korelasi bermakna positif penilaian *self assessment* dengan hasil OSCE.

### Simpulan

*Self assessment* mempunyai korelasi yang positif terhadap nilai kelulusan OSCE pada mahasiswa tingkat dua dan juga tingkat empat FK Unisba tahun akademik 2012/2013. *Peer assessment* mempunyai korelasi yang positif terhadap nilai kelulusan OSCE pada mahasiswa tingkat dua FK Unisba. *Self assessment* mempunyai korelasi yang positif terhadap *peer assessment* pada mahasiswa tingkat dua dan tingkat empat FK Unisba.

### Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih dan penghargaan penulis berikan kepada pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dan unit *assessment* yang terkait.

### Daftar Pustaka

1. Departemen Pendidikan Nasional. Kurikulum berbasis kompetensi. Pelayanan profesional kurikulum. Jakarta: Departemen Pendidikan Nasional; 2004.
2. Konsil Kedokteran Indonesia. Standar kompetensi dokter Indonesia. Jakarta: Konsil Kedokteran Indonesia; 2006.
3. Masic I, Ciric D, Pulja A, Kulasin I, Pandza H. Quality assessment of medical education and use of information technology. *Stud Health Technol Inform*. 2009;150:898–902.
4. Page G. Handbook on competency-based assessment in Indonesian medical schools. Vancouver, Canada: University of British Columbia; 2007.
5. Epstein RM. Assessment in medical education. *N Engl J Med*. 2007;356(4):387–96.
6. Pierre RB, Wierenga A, Barton M, Thame K, Branday JM, Christie CD. Student self assessment in a paediatric objective structured clinical examination. *West Indian Med J*. 2005;54(2):144–8.
7. Dannefer EF, Henson LC, Bierer SB, Grady-Weliky TA, Meldrum S, Nofziger AC, dkk. Peer assessment of professional competence. *Med Educ*. 2005;39(7):713–22.
8. Gibbs G, Simpson C. Condition under which assessment support students learning. *LATHE (Internet)*. 2005 [diunduh 1 April 2011];1;3–31. Tersedia dari: <http://eprints.glos.ac.uk/3609>.
9. Epstein RM, Hundert EM. Defining and assessing professional competence. *JAMA*. 2002;287(2):226–35.
10. Davis CW, Allen DO. Assessment in medical pharmacology: designing MCQs to assess a student's type-1 problem-solving skills. *Pharmacologist*. 1999;41(3):107–11.
11. McGaghie WC, Miller GE, Sajid AW, Telder TV. Competency-based curriculum development in medical education: an introduction. *Public Health Pap*. 1978;(68): 11–91.
12. Zulharman. Self dan peer assessment sebagai penilaian formatif dan sumatif. 29 Mei 2007 [diunduh 1 April 2011]. Tersedia dari: <https://zulharman79.wordpress.com/2007/05/29/self-dan-peer-assessment-sebagai-penilaian-formatif-dan-sumatif>.

## ARTIKEL PENELITIAN

# Deteksi Disfungsi Endotel pada Gangguan Depresi Mayor dengan Pengukuran *Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilatation*

Arlisa Wulandari,<sup>1</sup> Augustine Purnomowati,<sup>2</sup> Tuti Wahmurti<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani,

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, <sup>3</sup>Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran Bandung

### Abstrak

Gangguan depresi mayor ialah salah satu gangguan jiwa yang mengganggu fungsi kehidupan dan sebagai salah satu penyebab terbesar disabilitas di seluruh dunia termasuk masalah kesehatan masyarakat, baik dalam segi sosial, ekonomi, maupun klinis. Depresi memicu disfungsi endotel yang merupakan proses awal gangguan kardiovaskular dan menjadi faktor risiko independen penyakit jantung koroner. Deteksi disfungsi endotel pada pasien gangguan depresi mayor diharapkan dapat menunjang penatalaksanaan yang komprehensif dan menurunkan risiko gangguan kardiovaskular. Tujuan penelitian mengetahui disfungsi endotel pada gangguan depresi mayor dengan mengukur *endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation* (FMD). Penelitian ini adalah bagian dari penelitian gangguan depresi mayor periode Maret 2015–Maret 2016. Gangguan depresi mayor ditentukan menggunakan *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder* (SCID-I) dan *Hamilton Depression Rating Scale-17 item* (HDRS-17). Usia dan jenis kelamin subjek disesuaikan, kriteria inklusi penelitian adalah pasien memenuhi kriteria gangguan depresi mayor SCID-I, skor HDRS-17  $\geq 19$ , tekanan darah, indeks massa tubuh, profil lipid dan kadar gula darah dalam batas normal, serta tidak sedang menderita atau mempunyai riwayat penyakit kardiovaskular. Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan terhadap 15 pasien dari RS Dustira dan RS Salamun yang memenuhi kriteria inklusi dan 15 partisipan sehat. Deteksi disfungsi endotel noninvasif digunakan alat ultrasonografi resolusi tinggi pada arteri brakialis (FMD) yang menggambarkan fungsi vasodilatasi yang endotel-dependen. Pemeriksaan FMD dilakukan di Instalasi Pelayanan Jantung RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung menggunakan alat ekokardiografi merek *General Electric tipe Vivid 7* dan dinilai berdasar atas skoring yang berlaku. Nilai FMD pasien gangguan depresi mayor abnormal pada 11 dari 15 pasien. Nilai abnormal pada skoring FMD menunjukkan gangguan respons vasodilatasi pada pasien gangguan depresi mayor yang menggambarkan disfungsi endotel. Simpulan, FMD dapat digunakan sebagai alternatif pemeriksaan fungsi endotel yang noninvasif untuk deteksi dini proses awal gangguan fungsi pembuluh darah.

**Kata kunci:** Disfungsi endotel, *endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation* (FMD), gangguan depresi mayor

## Endothelial Dysfunction Detection in Major Depressive Disorder Using Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilatation Assessment

### Abstract

Major depressive disorder is a mental disorder that reduce people's functioned, is the leading cause of disability worldwide and a significant contributor to the global burden of disease. The global burden of depression poses a substantial public health challenge at the social, economic and clinical level. Depressive symptoms may influence the development and progression of cardiovascular diseases by fostering endothelial dysfunction. Depressive symptoms of sufficient severity can serve as independent risk factors for ischemic heart disease. Early detection of endothelial dysfunction will decrease the risk of cardiovascular disorders in major depressive disorder cases. The aim of this study was to detect endothelial dysfunction in major depressive disorder's patient using endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation (FMD). This study was part of a study held from March 2015 to March 2016. Assessment of major depressive disorder was measured using Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder (SCID-I) and 17 item Hamilton Depression Rating Scale. After controlling for age, sex, mean arterial pressure, body mass index, lipid profile, blood glucose and cardiovascular diseases, 15 patients from RS Dustira and RS Salamun, and 15 healthy participants were assessed. The patients were met the major depressive disorder criteria using SCID-I, had 17 item HDRS score  $\geq 19$ , and had no diagnosis of other psychiatric disorder. Participants were measured noninvasively by brachial artery endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation (FMD) to examine the impact of mood states on endothelial function. FMD was carried out using echocardiography (General Electric, Vivid 7) at Instalasi Pelayanan Jantung RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. The FMD score in major depressive disorder patients were abnormal in 11 out of 15. Abnormal score in the majority of patients represent impairment of the endothelial-dependent vasodilatation and sign of an endothelial dysfunction. In conclusion, FMD could be used as a noninvasive endothelial dysfunction assessment, an early detection of vascular diseases in major depressive disorder.

**Key words:** Endothelial dysfunction, endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation (FMD), major depressive disorder

**Korespondensi:** Arlisa Wulandari. Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani. E-mail: arlisawulandari@yahoo.com

## Pendahuluan

Gangguan depresi merupakan kondisi patologis yang ditandai dengan rasa sedih yang terus-menerus dan berkepanjangan, merasa diri tidak berharga, tidak berdaya, bahkan putus asa dan menjadi masalah kesehatan masyarakat karena menyebabkan penderita mengalami gangguan tidur, menjadi malas dan juga tidak mempunyai gairah, dan mengganggu kemampuan sosialisasi serta kerjanya sehingga menurunkan kualitas hidup.<sup>1</sup> Gangguan depresi akan bertahan dalam kurun waktu tertentu (beberapa minggu atau bulan), mengubah perilaku dan juga kebiasaan seseorang, serta cenderung akan berulang secara periodik atau siklik.<sup>2</sup> Gangguan depresi mayor adalah jenis gangguan *mood* yang paling sering ditemui, dapat timbul sebagai episode tunggal atau berulang dengan perjalanan penyakit dapat berlangsung lama sampai dengan 2 tahun atau lebih. Karakteristik gangguan depresi mayor, yaitu episode depresi ditandai dengan gangguan *mood* yang depresif, minat dan kegembiraan hilang yang minimal akan berlangsung selama 2 minggu, dan disertai minimal 4 gejala depresi yang lain.<sup>1,3</sup> Kriteria diagnostik gangguan depresi mayor yang dipergunakan berdasarkan kriteria *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV)*.<sup>1,2</sup>

Gangguan depresi pada populasi dunia diperkirakan sebesar 3–8% dan 50% kasus terjadi pada usia produktif (20–50 tahun). Risiko mengalami depresi sepanjang hidup untuk penduduk di negara Asia Tenggara adalah 7–12% pada laki-laki dan 20–25% pada wanita yang tidak berhubungan dengan faktor ras, status ekonomi, kewarganegaraan, dan juga tingkat pendidikan. Di seluruh dunia gangguan depresi yang terdiagnosis sebanyak 30%, sedangkan di Asia Tenggara diperkirakan angkanya akan lebih besar.<sup>4,5</sup> Menurut Riset Kesehatan Dasar 2013 dengan menggunakan *Self Reporting Questionnaire-20*, prevalensi gangguan mental emosional pada penduduk berusia  $\geq 15$  tahun di Indonesia adalah 6,0%, prevalensi di Jawa Barat adalah 9,3% (bersama Sulawesi Selatan merupakan provinsi dengan angka kesakitan kedua tertinggi), dan angka nasional disabilitas 11%. Pada tahun 2020 diperkirakan depresi menjadi penyakit yang membutuhkan biaya pengobatan paling besar kedua setelah penyakit kardiovaskular untuk semua usia dan jenis kelamin.<sup>6</sup>

Depresi dapat menurunkan kondisi medik penderita dan menjadi faktor risiko, pencetus, atau memperburuk prognosis penyakit fisik. Depresi merupakan salah satu faktor risiko untuk penyakit jantung dan pembuluh darah, serta akan meningkatkan mortalitas pada pasien jantung koroner. Penyakit kardiovaskular pada waktu ini sudah menjadi penyebab kematian terbesar di negara berkembang, sampai dengan tahun 2020 kematian akibat penyakit jantung iskemik diperkirakan meningkat sebesar 120% pada wanita dan 137% pada laki-laki.<sup>7</sup> Studi INTERHEART di 52 negara didapatkan faktor-faktor psikososial, antara lain stres dan depresi merupakan faktor risiko infark miokardium 32,5%.<sup>8–10</sup> Untuk mengurangi risiko gangguan kardiovaskular itu diperlukan pemeriksaan dini fungsi endotel.

Depresi diketahui terkait dengan regulasi neurotransmitter serotonin yang berperan pada timbulnya disfungsi endotel.<sup>11</sup> Disfungsi endotel dipercaya sebagai proses awal gangguan jantung dan juga pembuluh darah. Pemeriksaan fungsi endotel dilaksanakan memakai *flow-mediated vasodilation/FMD*, yaitu ultrasonografi resolusi tinggi yang menggambarkan fungsi vasodilatasi yang endotel-dependen.<sup>12,13</sup>

Berdasar atas hal tersebut di atas, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan fungsi endotel penderita gangguan depresi mayor bila dibanding dengan kontrol normal menggunakan FMD yang dapat menjadi salah satu alternatif pemeriksaan fungsi endotel noninvasif.

## Metode

Hiperemia reaktif yang terjadi pada arteri brakialis ditimbulkan dengan cara memasang *cuff* tensimeter pada lengan atas. Dilakukan pengukuran diameter arteri brakialis dengan mempergunakan alat ultrasonografi beresolusi tinggi sebelum *cuff* dipompa sampai mencapai tekanan suprasistolik (minimal 50 mmHg di atas tekanan sistole) sehingga terjadi oklusi aliran arteri selama 4–5 menit, kemudian dilepaskan/dikempeskan 60–90 detik dan dilakukan lagi pengukuran diameter arteri brakialis tersebut untuk dapat menentukan diameter maksimum pascahiperemia. Respons vasodilatasi ini diukur dengan cara menghitung selisih ukuran diameter arteri brakialis akhir dikurangi diameter arteri brakialis awal (*baseline*) dibagi diameter awal

dikalikan 100%.

$$\frac{\text{Dia. a. brakialis akhir} - \text{Dia. a. brakialis awal}}{\text{Dia. a. brakialis awal}} \times 100$$

Nilai yang didapat dibandingkan dengan nilai pada Tabel 1 setelah disesuaikan berdasarkan kriteria usia dan diameter awal a. brakialis. Nilai FMD dikatakan abnormal apabila lebih kecil dari nilai pada tabel.

Pemeriksaan FMD itu dilakukan di Instalasi Pelayanan Jantung RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Sebelum pemeriksaan FMD, subjek diminta untuk berpuasa selama 8–12 jam dan tidak menggunakan obat-obatan yang bersifat vasoaktif. Subjek diminta tidak berolahraga, tidak minum kopi, dan tidak makan makanan dengan kadar lemak tinggi minimal 4–6 jam sebelum dilakukan pemeriksaan. Pemeriksaan FMD dilakukan di ruangan yang tenang dan ber-AC (*air conditioned*, dengan suhu 22–25°C). Alat ekokardiografi yang digunakan merek *General Electric tipe Vivid 7* dengan memakai *probe/transducer* ukuran 7–12 MHz. Prosedur pemeriksaan dilakukan sesuai dengan prosedur

operasional standar yang berlaku.

Penelitian ini adalah penelitian pendahuluan dengan rancangan potong silang yang bersifat observasional analitik dengan subjek penelitian adalah 15 orang pasien yang datang ke instalasi rawat jalan atau dirawat inap di Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa RSUP Dr. Hasan Sadikin, RS Jiwa Provinsi Jawa Barat, RS dr. Dustira, dan RS Salamun yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu memenuhi kriteria gangguan depresi mayor menurut DSM-IV mempergunakan *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder (SCID-I)*, belum pernah mendapatkan terapi antidepresan atau tidak sedang mendapatkan terapi antidepresan selama 2 minggu, usia mulai dari 18 tahun sampai dengan 60 tahun. Kriteria eksklusi adalah mengalami gangguan jiwa yang lain (misal skizofrenia, gangguan afektif bipolar, gangguan cemas yang menyeluruh), mempunyai riwayat atau sedang dalam perawatan karena penyakit kardiovaskular, hipertensi, diabetes melitus, obesitas, dislipidemia, dan merokok. Selanjutnya, disebut kelompok kasus. Kontrol adalah 15 orang sehat tanpa gangguan jiwa dan telah dilakukan penyesuaian (*matching*) usia

**Tabel 1 Nilai Normal FMD**

Diameter A. Brakialis (mm)	FMD berdasarkan Usia Penderita			
	25 tahun		35 tahun	
	FMD (%)	IK 95%	FMD (%)	IK 95%
2	15,93	13,61–18,25	14,19	11,98–16,39
3	13,33	11,83–14,82	11,58	10,41–12,76
4	10,72	9,18–12,26	8,98	7,90–10,06
5	8,12	5,71–10,53	6,38	4,32–8,43
	45 tahun		55 tahun	
	FMD (%)	IK 95%	FMD (%)	IK 95%
2	12,44	10,18–14,71	10,71	8,22–13,18
3	9,84	8,71–10,98	8,1	6,69–9,50
4	7,24	6,39–8,09	5,95	4,47–6,52
5	4,63	2,77–6,49	2,89	1,04–4,74
	65 tahun		75 tahun	
	FMD (%)	IK 95%	FMD (%)	IK 95%
2	8,96	6,14–11,79	7,22	3,97–10,47
3	6,36	4,51–8,21	4,62	2,24–6,99
4	3,75	2,29–5,22	2,012	0,01–4,02
5	1,15	–0,89–3,19	–0,59	–2,98–1,79

Sumber: Ryliškyté dkk.<sup>14</sup>

dan jenis kelamin, tidak mempunyai riwayat atau sedang dalam perawatan karena penyakit kardiovaskular, obesitas, dislipidemia, diabetes melitus, hipertensi, atau merokok. Pada subjek penelitian dan kontrol dilakukan pemeriksaan *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS)-17 item untuk mengetahui tingkat depresinya.

Semua subjek penelitian sudah memberikan persetujuan ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani persetujuannya secara tertulis (*informed consent*) setelah diberikan penjelasan mengenai penelitian. Penelitian telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran.

Pengambilan darah dilakukan oleh petugas dari Laboratorium Departemen Patologi Klinik RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Pemeriksaan FMD dilakukan di Instalasi Pelayanan Jantung RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung.

Analisis data numerik, yaitu karakteristik usia digunakan uji t-tidak berpasangan karena data berdistribusi normal, untuk skor HDRS digunakan uji Mann-Whitney karena data tidak berdistribusi normal, sedangkan analisis untuk data kategorik jenis kelamin dan nilai FMD diuji menggunakan uji *chi-square*.

## Hasil

Analisis perbandingan karakteristik pada kedua kelompok untuk variabel usia dan jenis kelamin

tidak terdapat perbedaan signifikan ( $p > 0,05$ ) sehingga kedua kelompok homogen serta layak untuk dibandingkan.

Terdapat perbedaan skor HDRS bermakna antara kelompok kasus dan kontrol ( $p = 0,001$ ). Kelompok kasus itu mempunyai median skor HDRS 22 dengan *range* (min.–maks.) 19–24, berarti dalam kondisi depresi berat dan sangat berat.

Nilai FMD kelompok kasus dengan kontrol berbeda bermakna ( $p = 0,011$ ), berarti terdapat perbedaan nilai FMD pada penderita gangguan depresi mayor terutama yang berat dan sangat berat dengan orang sehat.

## Pembahasan

Depresi dan juga penyakit jantung koroner merupakan penyebab disabilitas paling besar di seluruh dunia. Pada tahun 1990 depresi berada pada urutan keempat penyebab disabilitas akibat penyakit secara keseluruhan dan merupakan penyebab utama untuk usia antara 15 sampai 44 tahun. Disabilitas yang disebabkan oleh depresi ini diperkirakan akan terus meningkat di negara maju ataupun sedang berkembang. Pada tahun 2004 depresi menempati urutan ke-3 penyebab disabilitas akibat penyakit secara keseluruhan, tahun 2020 diperkirakan menempati urutan ke-2 setelah penyakit jantung iskemik, dan akan menjadi penyebab utama pada tahun 2030.<sup>5,15</sup>

**Tabel 2 Perbandingan Usia, Jenis Kelamin, Nilai HDRS, dan Nilai FMD antara Kelompok Kasus dan Kontrol**

Variabel	Kelompok		p
	Kasus n=15	Kontrol n=15	
<b>Usia</b>			
Mean±SD	22,33±1,87	22,6±1,06	<b>0,636</b>
<b>Jenis kelamin</b>			
Laki-laki	9	9	<b>0,645</b>
Perempuan	6	6	
<b>HDRS</b>			
Median	22	7	<b>0,001</b>
Range (min.–maks.)	19–24	6–7	
<b>Nilai FMD</b>			
Abnormal	11	4	<b>0,011</b>
Normal	4	11	

Telah banyak dilakukan penelitian hubungan depresi dengan penyakit jantung koroner, tetapi belum ditemukan suatu mekanisme pasti yang menunjukkan patogenesis hubungan tersebut. Keadaan tersebut disebabkan oleh banyak faktor yang memengaruhi depresi, penyakit jantung koroner, serta hubungan antara depresi dan penyakit jantung koroner. Perilaku dan kondisi kejiwaan, gangguan pada platelet, faktor genetik, reaksi inflamasi, lapisan endotel, aktivitas saraf simpatis maupun gangguan keseimbangan pada *hypothalamic-pituitary-adrenal axis* atau aksis HPA merupakan faktor-faktor yang dipercaya memengaruhi depresi, juga penyakit jantung koroner dan mekanisme yang menghubungkan keduanya.<sup>16</sup>

Berbagai penelitian menunjukkan disfungsi sel endotel merupakan salah satu mekanisme yang menghubungkan depresi dengan penyakit jantung iskemik, meskipun mekanisme yang pasti belum dapat diketahui. Endotel pembuluh darah sangat berperan dalam regulasi tonus pembuluh darah atau *vascular tone* dan dalam upaya mempertahankan keadaan homeostasis. Endotel mempunyai berbagai fungsi untuk dapat menghambat aterosklerosis, di antaranya merangsang vasodilatasi, berefek anti-inflamasi, antioksidan, menghambat adhesi dan migrasi leukosit, juga menghambat adhesi dan agregasi platelet, menghambat proliferasi serta migrasi sel otot polos, disertai juga efek antikoagulan dan efek fibrinolitik.<sup>17-19</sup> Berbagai hipotesis telah diajukan mengenai hubungan antara gangguan depresi dan kejadian disfungsi endotel, salah satunya hipotesis mengenai disregulasi fungsi serotonergik dari trombosit yang dipengaruhi oleh kadar serotonin darah. Serotonin dikenal sebagai suatu neurotransmitter yang mempunyai peranan dalam regulasi *mood*, juga berpengaruh secara langsung pada fisiologi sel endotel dan sel otot polos dari pembuluh darah. Gangguan keseimbangan serotonin darah diperkirakan memengaruhi gangguan pada fungsi pembuluh darah yang diawali dengan disfungsi endotel.<sup>11</sup> Kondisi ini dapat mencetuskan aterosklerosis yang merupakan tahap awal penyakit jantung koroner dengan mortalitas yang tinggi.

Disfungsi sel endotel antara lain ditandai dengan ketersediaan biologik (*bioavailability*) vasodilator yang berkurang terutama *nitric oxide* (NO).<sup>20</sup> Disfungsi endotel juga meningkatkan fungsi proinflamasi, proliferasi, dan prokoagulasi yang merangsang atherogenesis.<sup>21</sup>

Salah satu metode pemeriksaan fungsi endotel dilaksanakan dengan FMD, suatu ultrasonografi resolusi tinggi yang mampu menggambarkan fungsi vasodilatasi yang endotel-dependen.<sup>12-14</sup>

Menurut peneliti yang lain, apabila terdapat peningkatan aliran darah yang melalui pembuluh darah akan diikuti pula dengan proses dilatasi pembuluh darah tersebut. Pada keadaan aliran darah meningkat, *shear stress* dalam rongga arteri brakialis akan meningkat dan merangsang sel endotel melepaskan NO 'suatu vasodilator'. Respons tersebut menggambarkan fungsi sel-sel endotel, sedangkan FMD menggambarkan perubahan absolut atau relatif diameter arteri brakialis dibanding dengan pengukuran awal.<sup>13,22</sup> Pemeriksaan FMD yang noninvasif diharapkan dapat menjadi alternatif pemeriksaan disfungsi endotel yang praktis, khususnya terhadap pasien gangguan depresi mayor.

Pada penelitian ini didapatkan perbedaan yang bermakna hasil pemeriksaan FMD pada pasien gangguan depresi mayor yang berat dan sangat berat dibanding dengan kontrol sehat. Keadaan tersebut sesuai dengan hasil penelitian terdahulu terdapat hubungan yang independen antara depresi dan gangguan fungsi endotel.<sup>23</sup>

Diharapkan melalui pemeriksaan FMD itu dapat diketahui secara dini gangguan fungsi endotel pada gangguan depresi mayor, dengan demikian dapat dilakukan penatalaksanaan/pencegahan dan tidak menyebabkan gangguan pembuluh darah yang meningkatkan risiko aterosklerosis dan gangguan kardiovaskular.

## Simpulan

Penderita yang menunjukkan gangguan depresi mayor terutama yang berat dan sangat berat terdapat gangguan fungsi sel endotel yang lebih nyata dibanding dengan orang normal. FMD dapat digunakan sebagai alternatif pemeriksaan fungsi endotel yang noninvasif sebagai deteksi dini proses awal gangguan fungsi pembuluh darah.

## Daftar Pustaka

1. First MB, Tasman A. DSM-IV-TRTM mental disorders diagnosis, etiology and treatment. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
2. Akiskal HS. Mood disorders: historical introduction and conceptual overview. Dalam: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, penyunting.

- Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Edisi ke-9. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. hlm. 1629–44.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Edisi ke-5. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
  4. Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan. Pharmaceutical care untuk penderita gangguan depresif. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2007.
  5. WHO, Regional Office for South-East Asia. Conquering depression: you can get out of the blues. New Delhi: SEARO Publications; 2001.
  6. Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, dkk. No health without mental health. *Lancet*. 2007;370(9590):859–77.
  7. Yach D, Hawkes C, Gould C L, Hofman KJ. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA*. 2004;291(21):2616–22.
  8. Hamer M, Molloy GJ, Stamatakis E. Psychological distress as a risk factor for cardiovascular events: pathophysiological and behavioral mechanisms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2156–62.
  9. von Känel R. Psychological distress and cardiovascular risk: what are the links? *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2163–5.
  10. Pozuelo L, Tesar G, Zhang J, Penn M, Franco K, Jiang W. Depression and heart disease: what do we know and where are we headed? *Cleve Clin J Med*. 2009;76(1):59–67.
  11. Park KE, Pepine CJ. Pathophysiologic mechanism linking impaired cardiovascular health and neurologic dysfunction: the year in review. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(Suppl 3):S40–5.
  12. Pober JS, Min W, Bradley JR. Mechanism of endothelial dysfunction, injury, and death. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:71–95.
  13. Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, Vrints CJ. Flow-mediated vasodilation: a diagnostic instrument, or an experimental tool? *Chest*. 2005;127(6):2254–632.
  14. Rylisškytė L, Ghiadoni L, Plantinga Y, Janavičienė S, Petrulionienė Ž, Laucevičius A. Flow-mediated dilatation of the brachial artery in low cardiovascular risk subjects. *Semin Cardiol*. 2003;9(4):11–5.
  15. World Health Organization. The global burden of disease 2004 update. Geneva: WHO Press; 2008.
  16. Monteleone P. The association between depression and heart disease: the role of biological mechanism. Dalam: Glassman A, Maj MM, Sartorius N, penyunting. Depression and heart disease. Chichester: John Wiley & Sons; 2011. hlm. 39–56.
  17. Mitchell RN, Schoen FJ. Blood vessels. Dalam: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, penyunting. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Edisi ke-8. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. hlm. 516–7.
  18. Kern MJ. Coronary blood flow and myocardial ischemia. Dalam: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, penyunting. Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Edisi ke-7. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. hlm. 1103–28.
  19. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, dkk. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 2000;102(20):2473–8.
  20. Lerman A, Burnett JC Jr, Higano ST, McKinley LJ, Holmes DR Jr. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation*. 1998;97(21):2123–8.
  21. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(2):168–75.
  22. Bianchini E, Fata F, Gemignani V, Giannoni M, Demi M. The assessment of flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery. *Comput Cardiol*. 2006;33:509–12.
  23. Pizzi C, Manzoli L, Mancini S, Costa GM. Analysis of potential predictors of depression among coronary heart disease risk factors including heart rate variability, markers of inflammation, and endothelial function. *Eur Heart J*. 2008;29(9):1110–7.

## ARTIKEL PENELITIAN

---

### Efek Konsumsi Air Kelapa (*Cocos nucifera*) terhadap Ketahanan Berolahraga Selama Latihan Lari pada Laki-laki Dewasa Bukan Atlet

Fen Tih, Harijadi Pramono, Stella Tinia Hasianna, Ersalina Tresnawati Naryanto, Albertus Gani Haryono, Oliver Rachman

Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha Bandung

#### Abstrak

Ketahanan berolahraga menunjang latihan fisik yang optimal untuk meningkatkan derajat kesehatan dan kebugaran jasmani. Penurunan kapasitas ketahanan olahraga disebabkan oleh dehidrasi dan penurunan karbohidrat dalam otot selama melakukan latihan. Air kelapa berpotensi sebagai minuman olahraga karena memiliki derajat keasaman yang rendah, gula seimbang, kandungan mineral, dan bersifat isotonis. Penelitian ini bertujuan mengetahui efek konsumsi air kelapa terhadap ketahanan dan kebugaran berolahraga diukur dari jarak tempuh dan  $VO_2max$  selama latihan lari. Penelitian dilakukan di Lapangan FPOK UPI Bandung periode Juli 2015–Februari 2016. Bahan penelitian yang digunakan adalah air kelapa dalam kemasan. Air mineral, air gula 5%, dan minuman olahraga isotonik yang digunakan sebagai pembanding. Subjek penelitian adalah 120 orang laki-laki, berusia 18–23 tahun yang dibagi menjadi 4 kelompok untuk tiap-tiap bahan uji. Setelah pemanasan, subjek berlari secepatnya selama 30 menit. Bahan uji diberikan sebelum dan setiap 10 menit selama lari. Jarak yang ditempuh dicatat dalam satuan meter. Analisis dengan *one-way* ANOVA yang dilanjutkan dengan uji *least significant difference* (LSD) dengan  $\alpha < 0,05$ . Jarak tempuh terpanjang rata-rata dan  $VO_2max$  tertinggi didapatkan pada kelompok perlakuan air kelapa, diikuti kelompok air gula 5%, minuman olahraga isotonik, dan air mineral ( $p < 0,01$ ). Simpulan, konsumsi air kelapa sebelum dan selama latihan olahraga lari dapat meningkatkan ketahanan olahraga pada laki-laki dewasa bukan atlet.

**Kata kunci:** Air kelapa, ketahanan olahraga, latihan lari

### The Effects of Coconut Water (*Cocos nucifera*) Consumption towards Endurance During Running Exercise on Non-Athlete Adult Male

#### Abstract

The endurance in exercising supports optimal physical training to improve physical health and fitness. Two major factors in decreasing sport endurance are dehydration and loss of carbohydrates in muscle during exercise. Coconut water is a potential sports drink because it has low acidity, sugars, minerals content and is isotonic. This research aims to know the effects of coconut water consumption towards endurance and fitness measured from  $VO_2max$  and mileage during running exercise. The study was conducted in FPOK UPI Bandung during July 2015 to February 2016. Research material used was coconut water, mineral water, 5% sugar water, and isotonic sports drink. The subjects were 120 men, aged 18–23 years old, divided into 4 groups for each of the test material. After warming up, the subjects ran quickly for 30 minutes. Test materials were given before and every 10 minutes during the run. Distance traveled was recorded in units of meters. Data was analyzed using *one-way* ANOVA test followed by the *least significant difference* (LSD) test with  $\alpha < 0.05$ . The longest distance and highest  $VO_2max$  were obtained by the group treated with coconut water, followed by 5% sugar water, isotonic sports drinks, and mineral waters ( $p < 0.01$ ). In conclusion, coconut water consumption before and during exercise can improve sports endurance on non-athlete adult male.

**Key words:** Coconut water, running exercise, sport endurance

---

**Korespondensi:** Fen Tih, dr., M.Kes. Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha. Jl. Prof. drg. Suria Sumantri, MPH No. 65, Bandung 40164 Indonesia. *E-mail:* fentihfk@gmail.com

## Pendahuluan

Kesehatan merupakan kondisi baik fisik, mental, spiritual maupun sosial yang memungkinkan setiap orang dapat hidup produktif secara sosial dan juga ekonomis. Kesehatan fisik ditandai dengan kebugaran jasmani, yaitu kemampuan tubuh seseorang untuk melakukan pekerjaan sehari-hari tanpa menyebabkan kelelahan yang berarti. Kebugaran jasmani yang baik dapat dicapai dengan meningkatkan aktivitas fisik dan melakukan latihan fisik atau olahraga terprogram secara baik, benar, teratur, dan terukur. Latihan fisik menurunkan risiko penyakit degeneratif, meningkatkan kapasitas jantung, mencegah tekanan darah tinggi, memperbaiki profil lipid darah, mencegah osteoporosis, memperbaiki fleksibilitas otot dan sendi, serta meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Selain manfaat fisik, latihan fisik juga memiliki manfaat psikologis karena dapat membantu mengendalikan stres, dan mengurangi kecemasan serta depresi.<sup>1</sup>

Latihan fisik yang baik, benar, teratur, dan teratur dapat memberikan hasil optimal untuk meningkatkan derajat kesehatan dan kebugaran jasmani. Latihan fisik itu sebaiknya dilakukan secara teratur 3 sampai 5 kali dalam seminggu, dimulai dari pemanasan dengan peregangan 10–15 menit, dilanjutkan dengan latihan 20–60 menit, dan diakhiri pendinginan dengan peregangan selama 5 sampai 10 menit. Seseorang dapat melakukan latihan fisik yang optimal bila memiliki kapasitas ketahanan berolahraga yang baik. Penurunan kapasitas ketahanan olahraga seseorang terutama disebabkan oleh dehidrasi dan penurunan karbohidrat dalam otot selama melakukan latihan.<sup>1,2</sup>

Asupan minuman yang memiliki elektrolit disertai dengan karbohidrat yang telah memadai akan mempertahankan homeostasis, mencegah masalah kesehatan, dan juga mengoptimalkan performa. Untuk mencegah kekurangan cairan dianjurkan minum air sebelum, selama, dan setelah olahraga. Asupan cairan yang adekuat melalui air minum sangat penting agar performa optimal.<sup>2,3</sup>

Pada umumnya orang akan minum air biasa selama berolahraga, tetapi akan menyebabkan hiponatremia karena jumlah air dan natrium menjadi tidak seimbang. Minuman olahraga yang mengandung karbohidrat-elektrolit lebih dianjurkan dan umumnya sebagai pilihan para atlet. Sebagian orang lebih menyukai alternatif

alami karena minuman olahraga mengandung fruktosa, maltodekstrin, pemanis, juga esens buatan disertai elektrolit tambahan yang dapat mengganggu kontraksi otot. Fruktosa tinggi dapat menimbulkan gangguan gastrointestinal dan mengakibatkan diare osmotik. Alternatif minuman untuk olahraga alami yang paling tepat adalah air kelapa yang kaya akan kandungan kalium, natrium, klorida, dan karbohidrat.<sup>3,4</sup>

Air kelapa merupakan salah satu hasil alam yang paling bermanfaat. Air kelapa merupakan cairan jernih dalam kelapa muda yang memiliki nilai nutrisi dan manfaat terapeutik yang tinggi. Air kelapa dapat digunakan sebagai alternatif rehidrasi secara oral, bahkan di daerah terpencil yang dapat dipergunakan untuk rehidrasi secara intravena. Air kelapa mengandung elektrolit yang tinggi dan bersifat isotonis. Kandungan natrium dan kalium dapat mengembalikan elektrolit yang hilang melalui keringat dan urine. Air kelapa berasa sedikit manis sehingga dapat mengurangi mual, kembung, dan rasa tidak nyaman di perut sehingga mudah diminum dalam jumlah lebih banyak dibanding dengan minuman olahraga atau air minum biasa. Keasaman yang rendah, gula seimbang, kandungan mineral, dan sifat isotonis menjadikan air kelapa itu potensial dikonsumsi sebagai minuman olahraga.<sup>5,6</sup>

Penelitian ini mempunyai tujuan menilai efek konsumsi air kelapa terhadap kebugaran serta ketahanan berolahraga diukur dari jarak tempuh dan  $VO_2max$  selama latihan lari pada laki-laki dewasa bukan atlet.

## Metode

Penelitian ini merupakan eksperimental kuasi yang bersifat komparatif. Penelitian dilakukan di Lapangan Fakultas Pendidikan Olahraga dan Kesehatan Universitas Pendidikan Indonesia (FPOK UPI) selama Juli 2015 sampai Februari 2016. Bahan penelitian yang digunakan adalah air kelapa dalam kemasan. Sebagai pembanding dipergunakan air mineral, air gula 5%, dan juga minuman olahraga isotonik. Air gula 5% dibuat dengan melarutkan 5 gram gula putih dalam 100 mL air. Minuman olahraga isotonik yang digunakan mengandung gula 6,7%; natrium 49 mg%; kalium 20 mg%; dan elektrolit.

Subjek penelitian ini adalah 120 orang laki-laki bukan atlet; berusia 18–23 tahun; BMI 18–22,9; dan rutin berolahraga minimal 1 kali per minggu. Subjek dibagi menjadi 4 kelompok

untuk tiap-tiap bahan uji. Saat penelitian, subjek dalam kondisi sehat dan telah menandatangani persetujuan ikut dalam penelitian (*informed consent*). Subjek dieksklusi bilamana melakukan aktivitas berlebihan yang akan melelahkan otot, mengonsumsi minuman penambah bagi stamina 24 jam sebelum penelitian, dan juga memiliki riwayat penyakit asma, jantung, hipertensi, diabetes melitus, atau pun merokok. Sebelum penelitian ini dilaksanakan, subjek beraktivitas seperti biasa dan tidak melakukan kegiatan yang dapat menyebabkan kelelahan otot, serta tidak mengonsumsi kopi, coklat, alkohol, dan minuman penambah stamina.

Latihan lari dilaksanakan di lintasan lari sepanjang 400 meter. Sebelum latihan, subjek melakukan pemanasan (*stretching*) selama 10 menit. Bahan uji diberikan sebanyak 300 mL, kemudian subjek penelitian ini diminta berlari secepatnya selama 30 menit. Selama berlari, setiap 10 menit bahan uji diberikan lagi sebanyak 300 mL. Jarak yang ditempuh dalam 30 menit lalu dicatat dalam satuan meter. Perhitungan  $VO_2max$  dengan mempergunakan rumus yang disarankan oleh Frank Horwill,<sup>7</sup> yaitu  $VO_2max = \{[(\text{jarak yang ditempuh}/15) - 133] \times 0,172\} + 33,3$ .

Jarak tempuh lari rata-rata dalam 30 menit untuk dapat mengukur ketahanan dan  $VO_2max$  subjek penelitian dilakukan pada ke-4 kelompok. Bahan uji dianalisis dengan *one-way* ANOVA yang dilanjutkan dengan uji *least significant difference* (LSD) dengan  $\alpha < 0,05$ .

## Hasil

Hasil pengukuran jarak tempuh lari selama 30 menit dan  $VO_2max$  subjek penelitian setelah diberi perlakuan air kelapa, air mineral, air gula 5%, dan minuman olahraga isotonik ditampilkan pada Tabel 1.

Jarak tempuh rata-rata yang paling panjang didapatkan pada kelompok dengan perlakuan air kelapa, diikuti dengan kelompok air gula 5% dan minuman olahraga isotonik, sedangkan yang terendah pada pemberian air mineral. Uji *one-way* ANOVA menunjukkan perbedaan yang

sangat signifikan jarak tempuh lari rata-rata keempat kelompok perlakuan ( $p < 0,01$ ). Hasil analisis dengan LSD menunjukkan perbedaan sangat bermakna antara jarak tempuh lari rata-rata kelompok perlakuan air kelapa dengan ketiga kelompok perlakuan lainnya. Konsumsi minuman olahraga isotonik tidak menghasilkan jarak tempuh yang berbeda berdasarkan statistik dengan konsumsi air gula 5% ( $p > 0,05$ ).

Seperti jarak tempuh lari,  $VO_2max$  rata-rata tertinggi didapatkan pada kelompok perlakuan air kelapa, diikuti dengan kelompok air gula 5%, minuman olahraga isotonik, dan air mineral. Uji *one-way* ANOVA menunjukkan perbedaan yang sangat signifikan antara  $VO_2max$  rata-rata keempat kelompok perlakuan ( $p < 0,01$ ). Hasil analisis dengan LSD menunjukkan perbedaan yang sangat bermakna antara  $VO_2max$  rata-rata kelompok perlakuan air kelapa dan ketiga kelompok perlakuan lainnya.  $VO_2max$  rata-rata kelompok perlakuan minuman olahraga isotonik tidak berbeda secara statistik dengan kelompok perlakuan air gula 5% dan air mineral ( $p > 0,05$ ).

## Pembahasan

Hasil dari penelitian ini memperlihatkan bahwa konsumsi air kelapa untuk persiapan sebelum dan rehidrasi selama latihan olahraga dapat meningkatkan ketahanan (*endurance*) dengan jarak tempuh lari yang lebih panjang dibanding dengan konsumsi air mineral, air gula 5%, atau minuman olahraga yang isotonik. Konsumsi air kelapa juga meningkatkan kebugaran jasmani yang ditandai tingkat  $VO_2max$  yang lebih tinggi dibanding dengan kelompok lain.

Penelitian oleh Aragon-Vargas dan Madriz-Davila<sup>8</sup> melibatkan 19 orang subjek penelitian yang melaksanakan olahraga di luar ruangan selama 20 menit sampai berat badan berkurang sebanyak 2%, kemudian direhidrasi sebanyak 125% kehilangan berat badan dengan air minum biasa, minuman olahraga, atau air kelapa. Hasil penelitian menunjukkan bahwa air kelapa dan minuman olahraga lebih efektif daripada air untuk mengembalikan volume cairan tubuh.

**Tabel 1 Jarak Tempuh dan  $VO_2max$  Rata-rata pada Empat Perlakuan**

	Air Kelapa	Minuman Olahraga Isotonik	Air Gula 5%	Air Mineral
Jarak tempuh (m)	5.807,33	5.347,73	5.529,83	4.913,00
$VO_2max$	43,59	38,75	40,64	37,39

Penelitian oleh Saat dkk.<sup>9</sup> membandingkan air yang biasa, minuman yang mengandung karbohidrat-elektrolit, dan air kelapa untuk rehidrasi setelah latihan sampai 60%  $VO_2max$  di suhu ruang 31,1°C selama 90 menit sampai berat badannya berkurang 2,5–3%. Rehidrasi diberikan 120% dari kehilangan berat badan. Parameter yang diukur adalah hemoglobin, hematokrit, osmolalitas serta elektrolit serum, urine, dan juga berat badan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rehidrasi menggunakan air biasa ternyata menyebabkan dilusi darah disebabkan oleh karena penurunan osmolalitas darah dan urine, sedangkan rehidrasi dengan minuman mengandung karbohidrat-elektrolit menjaga osmolalitas.

Penelitian lain dengan latihan hingga 65%  $VO_2max$  selama 90 menit pada suhu ruangan 32°C sampai berat badannya berkurang 3%, mempergunakan air biasa, minuman olahraga, dan juga air kelapa untuk rehidrasi hingga 120% kehilangan berat badan. Rehidrasi dengan air biasa menurunkan osmolalitas serum dan urine, serta kadar glukosa darah, sedangkan air kelapa sama efektif dengan minuman olahraga dalam proses rehidrasi.<sup>10</sup>

Pemberian air kelapa sebelum dan juga selama latihan dilakukan oleh Laitano dkk.<sup>11</sup> Subjek penelitian diberi air biasa, minuman beresens jeruk, atau air kelapa 1 jam sebelum latihan bersepeda sampai terjadi kelelahan. Pemberian minuman sebanyak 10 mL/kgBB dilanjutkan selama latihan setiap 10 menit. Hasilnya menunjukkan pemberian air kelapa menurunkan volume urine dan meningkatkan kapasitas olahraga dibanding dengan air biasa dan minuman berperisa jeruk.

Metode penelitian lain dilakukan oleh Kalman dkk.<sup>4</sup> Penelitian ini membandingkan air mineral, air kelapa, konsentrat air kelapa, dan minuman karbohidrat-elektrolit untuk rehidrasi setelah latihan dengan *treadmill* untuk waktu 30 menit. Setelah rehidrasi, latihan itu dilanjutkan hingga subjek kelelahan. Parameter yang diteliti adalah berat badan, osmolalitas plasma, dan berat jenis urine. Hasil yang diperoleh menunjukkan air kelapa dan konsentrat air kelapa sama efektif dengan minuman karbohidrat-elektrolit.

Pada penelitian ini minuman untuk olahraga isotonik tidak meningkatkan jarak tempuh lari dan tingkat  $VO_2max$  secara signifikan pada subjek dibanding dengan pemberian air gula 5%, kemungkinan disebabkan oleh kadar gula dalam

minuman olahraga isotonik yang mencapai 6,7% mengganggu kecepatan pengosongan lambung.

Dehidrasi dan cadangan karbohidrat yang berkurang adalah dua faktor utama penyebab penurunan performa tubuh saat berolahraga. Individu yang memulai latihan dengan level hidrasi tubuh yang baik akan dapat mempunyai performa daya tahan (*endurance*), kecepatan respons atau reaksi, dan performa berolahraga yang lebih prima. Kelelahan dapat terjadi karena cadangan energi yang berasal dari ATP menipis, yaitu kreatin fosfat, glikogen atau glukosa, dan akumulasi laktat pada otot. Ketidakseimbangan homeostasis misalnya pada gangguan volume dan osmolalitas plasma, penurunan pH darah dan kadar elektrolit cairan tubuh, serta kapasitas kerja sistem neuromuskular yang berkurang juga dapat mempercepat kelelahan.<sup>2</sup>

Cairan yang keluar dari keringat selama berolahraga dapat lebih dari satu liter per jam sehingga bila tidak diberikan rehidrasi, seseorang dapat mengalami dehidrasi, terutama bila suhu lingkungannya panas. Dehidrasi dan penurunan volume cairan ekstraseluler akan menurunkan volume darah sementara itu otot yang sedang bekerja memerlukan suplai darah yang banyak untuk mampu mencukupi kebutuhan oksigen. Aliran darah ke kulit untuk pelepasan panas juga meningkat selama olahraga. Ekskresi keringat akan menurunkan volume cairan ekstraseluler yang mengakibatkan peningkatan sementara kadar ion natrium. Keadaan ini merangsang osmoreseptor sehingga terjadi sekresi hormon antidiuretik yang menimbulkan rasa haus dan mengurangi diuresis. Rehidrasi akan mengoreksi keadaan ini. Rehidrasi akan mengoreksi keadaan hipovolemia sehingga respons hemodinamiknya lebih baik serta menurunkan aktivitas sistem simpatis yang terjadi saat dehidrasi.<sup>6</sup>

Selama berolahraga, seseorang memerlukan asupan air dengan kandungan karbohidrat dan elektrolit untuk mempertahankan keseimbangan cairan tubuh. Asupan cairan direkomendasikan sebelum, selama, dan setelah latihan terutama bila olahraga dilakukan di tempat yang panas dan lembap disebabkan oleh kehilangan cairan tubuh akan lebih banyak. Minuman yang mengandung karbohidrat-elektrolit meningkatkan performa bila dikonsumsi sebelum dan selama olahraga. Karbohidrat itu meningkatkan performa dengan mengganti cadangan karbohidrat dalam tubuh dan merupakan bahan bakar yang utama selama latihan ketahanan berolahraga. Minuman yang

dianjurkan adalah yang mengandung elektrolit dan karbohidrat 2,5–6,9%.<sup>2-4,6,12</sup>

Buah kelapa berbentuk eliptik dan memiliki 3 lapisan. Bagian paling luar disebut perikarp, sedangkan lapisan kedua yang bersifat fibrosa disebut mesokarp. Lapisan keras paling dalam yang disebut endokarp dan menutupi daging buah kelapa (endosperm). Rongga di dalam endosperm ini mengandung air kelapa. Bagian endosperm membentuk gel ketika buah kelapa berusia 5–6 bulan, semakin keras dan berwarna putih pada saat kelapa bertambah matang/tua, dan tengahnya berisi air kelapa. Kelapa muda sekitar 6–9 bulan mengandung 750 mL air kelapa. Kandungan mineral dan gula dalam air kelapa menyebabkan air kelapa bersifat isotonis secara alami sehingga ideal untuk rehidrasi dan menyegarkan setelah latihan fisik.<sup>6</sup>

Air kelapa mengandung senyawa fitohormon sitokinin, kinetin, transzeatin yang memiliki efek *anti-aging*, antikanker, dan antitrombotik. Kandungan vitamin dan ion anorganik bekerja sebagai antioksidan untuk netralisasi produksi ROS pada saat terjadi hipermetabolisme seperti pada saat berolahraga. Ion anorganik bertindak sebagai donor elektron atau sebagai bagian dari metaloenzim, contohnya selenium merupakan bagian dari glutathion peroksidase serta Zn dan Cu adalah bagian dari *superoxide dismutase* (SOD).<sup>3-6</sup>

Ion dalam air kelapa dapat menggantikan elektrolit tubuh yang diekskresikan melewati keringat, seperti natrium, kalium, magnesium, dan kalsium sehingga dapat digunakan sebagai minuman untuk rehidrasi. Konsentrasi elektrolit dalam air kelapa menimbulkan tekanan osmotik yang mirip dengan cairan tubuh, tetapi tidak

memengaruhi hemostasis (koagulasi plasma). Air kelapa sangat kompatibel untuk tubuh, dapat mengganti elektrolit, menurunkan suhu tubuh, dan membantu performa olahraga. Kandungan air kelapa dijelaskan pada Tabel 2.<sup>5-6</sup>

Fraksi utama yang terlarut dalam air kelapa adalah gula, yaitu sukrosa, sorbitol, glukosa, fruktosa, galaktosa, xilosa, dan juga manosa. Gula merupakan sumber energi untuk kontraksinya otot. Vitamin yang dikandung adalah B1, B2, B3, B5, B6, B7, dan B9. Vitamin-vitamin ini berperan penting dalam metabolisme energi seluler. Kalium merupakan kation intrasel yang paling penting dan berperan mengatur denyut jantung dan fungsi otot. Asupan K<sup>+</sup> diperlukan untuk mengganti K<sup>+</sup> yang hilang dari urine dan keringat karena kontrol metabolisme ion K<sup>+</sup> tidak memiliki mekanisme konversi metabolik seperti pada ion Na<sup>+</sup>.<sup>2,6</sup>

Natrium merupakan kation di ekstraseluler utama yang akan menurun selama berolahraga disebabkan banyak diekskresi melalui keringat dan urine. Magnesium akan mempertahankan potensi elektrik dalam sel otot dan mencegah kelebihan kalsium, sedangkan fosfor dan kalsium dibutuhkan dalam proses kontraksi otot. Ferum berperan dalam transpor oksigen ke seluruh tubuh dan metabolisme energi. Kuprum penting pada respirasi sel dan sintesis neurotransmitter. Ion klorida dan HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> dapat mempertahankan pH darah. Air kelapa juga mengandung banyak asam amino sebagai sumber energi selama latihan.<sup>6</sup>

## Simpulan

Konsumsi air kelapa sebelum dan selama latihan

**Tabel 2 Kandungan Air Kelapa**

Kandungan	g/100 g	Ion	mg/100 g	Asam Amino	
Air	94,180	Ca	27,35	Alanin	Lisin
Protein	0,120	Fe	0,02	Arginin	Metionin
Lipid	0,073	Mg	6,40	Aspartat	Fenilalanin
Gula	5,230	P	4,66	Glutamat	Prolin
pH	4,700	K	203,70	Glisin	Serin
		Na	1,75	Histidin	Treonin
		Zn	0,07	Isoleusin	Valin
		Cu	0,01	Leusin	
		Mn	0,12		

Sumber: Yong dkk.<sup>5</sup>

olahraga lari meningkatkan ketahanan olahraga pada laki-laki dewasa bukan atlet.

### Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada pimpinan dan mahasiswa dari Fakultas Pendidikan Olahraga dan Kesehatan Universitas Pendidikan Indonesia (FPOK UPI) yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini.

### Daftar Pustaka

1. Kemenkes RI. Pembinaan kesehatan olahraga di Indonesia. Jakarta: Info Datin, Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI; 2015.
2. Von Duvillard SP, Braun WA, Markofski M, Beneke R, Leithäuser R. Fluids and hydration in prolonged endurance performance. *Nutrition*. 2004;20(7–8):651–6.
3. Ronald H. Metoda rehidrasi USATF sebagai metode alternatif pemulihan cairan tubuh. Seminar Nasional 2: Revitalisasi Penjas Melalui Pembinaan Citra Paradigmatik, Esensi Filosofis serta Struktur Kelembagaan. Bandung, 21–22 Desember 2009 [diunduh 21 Mei 2016]. Tersedia dari: <http://tinyurl.com/ronald-seminar-upi>.
4. Kalman DS, Feldman S, Krieger DR, Bloomer RJ. Comparison of coconut water and carbohydrate-electrolyte sport drink on measures of hydration and physical performance in exercise-trained men. *J Int Soc Sports Nutr*. 2012;9:1.
5. Yong JW, Ge L, Ng YF, Tan SN. The chemical composition and biological properties of coconut (*Cocos nucifera* L.) water. *Molecules*. 2009;14(12):5144–64.
6. Reddy EP, Lakshmi TM. Coconut water-properties, uses, nutritional benefits in health and wealth and in health and disease: a review. *JCTMB*. 2014;2(2):6–18.
7. da Silva SC, Monteiro WD, Farinatti PTV. Exercise maximum capacity assessment: a review on the traditional protocols and the evolution to individualized models. *Rev Bras Med Esporte*. 2011;17(5):363–9.
8. Aragón-Vargas LF, Madriz-Dávila K. Incomplete warm-climate, post-exercise rehydration with water, coconut water or a sports drink. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(5):S238.
9. Saat M, Singh R, Sirisinghe RG, Nawawi M. Rehydration after exercise with fresh young coconut water, carbohydrate-electrolyte beverage and plain water. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*. 2002;21(2):93–104.
10. Ismail I, Singh R, Sirisinghe RG. Rehydration with sodium enriched coconut water after exercise-induced dehydration. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2007;38(4):769–85.
11. Laitano O, Trangmar SJ, Marins DM, Menezes ES, da Silva RG. Improved exercise capacity in the heat followed by coconut water consumption. *Motriz Rev Educ Fis*. 2014;20(1):107–11.
12. Bonetti DL, Hopkins WG. Effects of hypotonic and isotonic sports drinks on endurance performance and physiology. *Sport Sci*. 2010;14:63–70.

## ARTIKEL PENELITIAN

---

### **Asimetri Supply dan Demand dalam Pemenuhan serta Pemerataan Dokter di Puskesmas di Jawa Barat**

**Elsa Pudji Setiawati, Nita Arisanti, Insi Farisa Desy Arya,  
Lukman Hilfi, Sekar Ayu Paramita**

Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

#### **Abstrak**

Pada implementasi Jaminan Kesehatan Nasional (JKN), masyarakat yang membutuhkan pelayanan kesehatan harus ditangani di pelayanan kesehatan primer terlebih dahulu. Puskesmas merupakan bentuk pelayanan kesehatan primer yang dituntut memberikan pelayanan kesehatan berkualitas dan prima. Sumber daya manusia (SDM) adalah faktor penting dalam pencapaian kinerja. Manajemen SDM membahas ketersediaan SDM sesuai dengan kualifikasi, kompetensi, dan motivasi. Tujuan penelitian ini menganalisis kesenjangan antara kebutuhan dan ketersediaan dokter di pelayanan kesehatan primer. Penelitian menggunakan metode deskriptif untuk menjelaskan kesenjangan kebutuhan dokter ditinjau dari standar dokter dengan jumlah penduduk, ketersediaan dokter dan puskesmas terhadap jumlah penduduk, serta minat dokter bekerja di puskesmas pada era implementasi JKN. Penelitian dilakukan di Kota Bandung pada April–Mei 2015. Hasil kajian menyatakan terdapat kesenjangan antara kebutuhan dokter di puskesmas dan dokter yang berminat bekerja di puskesmas. Penyebab minat dokter yang bekerja di layanan primer rendah disebabkan oleh ketidakjelasan pengembangan profesionalisme; ketidakpuasan pembayaran sistem kapitasi; lingkungan kerja kurang menyenangkan; beban kerja yang tinggi; pendapatan berdasar atas jasa medis yang diterima rendah; dan proses pendidikan yang kurang membangun minat untuk bekerja di layanan primer. Simpulan, terdapat kesenjangan kebutuhan dokter di puskesmas dengan dokter yang berminat bekerja di puskesmas. Disarankan memperbanyak program pada masa pendidikan kedokteran yang dapat membangun minat bekerja di layanan primer.

**Kata kunci:** Dokter, pelayanan kesehatan primer, rekrutmen, *supply demand*

### **Asymetri of Supply and Demand for Distribution of Medical Doctor in Primary Health Care in West Java**

#### **Abstract**

The implementation of the National Health Insurance required people who need health services to be treated first in primary health care (PHC). PHC required quality health services and one of the important factor was human resources. Human resources management was needed to ensure the adequacy of human resources both in quantity and quality, the availability of appropriate qualification, competence and motivation to work in an organizational unit. The objective of this study was to analyze the gap between supply and demand of the doctors working in PHC. This study was a case report using descriptive methods, to explain the gap between supply and demand of the doctors in term of the standard for population, availability the doctors and PHC. The study was conducted in Bandung City during April–May 2015. The study found that there was a gap between the supply and demand of doctors who were interested to work in PHC. The reason of low interest doctors working in PHC among others were, uncertain professional development; dissatisfaction on capitation payment system; less convenient work environment; the high workload and too many government programs; low income based on medical services cost; and the process of education in medical school were delivered to make less interest to work in PHC. In conclusion, there is gap between supply and demand of doctor to work in PHC. The recommendation is encouraging interaction between the medical students with the primary care services to build the medical student's motivation.

**Key words:** Doctor, primary health care, recruitment, supply demand

---

**Korespondensi:** Nita Arisanti. Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran Bandung. E-mail: nita.arisanti@unpad.ac.id

## Pendahuluan

Pada tahun 2005, seluruh negara yang tergabung dalam Organisasi Kesehatan Dunia atau *World Health Organization* (WHO) sudah berkomitmen mengimplementasikan dan mencapai *Universal Health Coverage* (UC). Bentuk operasionalisasi UC adalah seluruh masyarakat dapat memiliki akses terhadap pelayanan kesehatan yang sesuai dengan kebutuhannya.<sup>1</sup> Sejak tanggal 1 Januari 2014 Indonesia mengimplementasikan Jaminan Kesehatan Semesta yang dilaksanakan secara bertahap yang diharapkan UC pada tahun 2019 sudah mampu mencakup seluruh masyarakat Indonesia sesuai dengan peta jalan menuju UC 2019.<sup>2</sup>

Pada *Declaration of Alma Ata*, September tahun 1978, Deklarasi VI menyatakan bahwa akses terhadap pelayanan kesehatan bagi seluruh masyarakat dapat dicapai melalui pelayanan kesehatan primer. Salah satu bentuk pelayanan kesehatan primer pada tatanan Sistem Kesehatan Nasional (SKN) adalah puskesmas. Puskesmas memiliki peranan penting dalam SKN khususnya pada upaya program kesehatan, tetapi untuk dapat menyukseskan JKN itu, puskesmas perlu ditata ulang baik untuk meningkatkan akses masyarakat, peningkatan keterjangkauan, dan peningkatan mutu pelayanan.<sup>3</sup>

Puskesmas itu merupakan fasilitas pelayanan kesehatan yang bertujuan melaksanakan upaya kesehatan baik perorangan maupun masyarakat yang lebih mengutamakan pelayanan promotif dan juga preventif.<sup>3</sup> Puskesmas yang merupakan organisasi layanan kesehatan harus memiliki kinerja yang tinggi karena puskesmas dituntut untuk memberikan pelayanan kesehatan yang berkualitas dan pelayanan prima pada pasien. Sumber daya manusia yang berada di puskesmas merupakan faktor yang paling penting dalam upaya pencapaian kinerja tersebut.<sup>4</sup> Salah satu sumber daya kesehatan yang merupakan ujung tombak pelayanan kesehatan di puskesmas adalah tenaga dokter. WHO menyatakan bahwa keberhasilan bagi pelayanan kesehatan di tingkat primer membutuhkan tenaga kesehatan yang memiliki kemampuan dan motivasi yang tinggi. Selain itu, untuk dapat memberikan pelayanan kesehatan yang bermutu baik ditinjau berdasar atas efikasi, efisiensi, aksesibilitas, dan kontinuitas sangat bergantung pada kinerja tenaga kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan. Reformasi pelayanan kesehatan primer dan permasalahan

sumber daya kesehatan tidak hanya terjadi di Indonesia. Kondisi ini juga terjadi di negara maju seperti Kanada dan Australia. Dalam dua dekade terakhir terjadi pergeseran sumber daya kesehatan di Australia dari berkecukupan menjadi kurang. Beberapa alasan dokter kurang ingin bekerja di layanan primer antara lain kondisi geografis dibandingkan dengan jumlah penduduk yang harus dijangkau. Luasnya daerah menyebabkan dokter tidak dapat menjangkau seluruh populasi dalam wilayah kerjanya.<sup>5</sup> Kendala geografis juga terjadi di Indonesia termasuk di Jawa Barat. Permasalahan lainnya adalah pendapatan dokter yang bekerja di layanan primer itu rendah serta persaingan antara institusi pelayanan kesehatan primer dan rumah sakit. Kedua permasalahan tersebut menyebabkan rekrutmen dan retensi dokter untuk bekerja di layanan primer rendah.

Manajemen terhadap sumber daya manusia atau SDM pada pelayanan kesehatan primer menjadi hal yang penting. Manajemen SDM membahas ketersediaan SDM yang sesuai dengan kualifikasi, kompetensi, dan juga motivasi bekerja sebagai tenaga kerja pada suatu unit organisasi.<sup>6</sup> Tujuan penelitian ini adalah melakukan analisis kesenjangan antara kebutuhan dan ketersediaan dokter yang bekerja di pelayanan kesehatan primer.

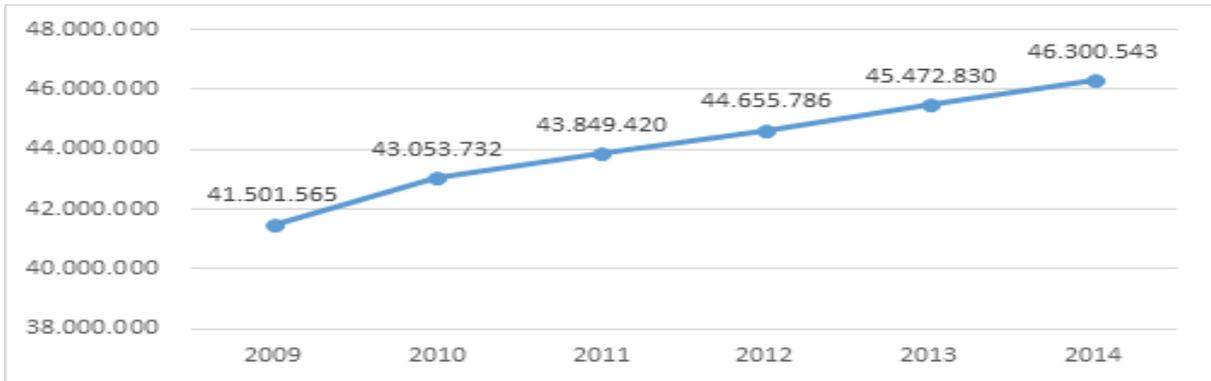
## Metode

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif untuk menjelaskan kesenjangan atas kebutuhan dokter ditinjau dari standar dokter terhadap jumlah penduduk, ketersediaan dokter dan juga puskesmas terhadap jumlah penduduk, serta minat dokter untuk bekerja di puskesmas pada era implementasi JKN.

Penelitian ini menggunakan data sekunder yang berasal dari Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2009 sampai 2013, data Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Barat tahun 2014, data sekunder dari proses rekrutmen dokter pegawai tidak tetap tahun 2014 dan 2015 di Kota Bandung, Provinsi Jawa Barat. Penelitian dilakukan selama April sampai dengan Mei 2015.

## Hasil

Jumlah penduduk di Jawa Barat sejak tahun 2009 sampai dengan 2014 terus meningkat. Data pada tahun 2012 menunjukkan Kabupaten Bogor merupakan Kabupaten dengan jumlah penduduk



**Gambar 1** Pertambahan Jumlah Penduduk Jawa Barat Tahun 2009–2014

terbanyak di Provinsi Jawa Barat, yaitu 5.122.473 jiwa dan Kabupaten Purwakarta itu merupakan Kabupaten dengan jumlah penduduknya paling sedikit 894.106 jiwa untuk kelompok kabupaten. Pada kelompok kota, Kota Bekasi itu memiliki penduduk yang terbanyak, yaitu 2.523.031 jiwa dan Kota Banjar memiliki jumlah penduduk yang paling sedikit sebanyak 180.481 penduduk. Gambaran jumlah penduduk di Jawa Barat sejak tahun 2009 sampai dengan tahun 2014 dapat dilihat pada Gambar 1.

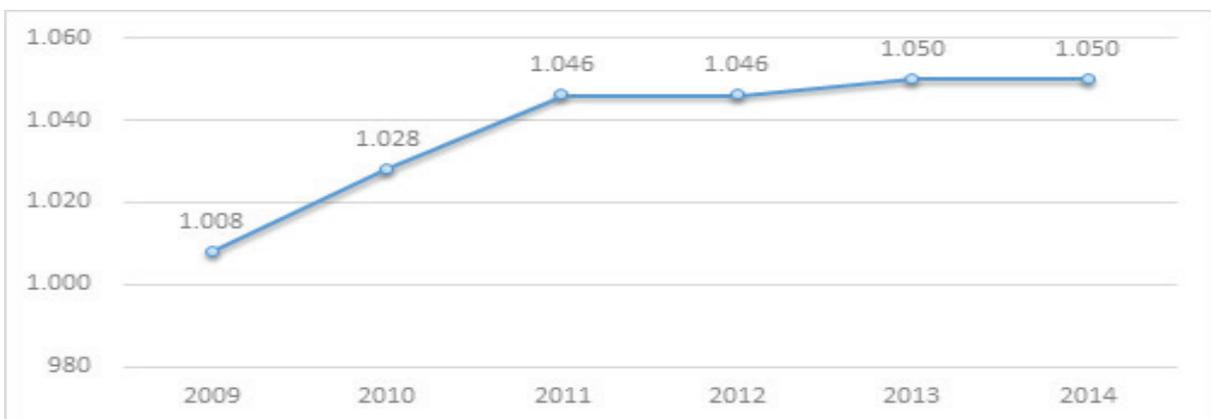
Pertambahan jumlah penduduk yang terjadi di Provinsi Jawa Barat mengharuskan sumber daya kesehatan, baik SDM maupun sarana prasarana pelayanan kesehatan bertambah. Berdasar atas data Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2009 sampai 2014, pertambahan jumlah puskesmas tidak sejalan dengan jumlah penduduk. Berdasar atas standar yang ditetapkan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, satu puskesmas melayani sekitar 30.000 penduduk. Puskesmas di Provinsi Jawa Barat tahun 2009 berjumlah 1.008, meningkat menjadi 1.050 pada tahun 2013. Pada

tahun 2014 tidak terdapat penambahan jumlah puskesmas dan jumlahnya tetap 1.050.

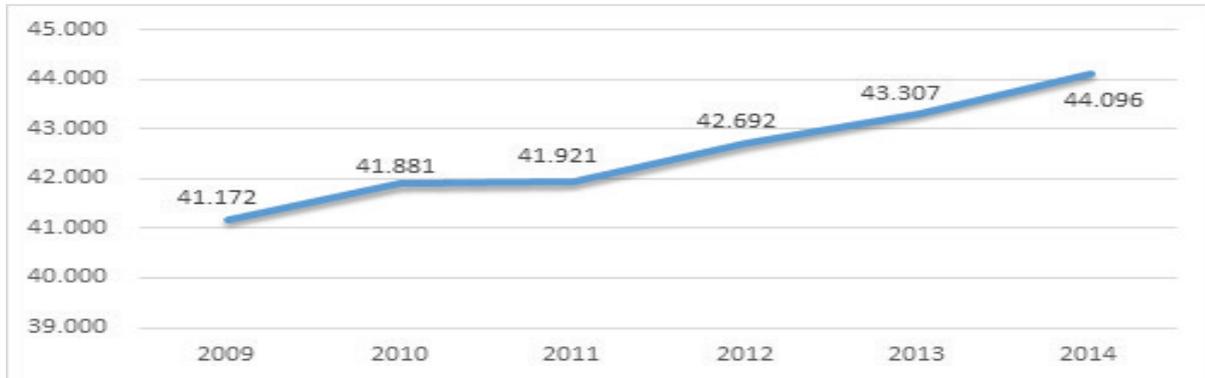
Penambahan puskesmas sejumlah 42 selama 5 (lima) tahun tidak sejalan dengan pertambahan jumlah penduduk rata-ratanya sehingga jumlah penduduk yang berada di dalam wilayah kerja puskesmas itu semakin lama menjadi semakin banyak. Gambaran jumlah penduduk rata-rata yang dilayani oleh setiap puskesmas di Provinsi Jawa Barat dapat dilihat pada Gambar 3.

Berdasar atas Gambar 3 tersebut dapat terlihat bahwa jumlah penduduk dalam wilayah kerja puskesmas sejak tahun 2009 itu sudah melebihi standar yang ditetapkan. Kecepatan pertumbuhan penduduk yang tidak sejalan dengan kecepatan pertumbuhan puskesmas mengakibatkan pada tahun 2014 jumlah penduduk yang dibina oleh puskesmas akan mendekati 1,5 kali standar yang ditetapkan.

Ketersediaan fasilitas pelayanan kesehatan, baik itu milik pemerintah maupun swasta pada implementasi JKN merupakan suatu keharusan. Puskesmas sebagai salah satu fasilitas kesehatan



**Gambar 2** Pertambahan Puskesmas di Jawa Barat Tahun 2009–2014



**Gambar 3 Jumlah Penduduk Rata-rata yang Ditangani oleh Satu Puskesmas pada Tahun 2009–2014**

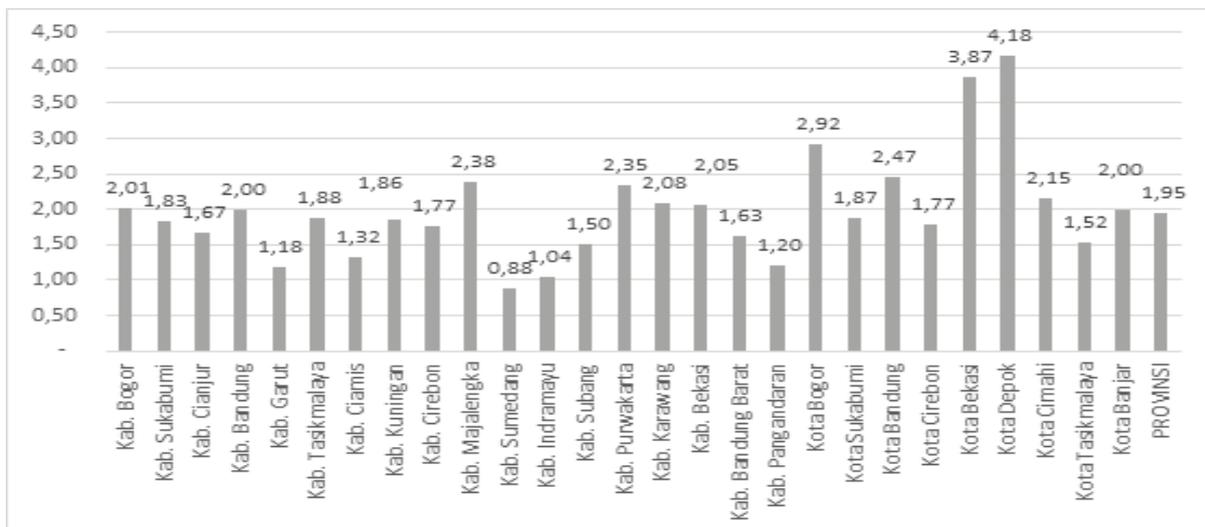
tingkat pertama adalah ujung tombak untuk pelayanan kesehatan primer tersebut. Keberadaan dokter di puskesmas sebagai tenaga kesehatan yang memberikan pelayanan pada masyarakat merupakan salah satu pilar keberhasilan JKN. *World Health Organization* (WHO) menetapkan rasio dokter terhadap 100.000 penduduk adalah sebanyak 40 atau satu orang dokter membina 2.500 penduduk. Berdasar atas data ketenagaan Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Barat pada tahun 2014, jumlah dokter rata-rata per puskesmas di Provinsi Jawa Barat adalah 1,95. Kabupaten/kota dengan jumlah dokter rata-rata di puskesmas yang terbanyak adalah Kota Depok sebesar 4,18 dan yang terendah Kabupaten Sumedang sebesar 0,88 seperti terlihat pada Gambar 4.

Bila jumlah dokter praktik umum di Provinsi Jawa Barat dibandingkan dengan jumlah 100.000

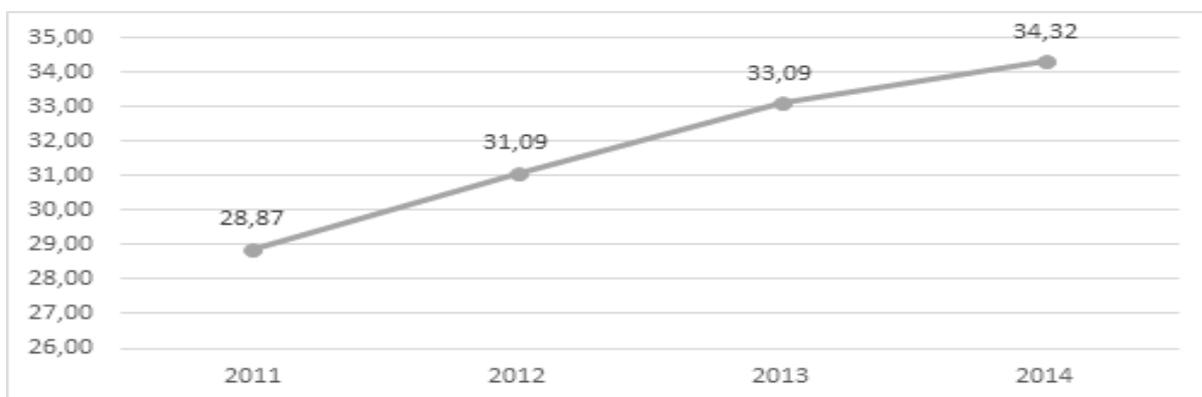
penduduk maka sejak tahun 2009–2014 terdapat peningkatan walaupun masih belum memenuhi standar WHO.

Kekurangan tenaga dokter itu terjadi secara kuantitas dan distribusi yang tidak merata. Salah satu sebab tenaga dokter di puskesmas kurang adalah minat lulusan fakultas kedokteran rendah untuk bekerja di layanan primer, khususnya puskesmas. Keadaan tersebut juga terlihat pada proses rekrutmen dokter PTT fungsional di Kota Bandung pada tahun 2014 dan tahun 2015.

Proses rekrutmen tersebut di atas didahului oleh perencanaan, penetapan kriteria dokter PTT, penetapan persyaratan administratif, dan juga standar kompetensi. Pada tahun 2014 setelah dilakukan perencanaan sumber daya manusia oleh dinas kesehatan dibutuhkan 147 dokter dan tahun 2015 dibutuhkan 135 dokter praktik



**Gambar 4 Jumlah Dokter Rata-rata per Puskesmas di Kabupaten/Kota di Jawa Barat Tahun 2014**



**Gambar 5 Rasio Dokter per 100.000 Penduduk Jawa Barat Tahun 2011–2014**

umum. Setelah tenggat waktu pendaftaran secara *online* yang mendaftar pada tahun 2014 hanya 56 dan 42 pada tahun 2015. Setelah dilakukan ujian tulis sebanyak 36 orang yang lulus pada tahun 2014 dan 42 orang pada tahun 2015.

Tahap akhir proses rekrutmen dokter PTT adalah dengan wawancara. Isi wawancara meliputi motivasi, bagaimana rencana pengembangan diri dihubungkan dengan kebutuhan institusi, serta perencanaan pengembangan karir dan dukungan keluarga terhadap pekerjaan yang akan dijalani. Pada tahun 2014, dari 36 peserta yang lulus ujian tulis, terdapat 2 peserta yang menyatakan tidak akan menandatangani kontrak kerja dikarenakan harus bekerjanya di puskesmas. Kedua peserta tersebut ingin melakukan negosiasi dengan Dinas Kesehatan untuk dapat diterima dan bekerja di Instalasi Gawat Darurat Rumah Sakit Umum Daerah. Pada tahun 2015, seluruh peserta yang lulus ujian tulis hadir pada proses wawancara. Berdasar atas hasil wawancara pada tahun 2014 sebanyak 36 orang dinyatakan lulus dan pada tahun 2015 terdapat 40 orang dinyatakan lulus.

Berdasar kebutuhannya baik pada tahun 2014 maupun pada tahun 2015 terdapat kesenjangan kebutuhan dokter PTT di puskesmas dengan mereka yang berminat untuk bekerja sebagai dokter PTT di puskesmas.

## Pembahasan

Pelayanan Kesehatan Primer sejak dicanangkan Deklarasi Alma Alta sudah berlangsung lebih dari 30 tahun. Pada tahun 2008, WHO menyatakan lagi bahwasanya pelayanan kesehatan primer merupakan pendekatan yang efektif dan efisien untuk memelihara kesehatan masyarakat serta mencegah terjadi penyakit.<sup>7</sup> Implementasi JKN

menggunakan konsep pelayanan yang terstruktur dan juga berjenjang menempatkan pelayanan kesehatan primer adalah sebagai kontak pertama masyarakat dengan fasilitas kesehatan. Di pihak lain kesenjangan yang terjadi antara kebutuhan tenaga dokter pada layanan primer dan mereka yang mau untuk bekerja di layanan primer cukup tinggi. Peranan dokter di layanan primer menjadi penting, selain keberadaannya juga disebabkan oleh kompetensinya. Pelayanan kesehatan primer lebih banyak menggunakan peralatan sederhana sehingga hal tersebut bergantung pada dokter yang memiliki kemampuan serta kualitas yang baik sangatlah tinggi.<sup>7</sup>

Peta jalan menuju *Universal Coverage* tahun 2019 terdiri atas 2 bagian utama, yaitu periode 2012–2014 dan juga periode 2015–2019. Pada periode 2012–2014 fokus utamanya adalah pada penyiapan dan implementasi BPJS, sedangkan pada periode 2015–2019 fokus penyelenggaraan JKN terhadap perluasan kepesertaan. Salah satu dari enam kegiatan pokok untuk mencapai *Universal Coverage* adalah peningkatan kualitas dan distribusi pelayanan kesehatan. Upaya yang dilaksanakan oleh pemerintah untuk memenuhi hal tersebut adalah dengan mencukupi jumlah fasilitas kesehatan dan melakukan pemerataan distribusi fasilitas kesehatan.<sup>2</sup>

Berdasarkan atas Gambar 1, 2, dan 3 terlihat percepatan penambahan penduduk di Provinsi Jawa Barat tidaklah sejalan dengan percepatan penambahan jumlah puskesmas tersebut. Jumlah penduduk rata-rata yang dibina oleh puskesmas sejak tahun 2009 sampai 2014 bertambah lama bertambah besar yang seharusnya semakin lama akan semakin memperdekat nilai standar yang ditetapkan, yaitu 1 puskesmas membina 30.000 penduduk. Untuk mampu mengejar kebutuhan

jumlah puskesmas yang sesuai standar tersebut dibutuhkan kemauan dan komitmen Pemerintah Daerah Kabupaten/Kota dan Pemerintah Daerah Provinsi supaya mengalokasikan APBD masing-masing untuk dapat membangun puskesmas dan juga mampu meningkatkan puskesmas pembantu tersebut menjadi puskesmas induk. Keterbatasan dana yang dimiliki oleh Pemerintah Daerah baik tingkat kabupaten/kota maupun tingkat provinsi mengharuskan dilakukan prioritas anggaran.

Penambahan jumlah puskesmas itu tentunya juga harus diikuti dengan penambahan jumlah dokter, hal ini dikarenakan puskesmas sebagai salah satu fasilitas kesehatan di tingkat primer tidak hanya menyelenggarakan upaya kesehatan masyarakat, tetapi mampu melaksanakan upaya kesehatan perorangan.<sup>8</sup> Salah satu peran dokter di puskesmas adalah menyelenggarakan upaya kesehatan perorangan. Berdasarkan atas hasil penelitian terhadap proses rekrutmen dokter PTT pada tahun 2014 dan tahun 2015 didapatkan minat para dokter untuk bekerja di puskesmas rendah, hanyalah 20% sampai 25% dari jumlah dokter yang dibutuhkan. Permasalahan minat para tenaga kesehatan untuk bekerja di layanan primer rendah tidak hanya terjadi di Provinsi Jawa Barat, tetapi juga di provinsi lainnya dan juga menjadi permasalahan di negara lain.<sup>9</sup> Dari hasil penelitian di Lebanon, lima permasalahan paling utama sebagai penyebab tenaga kesehatan yang berminat bekerja di layanan primer rendah adalah pemahaman para tenaga kesehatan yang rendah terhadap konsep, ruang lingkup kerja di layanan primer, permasalahan rekrutmen, permasalahan rendahnya retensi dokter yang sudah bekerja di layanan primer, tantangan yang harus dihadapi oleh dokter saat bekerja di puskesmas di daerah pedesaan, dan komitmen dari pengandil. Permasalahan retensi dokter rendah antara lain disebabkan oleh pendapatan mereka rendah saat bekerja di layanan primer, lingkungan kerja yang tidak menyenangkan, dan ketidakjelasan pengembangan profesionalisme saat bekerja di layanan primer.<sup>9</sup> Penelitian di Australia mengemukakan bahwa dokter yang ingin praktik di layanan primer menginginkan fasilitas yang dapat menjamin kehidupan mereka dan keluarganya.<sup>10</sup> Ketidakmauan untuk bekerja di pedesaan karena tantangan yang harus dihadapi tidak sejalan dengan data yang diperoleh pada kajian ini. Berdasar atas Gambar 5, didapatkan rasio dokter per puskesmas di daerah perkotaan di Jawa Barat tidak lebih baik dibanding dengan

beberapa kabupaten lain. Kabupaten Majalengka dan Bogor memiliki jumlah dokter puskesmas rata-rata yang lebih baik dibanding dengan Kota Cirebon, Sukabumi, dan juga Tasikmalaya. Minat lulusan fakultas kedokteran yang rendah untuk mau bekerja di layanan primer tidak terlepas dari proses pendidikan pada saat mereka berada di fakultas kedokteran dan distribusi fakultas kedokteran, pelayanan kesehatan tempat mereka bekerja, serta manajemen dan kepemimpinan di pelayanan kesehatan primer.<sup>11,12</sup>

Dengan diberlakukannya JKN, pembayaran pelayanan kesehatan di layanan primer termasuk puskesmas dilaksanakan dengan sistem kapitasi. Tujuan diberlakukannya sistem kapitasi adalah agar pelayanan kesehatan dapat menjadi lebih efisien dengan berorientasi pada pencegahan. Berdasar atas hasil penelitian yang dilakukan di Kabupaten Donggala, Provinsi Sulawesi Tengah didapatkan hasil bahwasanya dokter puskesmas memiliki pengetahuan yang baik terhadap sistem pembayaran kapitasi, tetapi 57,7% responden menyatakan ketidakpuasannya. Ketidakpuasan responden itu disebabkan oleh keterlambatan pembayaran, nilainya yang kecil, dan juga jumlah masyarakat yang mereka bina tidak transparan.<sup>13</sup> Penelitian di Inggris menyatakan bahwa dengan gaji yang tinggi performa dokter akan lebih baik lagi.<sup>14,15</sup> Penelitian mengenai manajemen sumber daya manusia atau SDM pada layanan primer yang dilaksanakan di India mendapatkan hasil bahwa sumber daya manusia yang bekerja di layanan primer memiliki beban kerja yang lebih tinggi dan meningkat dibanding dengan yang sebelumnya serta berbagai program kesehatan yang direncanakan oleh pemerintah bertambah.<sup>9</sup>

Keberhasilan program JKN itu akan sangat bergantung pada strategi pemenuhan sumber daya kesehatan pada layanan primer.<sup>16</sup> Strategi pemenuhan tenaga dokter di Kota Bandung sudah dilakukan dengan baik dalam bentuk melakukan pengumuman secara terbuka. Pada tahun 2014, pengumuman *online* dilakukan selama 5 hari, tetapi pada tahun 2015 pengumuman dilakukan selama 14 hari. Walaupun periode pendaftaran telah diperpanjang, tetapi tidak menunjukkan peningkatan yang bermakna mengenai jumlah pendaftar. Jumlah pendaftar tersebut yang tidak memenuhi kebutuhan tidak memengaruhi proses seleksi baik dalam bentuk ujian tulisan maupun wawancara, keduanya tetap berlangsung sesuai dengan jadwal yang telah ditentukan. Hal ini dilakukan supaya sumber daya yang dibutuhkan

tidak hanya memenuhi aspek kuantitas, tetapi juga memenuhi aspek kualitas, yaitu dokter yang memiliki kompetensi untuk bekerja di layanan primer.

Minat para dokter yang bekerja di layanan primer rendah di antaranya disebabkan oleh ketidakjelasan pengembangan profesionalisme; ketidakpuasan pada pembayaran sistem kapitasi; lingkungan kerja kurang menyenangkan; beban kerja yang tinggi; pendapatan berdasar jasa medis yang diterima rendah; dan proses pendidikan yang kurang membangun minat untuk bekerja di layanan primer.

Berdasarkan atas penelitian ini disarankan untuk dikembangkan pendidikan lanjutan bagi dokter yang bekerja di layanan primer sehingga dokter yang bekerja di layanan primer memiliki pengembangan profesionalisme seperti halnya pendidikan spesialisasi lainnya yang bekerja di layanan sekunder dan di layanan tersier. Bagi Fakultas Kedokteran dapat dikembangkan kurikulum yang membangun minat peserta didik untuk mau bekerja di layanan primer dengan proporsi pengenalan berbagai kasus klinis dalam tatanan pelayanan kesehatan di puskesmas dan klinik lebih diperbanyak jika dibanding dengan tatanan pelayanan kesehatan di rumah sakit. Bagi Dinas Kesehatan diperlukan kerja sama pelayanan kesehatan primer sebagai wahana pendidikan kedokteran yang memenuhi syarat syarat pendidikan.

## Simpulan

Simpulan kajian ini adalah terdapat kesenjangan kebutuhan dokter di puskesmas dengan dokter yang berminat bekerja di puskesmas.

## Daftar Pustaka

1. WHO. The World Health report 2013. The research for the universal health coverage. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2013.
2. Kementerian Kesehatan RI. Bahan paparan Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) dalam Sistem Jaminan Sosial Nasional. Untuk Indonesia yang Lebih Sehat. Jakarta: Kemenkes RI; 2013.
3. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 75 Tahun 2014 Tentang Puskesmas.
4. Thompson JM. Manajemen strategis sumber daya manusia. Dalam: Buchbinder SB, Shanks NH, penyunting. Buku ajar manajemen pelayanan kesehatan. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2008. hlm. 215–7.
5. Regan S, Wong ST, Watson DE. Public perspectives on health human resources in primary healthcare: context, choices and change. *Health Policy*. 2010;5(3):e162–72.
6. Kumar P, Khan AM. Human resource management in primary health care setting. *Health Popul Perspect Issue*. 2013;36(1&2): 66–76.
7. Alameddine M, Saleh S, El-Jardali F, Dimassi H, Mourad Y. The retention of health human resources in primary healthcare centers in Lebanon: a national survey. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:419.
8. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Sistem Kesehatan Nasional. Jakarta: Depkes RI; 2009.
9. Alameddine M, Khodr H, Mourad Y, Yassoub R, Abi Ramia J. Upscaling the recruitment and retention of human resources for health at primary healthcare centres in Lebanon: a qualitative study. *Health Soc Care Community*. 2016;24(3):353–62.
10. Laurence CO, Williamson V, Sumner KE, Fleming J. "Latte rural": the tangible and intangible factors important in the choice of a rural practice by recent GP graduates. *Rural Remote Health*. 2010;10(2):1316.
11. Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan. Potret ketersediaan dan kebutuhan tenaga dokter. Jakarta: Research and Development Team HPEQ Project, Dirjen Dikti Kemdikbud RI; 2010.
12. Awofeso N. Improving health workforce recruitment and retention in rural and remote regions of Nigeria. *Rural Remote Health*. 2010;10(1):1319.
13. I Gede Made Wintara, Julita Hendartini. Determinan kepuasan dokter puskesmas terhadap sistem pembayaran kapitasi peserta wajib PT Askes di Kabupaten Donggala Provinsi Sulawesi Tengah. *JMPK*. 2005; 08(02):1–6.
14. Ding A, Hamm M, Sibbald B. Profile of English salaried GPs: labour mobility and practice performance. *B J Gen Pract*. 2008; 58(546):20–5.
15. Geue C, Skatun D, Sutton M. Economic influences on GPs' decisions to provide out-of-

- hours care. *Br J Gen Pract.* 2009;59(558):e1–7.
16. Ali Ghufron Mukti. Tantangan pengembangan pelayanan kesehatan primer dalam menunjang pelaksanaan SJSN dan SKN. Seminar Tantangan Pelaksanaan dan Kebijakan Pelayanan Kesehatan Primer dan BPJS. Jakarta, September, 2014.

## ARTIKEL PENELITIAN

---

# Pengaruh Latihan Interval Intensitas Tinggi terhadap Denyut Nadi Mahasiswa Kedokteran

Raden Ayu Tanzila, Milla Fadliya Bustan

Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Palembang

### Abstrak

Riset dasar kesehatan (2007) menyatakan bahwa 48,2% penduduk Indonesia yang berusia lebih dari 10 tahun kurang melakukan aktivitas fisik dengan kelompok perempuan lebih tinggi daripada laki-laki. Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang menggunakan program *student centered* untuk mahasiswanya yang menyebabkan kesibukan belajar yang sangat padat sehingga mahasiswa kurang melakukan aktivitas fisik. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh latihan interval intensitas tinggi terhadap denyut nadi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang selama periode November 2015–Februari 2016. Latihan interval intensitas tinggi ialah bentuk latihan kombinasi latihan intensitas tinggi dengan intensitas sedang atau rendah dalam selang waktu tertentu dengan efek sama dengan latihan intensitas sedang, namun tidak memerlukan waktu yang banyak. Data didapatkan dari pengukuran denyut nadi secara langsung sebelum dan setelah melakukan latihan interval intensitas tinggi pada 60 mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang yang memenuhi kriteria inklusi. Data diolah menggunakan uji *T-dependent* dan uji normalitas Shapirowilk. Didapatkan denyut nadi subjek meningkat setelah latihan interval intensitas tinggi. Denyut nadi rata-rata sebelum latihan  $85,33 \pm 10,993$  dan setelah latihan  $152 \pm 8,975$ . Selanjutnya, dengan uji *T-dependent* didapatkan  $p=0,000$ . Simpulan, terdapat pengaruh latihan interval intensitas tinggi terhadap denyut nadi pada mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang.

**Kata kunci:** Denyut nadi, latihan interval intensitas tinggi, mahasiswa kedokteran

## Effect of High Intensity Interval Training on Pulse Rate in Medical Students

### Abstract

Indonesia basic health research (2007) states that 48.2% of the Indonesian population aged over 10 years have less physical activity with women having less than men. Faculty of Medicine University Muhammadiyah Palembang used student centered learning which required long learning hours that can cause students to have less time for physical exercise. This study aims to determine the effects of high intensity interval training to pulse rate on students of Faculty of Medicine University Muhammadiyah Palembang. Data collected during November 2015 to February 2016. High intensity interval training is a form of exercise that combine high-intensity exercise with moderate or low intensity in a certain time interval. It has the same effect with moderate intensity exercise. However, it does not require a lot of time. The data was obtained from pulse rate measurement directly before and after high intensity interval training to 60 students. The data was processed using T-dependent test and Shapiro Wilk normality test. The mean of pulse rate before and after the high intensity interval training were  $85.33 \pm 10.993$  and  $152 \pm 8.975$  ( $p=0.000$ ) respectively. Therefore, there was clearly an increase of pulse rate after high intensity interval training. In conclusion, there was the effect of high intensity interval training to pulse rate on students at Faculty of Medicine of University of Muhammadiyah Palembang.

**Key words:** High intensity interval training, pulse rate, medical students

---

**Korespondensi:** Raden Ayu Tanzila, dr., M.Kes. Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Palembang. Jl. KH. Balqhi/Talang Banten No. 13 Ulu, Palembang. HP: 082184444373. Telepon: 0711-520045. Faksimile: 0711-516899. E-mail: ratanzila247@gmail.com

## Pendahuluan

Latihan interval intensitas tinggi adalah bentuk latihan sistem jantung yang mempergunakan kombinasi latihan intensitas yang tinggi dengan intensitas yang sedang atau rendah dalam selang waktu tertentu. Latihan interval intensitas tinggi merupakan bentuk latihan sistem jantung yang menggunakan kombinasi latihan intensitas tinggi dengan intensitas yang sedang atau rendah dalam selang periode tertentu. Latihan ini merupakan salah satu latihan aerobik untuk membakar kalori dan meningkatkan kekuatan, daya tahan, serta kebugaran fisik. Pelatihan interval ini dilakukan dengan interval yang tinggi selama 4–30 menit untuk latihan sistem kardiovaskular, kemudian dilakukan bergantian dengan latihan intensitas rendah. Porsi melakukan latihan intensitas tinggi dan latihan intensitas rendah harus dilakukan dengan rentang waktu yang sama.<sup>1-3</sup>

Denyut nadi itu merupakan gambaran denyut jantung yang dapat diraba pada lokasi arteri yang berada di bawah kulit, seperti pada pergelangan tangan serta leher. Denyut jantung dihasilkan karena kontraksi otot jantung saat memompa darah. Kecepatan denyut jantung yang normal mempunyai periode kontraksi sebesar 0,40 dari siklus jantung.<sup>4</sup>

Sistem saraf simpatis yang mengontrol kerja jantung pada saat berolahraga, ketika dibutuhkan peningkatan aliran darah mempercepat frekuensi denyut jantung melalui efeknya pada jaringan pemacu. Efek yang utama stimulus simpatis pada nodus SA adalah percepatan depolarisasi sehingga ambang lebih cepat tercapai. Norepinephrin yang dikeluarkan dari ujung saraf simpatis mengurangi permeabilitas K<sup>+</sup>. Dengan penurunan jumlah ion kalsium yang meninggalkan sel-sel maka bagian dalam sel itu menjadi kurang negatif sehingga timbul efek depolarisasi. Pergeseran ke ambang yang lebih cepat memungkinkan potensial aksi menjadi lebih sering sehingga kecepatan jantung meningkat. Frekuensi denyut jantung terutama diatur oleh persarafan jantung, yaitu stimulasi simpatis meningkatkan frekuensi denyut jantung dan stimulasi parasimpatis menurunkannya.<sup>5,6</sup>

Penelitian Irene Elly<sup>7</sup> di Bandung memperoleh denyut nadi rata-rata awalnya adalah 72,09×/menit dan denyut nadi rata-rata setelah naik turun tangga adalah 74,49×/menit dengan uji t-berpasangan berbeda bermakna antara denyut nadi awal dan denyut nadi setelah naik turun tangga (p=0,000).

Penelitian yang dilakukan oleh Ekelund dkk.<sup>8</sup> di Orebro mendapatkan perbedaan signifikan (p<0,001) antara jenis kelamin dan *heart rate-oxygen uptake* (HR-VO<sub>2</sub>) rata-rata. Peningkatan denyut nadi terjadi pada aktivitas fisik dengan penilaian *relative peak oxygen uptakes* (%PVO<sub>2</sub>) kategori rendah dan tinggi, pada laki-laki dan perempuan rata-rata denyut nadi pada latihan intensitas rendah adalah 120×/menit dan latihan intensitas berat adalah 160×/menit, namun pada laki-laki *uptake oxygen* lebih tinggi daripada perempuan.

Penelitian oleh Ayu Permata dkk.<sup>9</sup> dinyatakan bahwa pelatihan interval intensitas tinggi lebih meningkatkan kebugaran fisik daripada senam *aerobik high impact* pada mahasiswa Program Studi D-III Fisioterapi, Universitas Abdurrah.

Penelitian yang dilaksanakan Nursin Muchlis<sup>10</sup> pada mahasiswa laki-laki angkatan 2011–2014 Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang tahun 2014 didapatkan peningkatan *pulse rate* rata-rata setelah melakukan *Harvard test* adalah 61,8±7,236×/30 detik.

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh latihan interval intensitas tinggi terhadap denyut nadi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang.

## Metode

Penelitian pengaruh latihan interval intensitas tinggi terhadap denyut nadi tersebut dilaksanakan secara observasional memakai metode kuasi eksperimental dengan *pretest-posttest design*. Penelitian dilakukan pada bulan November sampai dengan Februari 2016 di Laboratorium Fisiologi, Fakultas Kedokteran (FK), Universitas Muhammadiyah Palembang. Sampel diperoleh dari mahasiswa Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Palembang dengan memakai teknik pengambilan *simple random sampling* sesuai kriteria. Sebanyak 60 sampel penelitian yang diambil memenuhi kriteria inklusi, yaitu usia 18–23 tahun, laki-laki, tidak merokok dan tidak termasuk kriteria eksklusi penelitian, yaitu atlet serta mempunyai riwayat penyakit jantung dan paru.

Analisis data menggunakan data primer dari hasil pengukuran denyut nadi secara langsung setelah melakukan latihan interval intensitas tinggi, kemudian data dianalisis secara deskriptif dan disajikan dalam bentuk tabel.

**Tabel 1 Distribusi Frekuensi Responden berdasar atas Usia**

Usia (tahun)	Frekuensi (n=60)	Persen	Rata-rata (tahun)
18	10	17	19,97±1,273
19	10	17	
20	18	30	
21	18	30	
22	2	3	
23	2	3	

**Hasil**

Berdasar atas Tabel 1 diketahui bahwa rentang usia responden adalah 18–23 tahun. Usia rata-rata responden 19,97±1,273 tahun. Distribusi usia yang paling banyak pada usia 20–21 tahun.

Berdasar atas Tabel 2, denyut nadi sebelum latihan intensitas tinggi adalah 85,33±10,993×/menit dan denyut nadi rata-rata setelah latihan interval intensitas tinggi adalah 152,00±8,975×/menit. Setelah dilakukan uji normalitas Shapiro-Wilk diketahui bahwa sebaran data untuk denyut nadi sebelum (p=0,585) dan denyut nadi setelah latihan interval intensitas tinggi (nilai p=0,405). Dengan demikian, disimpulkan bahwa distribusi kedua kelompok data adalah normal sehingga uji hipotesis yang digunakan adalah uji T-dependent.

Dari hasil uji statistik T-dependent antara denyut nadi sebelum dan denyut nadi setelah latihan interval intensitas tinggi didapatkan nilai p=0,000 (p<0,005) sehingga dapat disimpulkan terdapat pengaruh latihan interval intensitas tinggi terhadap denyut nadi.

**Pembahasan**

Dari hasil penelitian didapatkan pengaruh latihan interval intensitas tinggi terhadap denyut nadi pada mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang. Hasil penelitian ini sama dengan penelitian yang dilaksanakan oleh Ekelund dkk.,<sup>8</sup> Irene Elly,<sup>7</sup> Ayu Permata dkk.,<sup>9</sup> dan Nursin Muchlis<sup>10</sup> yang mayoritas juga mendapatkan peningkatan denyut nadi setelah melakukan latihan fisik.

Faktor-faktor yang memengaruhi peningkatan denyut nadi adalah usia, jenis kelamin, keadaan dan riwayat kesehatan, intensitas dan lama kerja, sikap kerja, faktor fisik, serta kondisi psikis.<sup>11</sup> Pada penelitian ini faktor yang memengaruhi peningkatan denyut nadi salah satunya adalah intensitas dan lama kerjanya karena berat atau ringannya intensitas kerja berpengaruh terhadap denyut nadi. Lama kerja, waktu istirahat, dan irama kerja yang sesuai dengan kapasitas optimal manusia akan ikut memengaruhi frekuensi nadi sehingga tidak melampaui batas yang maksimal. Apabila melakukan pekerjaan yang berat dan dalam waktu lama akan mengakibatkan denyut nadi bertambah cepat apabila dibanding dengan melakukan pekerjaan yang ringan dan dalam waktu singkat.<sup>11</sup>

Latihan interval intensitas tinggi ini terdiri atas periode melakukan intensitas tinggi yang diselingi dengan periode istirahat aktif, yaitu intensitas rendah. Keadaan ini menyebabkan tubuh secara efektif akan membentuk dan mempergunakan energi yang didapatkan dari sistem anaerobik. Penambahan interval membantu pembuangan metabolisme dari otot selama periode istirahat pada saat latihan interval intensitas tinggi sedang dilakukan oleh tubuh. Perubahan periode latihan yang dilakukan bergantian ini membantu tubuh meningkatkan volume dalam hal mengonsumsi oksigen saat latihan pada volume dan kapasitas maksimum (VO<sub>2</sub>max) selama latihan.<sup>3</sup>

Aktivitas fisik seperti latihan interval intensitas tinggi akan memengaruhi denyut nadi seseorang. Denyut nadi merupakan rambatan dari denyut jantung yang dihitung tiap menitnya. Sistem saraf

**Tabel 2 Denyut Nadi Sebelum dan Setelah Latihan Interval Intensitas Tinggi**

Denyut Nadi	Rata-rata	SD	SE	p
Sebelum latihan	85,33	10,993	2,007	0,585
Setelah latihan	152,00	8,975	1,639	0,405

simpatis yang mengontrol kerja jantung pada saat olahraga, ketika dibutuhkan peningkatan aliran darah dan mempercepat frekuensi denyut jantung melalui efeknya pada jaringan pemacu. Efek yang utama stimulus simpatis pada nodus SA merupakan percepatan depolarisasi sehingga ambang lebih cepat tercapai. Norefinefrin yang dikeluarkan dari ujung saraf simpatis mengurangi permeabilitas  $K^+$ . Dengan penurunan jumlah ion kalsium yang meninggalkan sel, bagian dalam sel menjadi kurang negatif sehingga timbul efek depolarisasi. Pergeseran ke ambang yang lebih cepat memungkinkan potensial aksi itu menjadi lebih sering dan karenanya kecepatan jantung meningkat.<sup>5</sup>

Dengan peningkatan fungsi kardiovaskular maka akan didapatkan efisiensi nutrisi dan oksigen selama pembentukan ATP. Oleh karena itu, pada orang dengan waktu terbatas untuk melakukan aktivitas fisik rutin, perlu melakukan latihan interval intensitas tinggi, yaitu kombinasi latihan intensitas tinggi dan latihan intensitas yang rendah sehingga dapat meningkatkan daya tahan sistem kardiovaskular, kapasitas paru, kebugaran fisik, dan memengaruhi peningkatan denyut nadi.

Bagi penelitian selanjutnya diharapkan dapat diteliti variabel yang kemungkinan berhubungan dengan peningkatan denyut nadi. Memberikan penyuluhan kepada seluruh masyarakat seperti mahasiswa dengan aktivitas yang padat untuk melakukan latihan fisik teratur terutama dengan latihan interval intensitas tinggi.

### Simpulan

Denyut nadi meningkat setelah dilakukan latihan interval intensitas tinggi yang berarti terdapat pengaruh latihan interval intensitas tinggi itu terhadap denyut nadi mahasiswa FK Universitas Muhammadiyah Palembang.

### Daftar Pustaka

1. Astorino TA, Allen RP, Roberson DW, Jurancich M, Lewis R, McCarthy K, dkk. Adaptations to high-intensity training are independent of gender. *Eur J Appl Physiol.* 2011;111(7):1279–86.
2. Astorino TA, Allen RP, Roberson DW, Jurancich M. Effect of high intensity interval training on cardiovascular function,  $VO_2$ max, and muscular force. *J Strength Cond Res.* 2012;26(1):138–45.
3. Kolt GS, Snyder-Mackler L, penyunting. Physical therapies in sport and exercise. Edisi ke-2. London: Churchill Livingstone; 2007.
4. Rachman RY, Hartanto H, Novrianti A, Wulandari N, penyunting. Guyton & Hall buku ajar fisiologi kedokteran (terjemahan). Edisi ke-11. Jakarta: EGC; 2007.
5. Sherwood L. Fisiologi manusia dari sel ke sistem (terjemahan). Edisi ke-8. Jakarta: EGC; 2014.
6. Ganong WF. Buku ajar fisiologi kedokteran. Edisi ke-22. Jakarta: EGC; 2008.
7. Irenne Elly MS. Perubahan denyut nadi pada mahasiswa setelah aktivitas naik turun tangga (skripsi). Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. 2006 [diunduh 30 Mei 2016]. Tersedia dari: <http://eprints.undip.ac.id/20417/1/Irenne.pdf>.
8. Ekelund U, Poortvliet E, Yngve A, Hurtig-Wennlöv A, Nilsson A, Sjöström M. Heart rate as an indicator of the intensity of physical activity in human adolescents. *Eur J Appl Physiol.* 2001;85(3–4):244–9.
9. Ayu Permata, I Wayan Weta, Muh. Ali Imron. Pelatihan interval intensitas tinggi lebih meningkatkan kebugaran fisik daripada senam aerobik high impact pada mahasiswa Program Studi D-III Fisioterapi Universitas Abdurrab (tesis). Program Pascasarjana, Universitas Udayana Denpasar. 2015 [diunduh 25 Mei 2016]. Tersedia dari: <http://tinyurl.com/ayu-permata>.
10. Nursin Mukhlis. Physical fitness mahasiswa laki-laki angkatan 2011–2014 di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang tahun 2014 (skripsi). Palembang: Jurusan Fakultas Kedokteran UMP; 2014.
11. Muffichatum. Hubungan antara tekanan panas, denyut nadi dan produktivitas kerja pada pekerja pandai besi Paguyuban Wesi Aji Dororejo Batang (skripsi). Jurusan Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Ilmu Keolahragaan, Universitas Negeri Semarang. 2006 [diunduh 21 Mei 2016]. Tersedia dari: <http://lib.unnes.ac.id/691/1/1262.pdf>.

## ARTIKEL PENELITIAN

---

# Gambaran Indeks Kepuasan Masyarakat di Puskesmas Tegal Angus pada Era Jaminan Kesehatan Nasional

Yusnita, Dini Widianti

Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas YARSI

### Abstrak

Puskesmas sebagai salah satu badan layanan publik perlu menyusun indeks kepuasan masyarakat sebagai tolok ukur untuk menilai tingkat kualitas pelayanan. Perubahan puskesmas pada era Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) menyangkut peran sebagai *gate keeper* untuk mengendalikan rujukan berjenjang. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui tingkat indeks kepuasan masyarakat (IKM), deskripsi unsur-unsur IKM, dan unsur yang memengaruhi kepuasan pada pelayanan Puskesmas Tegal Angus pada era JKN. Penelitian ini adalah penelitian survei masyarakat. Penelitian dilakukan di Puskesmas Tegal Angus, Kecamatan Teluk Naga, Kabupaten Tangerang, Banten selama bulan Mei–Agustus 2016. Metode yang digunakan adalah studi potong lintang dengan responden adalah pasien yang telah mendapatkan pelayanan di puskesmas. Kuesioner yang digunakan adalah kuesioner indeks kepuasan masyarakat sesuai KepmenPAN RI Nomor: KEP/25/M.PAN/2/2004. Hasil penelitian ini menunjukkan IKM di Puskesmas Tegal Angus bernilai 63,5 yang termasuk kategori baik. Unsur pelayanan yang menyusun IKM sebagian besar masuk kategori baik. Unsur pelayanan yang masuk kategori kurang baik adalah kedisiplinan petugas pelayanan, kepastian jadwal dan biaya pelayanan, serta kecepatan pelayanan. Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan penilaian terhadap unsur pelayanan yang masih perlu perbaikan dan menjadi pendorong setiap puskesmas untuk meningkatkan kualitas pelayanannya.

**Kata kunci:** Indeks kepuasan masyarakat, jaminan kesehatan nasional, puskesmas

## Puskesmas Tegal Angus Community Satisfaction Index in the National Health Coverage Era

### Abstract

Puskesmas as one of public health services should measure community satisfaction index (IKM) to ensure the quality of service. The role as gate keeper especially for referral system in National Health Coverage (JKN) is very challenging. The is research aim to understand level of community satisfaction index (IKM), describe indicators in satisfaction index and discover which indicator need to be increased. This is a survey study using cross sectional method. This study was held in Puskesmas Tegal Angus, Kecamatan Teluk Naga, Kabupaten Tangerang, Banten on May to August 2016. Community satisfaction index questionnaires based on KepmenPAN RI Nomor: KEP/25/M.PAN/2/2004 was used. The results showed that community satisfaction index of Puskesmas Tegal Angus categorized as having good quality of service with score of 63.5. However, there were four indicators that still need to be improved: discipline, accuracy of schedule adjustable expense, and speed of services. Community satisfaction index can be used as an assessment tools to improve the quality of service in public health center.

**Key words:** Community satisfaction index, nasional health coverage, public health center (puskesmas)

---

**Korespondensi:** Yusnita. Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas YARSI. Jln. Letjen. Suprpto, Cempaka Putih, Jakarta Pusat. Telepon: 021-4244574. *E-mail:* yusnita@yarsi.ac.id

## Pendahuluan

Pusat kesehatan masyarakat atau puskesmas merupakan ujung tombak dalam pembangunan kesehatan di Indonesia. Menurut Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor: 128/MENKES/SK/II/2004, puskesmas adalah unit pelaksana teknis dari Dinas Kesehatan Kabupaten/Kota yang bertanggung jawab dapat menyelenggarakan pembangunan kesehatan di suatu wilayah kerja. Sebagai unit pelaksana teknis dinas kesehatan kabupaten/kota puskesmas tentu menjadi bagian dari badan layanan publik. Sesuai dengan fungsi puskesmas sebagai pusat pelayanan kesehatan strata pertama, puskesmas bertanggung jawab menyelenggarakan pelayanan kesehatan tingkat pertama secara menyeluruh, terpadu, dan juga berkesinambungan.<sup>1</sup>

Namun, tidak dapat dipungkiri bila pelayanan kesehatan khususnya dari sektor publik masih banyak kendala dan hambatan terutama dalam hal kualitas pelayanan. Tingkat kepuasan masyarakat terhadap pelayanan dari sektor publik masih cukup rendah. Hal ini dibuktikan dari beberapa penelitian empiris terhadap kualitas pelayanan di birokrasi pemerintahan daerah. Salah satu upaya untuk meningkatkan kualitas pelayanan publik (masyarakat) seperti diamanatkan dalam Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 25 Tahun 2000 tentang Program Pembangunan Nasional (PROPENAS), perlu disusun indeks kepuasan masyarakat sebagai tolok ukur untuk menilai tingkat kualitas pelayanan. Di samping itu, data indeks kepuasan masyarakat seyogianya dapat menjadi bahan penilaian terhadap unsur pelayanan yang diperlukan perbaikan dan juga menjadi pendorong setiap unit penyelenggara pelayanan untuk dapat meningkatkan kualitas pelayanannya.<sup>2</sup>

Jaminan Kesehatan Nasional itu atau JKN dilakukan oleh Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) Kesehatan dan telah dilaksanakan sejak 1 Januari 2014. Kedudukan dan peran fasilitas kesehatan primer termasuk puskesmas pada era JKN ini adalah sebagai penyelenggara untuk pelayanan kesehatan dasar yang berperan sebagai kontak pertama dan penapis rujukan sesuai dengan standar pelayanan medik. Pada era JKN, kecuali dalam kondisi gawat darurat, semua peserta harus melalui fasilitas kesehatan (faskes) primer. Jika diperlukan untuk dirujuk seyogianya peserta akan memperoleh pelayanan di tingkat lanjutan atau rumah sakit. Strategi selanjutnya

dalam peningkatan kualitas pelayanan kesehatan (yankes) primer, yaitu melalui kendali mutu.<sup>3</sup>

Salah satu cara untuk menilai mutu pelayanan puskesmas itu adalah menilai indeks kepuasan masyarakat di puskesmas. Puskesmas sebagai salah satu ujung tombak pelaksanaan Jaminan Kesehatan Nasional akan mengalami beberapa perubahan pada era JKN ini, misalnya jumlah kunjungan yang meningkat dan penerimaan dana kapitasi dari BPJS Kesehatan yang cukup besar sehingga dapat digunakan untuk meningkatkan pelayanan serta pengadaan sarana dan prasarana kesehatan di puskesmas sekaligus harus mampu menjadi *gate keeper* untuk dapat mengendalikan rujukan berjenjang. Fungsi sebagai *gate keeper* ini mengharuskan agar puskesmas menghadapi masyarakat itu secara langsung yang cenderung ingin berobat di fasilitas kesehatan lanjutan atau rumah sakit daripada di puskesmas.

Di lain pihak, puskesmas itu juga diharuskan meningkatkan mutu pelayanannya karena pasien dapat berpindah ke fasilitas kesehatan primer lain seperti klinik di sekitar puskesmas itu. Bila dahulu puskesmas hanya secara pasif menerima pasien dan cenderung melayani pasien seadanya maka sekarang puskesmas harus mampu aktif mengelola pasien dan bersaing dengan fasilitas kesehatan primer yang lainnya. Puskesmas Tegal Angus adalah salah satu puskesmas yang terletak di Kecamatan Teluk Naga, Kabupaten Tangerang, Banten yang mempunyai peserta JKN terdaftar cukup besar, yaitu kurang lebih 25.000 peserta. Oleh karena itu, menarik untuk mengetahui indeks kepuasan masyarakat di Puskesmas Tegal Angus pada era Jaminan Kesehatan Nasional.

Penelitian ini bertujuan mengetahui tingkat indeks kepuasan masyarakat (IKM), deskripsi unsur-unsur IKM, dan juga unsur apakah yang menyebabkan masyarakat kurang puas dengan pelayanan Puskesmas Tegal Angus pada era JKN.

## Metode

Penelitian ini adalah penelitian survei masyarakat dengan metode *cross sectional*. Cara penetapan sampel dilakukan dengan *quota sampling* sesuai Keputusan Menteri Pendayagunaan Aparatur Negara RI Nomor: KEP/25/M.PAN/2/2004 tentang Pedoman Umum Penyusunan Indeks Kepuasan Masyarakat Unit Pelayanan Instansi Pemerintah. Responden ditetapkan minimal 150 orang dari jumlah populasi penerima layanan dengan dasar (“jumlah unsur”+1) × 10 =

**Tabel 1 Kategorisasi Mutu Pelayanan**

Nilai Interval IKM	Nilai Interval Konversi IKM	Mutu Pelayanan	Kinerja Unit Pelayanan
1,00–1,75	25,00–43,75	D	Tidak baik
1,76–2,50	43,76–62,50	C	Kurang baik
2,51–3,25	62,51–81,25	B	Baik
3,26–4,00	81,26–100,00	A	Sangat baik

Sumber: Kemenkes RI<sup>1</sup>

jumlah responden  $(14+1) \times 10 = 150$  responden. Responden penelitian dipilih secara acak dengan *consecutive sampling*. Penelitian dilakukan di Puskesmas Tegal Angus, Kecamatan Teluk Naga, Kabupaten Tangerang, Banten periode bulan Mei–Agustus 2016.

Instrumen penelitian ini adalah kuesioner pilihan menggunakan skala Likert. Peubah yang diamati adalah variabel dependen IKM dan variabel independen yang terdiri atas prosedur pelayanan, persyaratan pelayanan, juga kejelasan petugas pada pelayanan, kedisiplinan petugas, tanggung jawab petugas pelayanan, kemampuan petugas pelayanan tersebut, kecepatan pelayanan, keadilan untuk mendapat pelayanan, kesopanan dan keramahan para petugas, kewajaran biaya pelayanan, kepastian biaya pelayanan, kepastian jadwal pelayanan, kenyamanan lingkungan, serta keamanan pelayanan.

Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini merupakan data primer, yaitu data yang diperoleh langsung dari responden melalui wawancara tatap muka atau *face-to-face interviews* dengan menggunakan kuesioner terstruktur. Kuesioner dibagikan pada waktu jam pelayanan di lokasi penelitian. Analisis data dilaksanakan tiga tahap. Tahap pertama kuesioner yang sudah diisi itu dilakukan pembersihan data dan diberi koding. Jawabannya sesuai dengan skala Likert. Untuk kategori tidak baik diberi nilai persepsi 1, kurang baik diberikan nilai persepsi 2, baik diberi nilai persepsi 3, sangat baik diberikan nilai persepsi 4. Pada tahap kedua dilakukan entri data, yaitu memasukkan data ke dalam *sheet* tabel isian yang terdiri atas 14 unsur kategori pelayanan. Tahap ketiga menghitung nilai rata-rata per unsur kategori pelayanan dan nilai indeks tiap-tiap unit pelayanan. Nilai rata-rata per unsur kategori pelayanan diperoleh dari penjumlahan nilai tiap-tiap unsur kategori pelayanan sesuai jumlah kuesioner yang telah diisi oleh responden, kemudian dibagi dengan jumlah responden yang mengisi. Nilai rata-rata tertimbang per unsur kategori pelayanan diperoleh dari perkalian nilai

rata-rata per unsur kategori pelayanan dengan 0,071. Nilai indeks unit pelayanan diperoleh dari penjumlahan 14 unsur nilai rata-rata tertimbang kategori pelayanan. IKM diperoleh dari nilai indeks unit pelayanan dikali nilai dasar 25.

Kategorisasi hasil pengukuran IKM dapat dilihat pada Tabel 1.

### Hasil

Karakteristik responden merupakan gambaran mengenai responden penelitian ini. Deskripsi karakteristik responden dikelompokkan menjadi beberapa kelompok meliputi usia, jenis kelamin, pendidikan yang terakhir, serta pekerjaan seperti terlihat pada Tabel 2.

Berdasarkan atas hasil penelitian dan setelah dilakukan tabulasi data diperoleh nilai indeks kepuasan dari masyarakat per unsur pelayanan pada Puskesmas Tegal Angus sudah baik seperti terlihat pada Tabel 3.

Nilai IKM Puskesmas Tegal Angus sebesar  $2,54 \times 25 = 63,54$ . Jika dikonversi dengan Tabel 1 maka IKM Puskesmas Tegal Angus masuk dalam kategori baik.

Ada beberapa unsur pelayanan yang memiliki tingkat kepuasan yang kurang baik seperti dapat dilihat pada Tabel 4.

### Pembahasan

Usia pada seseorang dapat mencerminkan kondisi fisik. Dalam kaitannya dengan kesehatan, usia sebenarnya mampu mencerminkan kebutuhan perawatan kesehatan pada diri seseorang. Untuk keperluan perbandingan, WHO seperti dikutip Notoatmodjo<sup>4</sup> menganjurkan pembagian usia itu berdasar atas tingkat kedewasaan menjadi tiga kategori sebagaimana terdapat pada Tabel 2.

Tabel 2 menunjukkan bahwa sebagian besar responden itu (80,7%) adalah usia muda dan dewasa, sedangkan sebanyak 19,3% berusia tua. Penelitian ini mengukur kepuasan masyarakat sehingga responden yang dipilih memang berusia

**Tabel 2 Karakteristik Responden**

Karakteristik Responden	Frekuensi (Orang) n=150	Persentase (%)
<b>Usia (tahun)</b>		
15-49	121	80,7
≥50	29	19,3
<b>Jenis kelamin</b>	74	49,3
Laki-laki	76	50,7
Perempuan		
<b>Tingkat pendidikan</b>		
SD ke bawah	84	56,0
SLTP	34	22,7
SLTA	31	20,7
Diploma	1	0,6
S-1	0	-
S-2	0	-
<b>Pekerjaan</b>		
PNS/TNI/Polri	2	1,3
Pegawai swasta	13	8,7
Wiraswasta	18	12,0
Pelajar/mahasiswa	3	2,0
Ibu rumah tangga	114	76,0

di atas 15 tahun yang dianggap karena sudah cukup matang untuk memberikan pendapat.

Jenis kelamin dapat menunjukkan kondisi fisik seseorang. Dalam hal keterkaitannya dengan kesehatan, jenis kelamin sering kali memberikan arti akan kekuatan fisik seseorang. Responden penelitian ini hampir berimbang antara laki-laki dan perempuan. Responden penelitian ini adalah pasien yang mendapat pengobatan di puskesmas sehingga dapat dikatakan bahwa jumlah pasien

laki-laki dan perempuan hampir sama.

Tingkat pendidikan mampu mencerminkan tingkat intelektualitas seseorang. Kondisi tersebut sering kali berhasil mencerminkan pemilihan lokasi untuk mendapatkan pelayanan kesehatan. Tingkat pendidikan responden terbesar adalah SD ke bawah sebanyak 56%. Hal ini sesuai dengan keadaan demografi di wilayah kerja Puskesmas Tegal Angus yang merupakan daerah menengah ke bawah. Untuk mencerminkan status sosial

**Tabel 3 Indeks Kepuasan Masyarakat di Puskesmas Tegal Angus**

No.	Indikator	Nilai Rata-rata	Nilai Rata-rata Tertimbang
1	Prosedur pelayanan	2,45	0,17
2	Persyaratan pelayanan	2,56	0,18
3	Kejelasan petugas pelayanan	2,53	0,18
4	Kedisiplinan petugas pelayanan	2,43	0,17
5	Tanggungjawab petugas pelayanan	2,64	0,19
6	Kemampuan petugas pelayanan	2,78	0,20
7	Kecepatan pelayanan	2,48	0,18
8	Keadilan mendapatkan pelayanan	2,64	0,19
9	Kesopanan dan keramahan petugas	2,52	0,18
10	Kewajaran biaya pelayanan	2,71	0,19
11	Kepastian biaya pelayanan	2,44	0,17
12	Kepastian jadwal pelayanan	2,44	0,17
13	Kenyamanan lingkungan	2,52	0,18
14	Keamanan lingkungan	2,65	0,19
Jumlah			<b>2,54</b>

**Tabel 4 Tingkat Kepuasan per Unsur Pelayanan di Puskesmas Tegal Angus**

No.	Indikator	Nilai Rata-rata	Kategori
1	Prosedur pelayanan	2,45	Kurang baik
2	Persyaratan pelayanan	2,56	Baik
3	Kejelasan petugas pelayanan	2,53	Baik
4	Kedisiplinan petugas pelayanan	2,43	Kurang baik
5	Tanggungjawab petugas pelayanan	2,64	Baik
6	Kemampuan petugas pelayanan	2,78	Baik
7	Kecepatan pelayanan	2,48	Kurang baik
8	Keadilan mendapatkan pelayanan	2,64	Baik
9	Kesopanan dan keramahan petugas	2,52	Baik
10	Kewajaran biaya pelayanan	2,71	Baik
11	Kepastian biaya pelayanan	2,44	Kurang baik
12	Kepastian jadwal pelayanan	2,44	Kurang baik
13	Kenyamanan lingkungan	2,52	Baik
14	Keamanan lingkungan	2,65	Baik

seseorang dapat dilihat dari jenis pekerjaannya. Jenis pekerjaan responden yang paling banyak adalah ibu rumah tangga, yaitu 76%.

Indeks kepuasan masyarakat digunakan untuk mengetahui bagaimana tanggapan masyarakat pengguna layanan kesehatan terhadap pelayanan yang telah diberikan. Indeks ini dapat digunakan sebagai tolok ukur kualitas pelayanan Puskesmas Tegal Angus, apakah sudah memenuhi standar pelayanan minimal yang telah disyaratkan oleh pemerintah.

Kepuasan masyarakat itu dapat diketahui dengan melihat kualitas pelayanan pada tiap-tiap indikator yang sudah ditentukan, dimulai dengan menganalisis indikator yang ada. Setiap item indikator dianalisis, kemudian skor item indikator tersebut dihitung rata-ratanya untuk menganalisis kualitas kinerja setiap indikator. Setelah semua indikator diukur, baru kemudian total skor keseluruhan 14 indikator yang ada dalam penelitian ini dihitung rata-ratanya untuk menentukan indeks kepuasan masyarakat.

Puskesmas Tegal Angus mengalami kenaikan jumlah kunjungan pasien sejak JKN diberlakukan. Pada tahun 2016 ada 29.000 penduduk di wilayah kerja Puskesmas Tegal Angus yang terdaftar sebagai peserta BPJS kategori PBI (penerima bantuan iuran) yang sebelumnya berasal dari peserta jaminan kesehatan masyarakat miskin (Jamkesmas). Pada era JKN, jumlah kunjungan pasien di Puskesmas Tegal Angus meningkat 30%, artinya dengan peningkatan beban kerja Puskesmas Tegal Angus berhasil mendapatkan kepuasan masyarakat dengan kategori baik.

Berdasar atas Tabel 4, unsur pelayanan yang masih kurang baik sehingga masyarakat kurang

puas mengenai kedisiplinan petugas pelayanan, kepastian tentang jadwal pelayanan, kepastian biaya pelayanan, dan kecepatan pelayanan.

Kedisiplinan petugas merupakan kesungguhan petugas dalam memberikan pelayanan terutama terhadap konsistensi waktu kerja sesuai dengan ketentuan yang berlaku. Keluhan pada unsur ini berhubungan dengan ketersediaan petugas di unit pelayanan puskesmas. Pasien mengeluhkan keterlambatan para petugas yang datang, dengan demikian menyebabkan pasien menunggu.

Kepastian jadwal pelayanan itu merupakan pelaksanaan waktu pelayanan yang sesuai dengan ketentuan yang telah ditetapkan. Unsur kepastian jadwal pelayanan sangat berhubungan dengan unsur kedisiplinan petugas karena pelayanan tidak akan berjalan jika tidak ada petugas. Jika kesiapan petugas masih kurang maka tentu saja akan memengaruhi kepastian jadwal pelayanan.

Kepastian biaya pelayanan dinilai berdasar atas kesesuaian antara biaya yang dibayarkan dan biaya yang telah ditetapkan. Di Puskesmas Tegal Angus, ada tiga kategori pasien menurut pembiayaan, yaitu pasien umum, pasien kartu sehat, dan pasien BPJS. Pasien umum membayar dari kantong sendiri jumlah biaya yang sesuai pelayanan yang diberikan puskesmas. Jumlah biaya sesuai dengan retribusi daerah yang telah ditempel di loket pelayanan Puskesmas Tegal Angus. Pasien kartu sehat adalah pasien yang tidak mampu, tetapi tidak termasuk penerima kartu BPJS PBI. Pasien kartu sehat tidak membayar saat berobat ke puskesmas, biaya pengobatan yang ditanggung Pemerintah Daerah Kabupaten Tangerang. Pasien BPJS berobat ke puskesmas tidak membayar karena sudah membayar iuran.

Salah satu kelemahan penelitian ini adalah tidak membedakan responden itu berdasar atas jenis pembiayaan sehingga kemungkinan kurangnya nilai unsur kepastian tentang biaya pelayanan ini berasal dari responden pasien umum yang harus membayar sendiri pengobatannya di Puskesmas Tegal Angus.

Kecepatan pelayanan dinilai dari target waktu pelayanan yang dapat diselesaikan dalam waktu yang telah ditentukan oleh unit penyelenggara pelayanan di Puskesmas Tegal Angus. Sayangnya, Puskesmas Tegal Angus belum menentukan batas waktu setiap pelayanan yang diberikan. Keluhan dari pasien yang berhubungan dengan kecepatan pelayanan lebih disebabkan oleh waktu tunggu yang lama untuk mendapatkan pelayanan. Hal ini berhubungan juga dengan unsur kedisiplinan dan kepastian jadwal pelayanan. Jika petugas kurang disiplin dengan datang terlambat dan tidak ada kepastian dimulainya waktu pelayanan maka pasien menunggu lebih lama dan mengganggu kecepatan pelayanan menjadi kurang baik.

Unsur kepuasan dari masyarakat yang kurang pada era JKN ini harus segera direspons oleh manajemen dan staf Puskesmas Tegal Angus. Oleh karena saat ini jumlah peserta BPJS di Puskesmas Tegal Angus cukup besar, yaitu 29.000 peserta sehingga jika peserta tidak puas maka peserta BPJS dapat memindahkan *provider* di layanan primer yang juga melayani BPJS seperti klinik umum. Demikian juga jika pasien umum yang membayar sendiri tidak puas mereka dapat pindah ke penyedia layanan kesehatan lainnya.

Puskesmas dapat menggunakan hasil indeks kepuasan dari masyarakat ini sebagai masukan untuk meningkatkan kinerjanya dalam melayani masyarakat di wilayah kerja mereka. Puskesmas diharapkan terus meningkatkan kinerja untuk meningkatkan mutu pelayanan sehingga dapat meningkatkan indeks kepuasan masyarakat itu. Puskesmas perlu melakukan upaya khusus untuk meningkatkan kinerja dalam aspek kedisiplinan petugas, kepastian jadwal pelayanan, kepastian

biaya pelayanan, dan kecepatan pelayanan.

### Simpulan

Indeks kepuasan masyarakat di Puskesmas Tegal Angus sudah baik. Tingkat kepuasan masyarakat berdasar unsur pelayanan sebagian besar sudah baik, sedangkan unsur pelayanan yang membuat masyarakat kurang puas meliputi kedisiplinan petugas pelayanan, kepastian jadwal pelayanan, kepastian tentang biaya pelayanan, dan kecepatan pelayanan.

### Ucapan Terima Kasih

Penelitian ini dibiayai dari dana hibah dosen pemula Direktorat Jenderal Riset dan Pengabdian Masyarakat, Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi RI Tahun Anggaran 2015. Terima kasih juga kepada Lembaga Penelitian Universitas YARSI atas bimbingannya.

### Daftar Pustaka

1. Kementerian Kesehatan RI. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor: 128/Menkes/SK/II/2004 tentang Kebijakan Dasar Pusat Kesehatan Masyarakat.
2. Kementerian Pendayagunaan Aparatur Negara RI. Keputusan Menteri Pendayagunaan Aparatur Negara Nomor: KEP/25/M.PAN/2/2004 tentang Pedoman Umum Penyusunan Indeks Kepuasan Masyarakat Unit Pelayanan Instansi Pemerintah.
3. Gufron A. Penerapan jaminan kesehatan nasional di unit pelayanan kesehatan. Makalah Seminar. YARSI Meeting in Public Health 2014: Dokter Layanan Primer di Era Jaminan Kesehatan Nasional. Gedung YARSI Lantai 12. Juni 2014.
4. Notoatmodjo S. Kesehatan masyarakat. Ilmu dan seni. Jakarta: Rineka Cipta; 2014.

## ARTIKEL PENELITIAN

# Penurunan Kadar Gula Darah Akibat Pemberian Ekstrak Manggis (*Garcinia mangostana*) dan Tomat (*Lycopersicum esculentum* Mill) pada Tikus Diabetes

Yusni,<sup>1</sup> Ieva Baniasih Akbar,<sup>2</sup> Rezania,<sup>1</sup> Raipati Fahlevi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bagian Fisiologi, <sup>3</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

<sup>2</sup>Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

### Abstrak

Masyarakat percaya bahwa kulit manggis dan tomat dapat menurunkan kadar gula darah dan bermanfaat sebagai antidiabetes, namun hal ini perlu diuji untuk menemukan bukti ilmiahnya. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis efek penurunan kadar gula darah akibat pemberian kombinasi ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana*) dengan tomat (*Lycopersicum esculentum* Mill) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) Wistar diabetes. Penelitian ini menggunakan rancangan *pretest-posttest with control group design*. Ekstrak manggis dan tomat dibuat di Laboratorium Kimia, FMIPA, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh, sedangkan pemberian perlakuan dan pemeriksaan kadar gula darah dilakukan di Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh. Waktu penelitian bulan September–November 2015. Subjek penelitian adalah tikus putih jantan galur Wistar sebanyak 30 ekor. Tikus dibagi dalam 3 kelompok secara acak dengan tiap kelompok 10 ekor: kelompok 1 (K1) adalah tikus yang tidak diinduksi aloksan dan tidak diberikan perlakuan (kontrol negatif), kelompok 2 (K2) adalah tikus yang diinduksi aloksan dan tidak diberikan perlakuan (kontrol positif), dan kelompok 3 (K3) adalah tikus yang diinduksi aloksan dan diberikan perlakuan. Perlakuan berupa pemberian ekstrak kulit manggis dan tomat 50 mg/kgBB/hari masing-masing selama 7 hari. Pemeriksaan kadar gula darah (KGD) dilakukan sebelum dan setelah pemberian perlakuan menggunakan glukometer (NESCO®). Analisis data menggunakan uji normalitas, homogenitas, dan uji ANOVA ( $p < 0,05$ ). Hasil penelitian menunjukkan KGD setelah perlakuan pada kelompok perlakuan mengalami penurunan secara bermakna (K1:  $98,10 \pm 14,91$  vs  $92,50 \pm 13,97$ ; K2:  $237,10 \pm 30,31$  vs  $330,10 \pm 63,70$ ; K3:  $277,80 \pm 74,02$  vs  $105,10 \pm 15,89$ ;  $p = 0,00$ ). Simpulan, pemberian kombinasi ekstrak kulit manggis dan tomat dosis 50 mg/kgBB/hari masing-masing menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes. Ekstrak kulit manggis dan tomat berpotensi dikembangkan sebagai obat antidiabetes.

**Kata kunci:** Diabetes, kadar glukosa darah, manggis, tikus Wistar, tomat

## Blood Sugar Levels Reduction by Mangosteen (*Garcinia mangostana*) and Tomato (*Lycopersicum esculentum* Mill) in Diabetic Rats

### Abstract

The people believe that the mangosteen and tomatoes can reduce blood sugar levels and useful as antidiabetic however, this statement still needs to be tested scientifically. The purpose of this study was to analyze the effect of a decrease in blood sugar levels due to the effect of the combination of mangosteen peel extract (*Garcinia mangostana*) and tomato (*Lycopersicum esculentum* Mill) in rats (*Rattus norvegicus*) Wistar. This type of research using a pretest-posttest control group design. The subjects were male Wistar rats with a number of subjects as many as 30 individuals. Rats were divided into 3 groups randomly with each groups of 10 rats: group 1 (K1) were rats that was not induced alloxan and not given treatment (negative control), group 2 (K2) were rats induced alloxan and given no treatment (positive control), and group 3 (K3) were rats induced alloxan and also given treatment. Provision of treatment in the form of mangosteen peel and tomato extract with each dose of 50 mg/kgBW/day and given for 7 days. Blood sampling for checking blood sugar levels was performed before and after treatment. Blood sugar levels examination carried out using a glucometer (NESCO®). Analysis of data using normality, homogeneity, and ANOVA tests ( $p < 0.05$ ). The results showed that the blood sugar levels after administration of a combination of mangosteen peel and tomato extract in the treatment group experienced a significant reduction (K1:  $98.10 \pm 14.91$  vs  $92.50 \pm 13.97$ ; K2:  $237.10 \pm 30.31$  vs  $330.10 \pm 63.70$ ; K3:  $277.80 \pm 74.02$  vs  $105.10 \pm 15.89$ ;  $p = 0.00$ ). It can be concluded that the administration of a combination of mangosteen peel and tomato extract with each dose of 50 mg/kgBW/day can lower blood sugar levels in diabetic rats. This indicates that the mangosteen and tomatoes potential to be developed as an antidiabetic drug.

**Key words:** Blood sugar levels, diabetes, mangosteen, rats, tomato

**Korespondensi:** Dr. Yusni, S.Kp., M.Kes., A.I.F. Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala. Jl. Teuku Tanoh Abee, Banda Aceh, Aceh, Indonesia. *E-mail:* yusni\_johan@yahoo.com

## Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu masalah kesehatan di seluruh dunia termasuk Indonesia. Angka kejadian DM di Indonesia dari tahun ke tahun semakin meningkat. WHO tahun 2005 menyatakan bahwa Indonesia menempati urutan keempat dengan jumlah penderita DM terbesar setelah India, Cina, dan Amerika Serikat dengan prevalensi 8,6% dari jumlah penduduk. Pada tahun 2025 prevalensi DM di Indonesia diprediksikan akan meningkat menjadi 12,4 juta penderita.<sup>1-3</sup> DM dapat menimbulkan berbagai macam komplikasi antara lain gangguan ginjal, saraf, aterosklerosis, kebutaan, serta komplikasi lain yang dapat meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas.<sup>1-3</sup>

Berbagai upaya pengobatan untuk mengontrol kadar gula darah dan mencegah komplikasi pada penderita DM di antaranya dengan penggunaan obat-obatan hipoglikemik yang bersumber dari tetumbuhan. Di antara tetumbuhan yang diduga berpotensi untuk dapat dikembangkan sebagai obat antihiperqlikemia adalah manggis dan tomat. Manggis atau *Garcinia mangostana* merupakan salah satu tanaman tropis yang dipergunakan sebagai tanaman obat-obat tradisional. Beberapa hasil penelitian telah membuktikan bahwa kulit manggis mengandung senyawa *xanthone* yang sangat bermanfaat bagi kesehatan di antaranya penderita infertilitas, diare, nyeri pada abdomen, hemoroid, demam, dislipidemia, diperkirakan bermanfaat menurunkan kadar gula darah, dan lain-lain.<sup>4</sup> Beberapa penelitian yang telah menguji efek manggis di antaranya penelitian Pasaribu dkk.<sup>5</sup> di Medan bahwa ekstrak etanol kulit buah manggis dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit jantan.

Selain manggis, ternyata tomat (*Lycopersicon esculentum Mill*) juga telah dipercaya mampu menurunkan kadar kolesterol, meningkatkan kualitas serta kuantitas sperma, dan juga diduga bermanfaat menurunkan kadar gula darah.<sup>6</sup> Hal ini didukung oleh hasil penelitian Chairunnisa<sup>7</sup> yang mendapatkan bahwa dengan pemberian pasta tomat dosis 35 mg, 40 mg, 45 mg, dan 50 mg dapat menurunkan kadar gula darah mencit diabetes. Hasil penelusuran penulis sejauh ini belum ditemukan hasil penelitian yang menguji pengaruh kombinasi ekstrak kulit manggis dan tomat terhadap penurunan kadar gula darah mencit diabetes.

## Metode

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratoris menggunakan *pretest-posttest with control group design*. Tikus dibagi ke dalam tiga kelompok, yaitu kelompok 1 sebagai kontrol negatif (K1): tikus yang tidak diberikan aloksan dan juga tidak diberikan perlakuan. Kelompok 2 sebagai kontrol positif (K2): tikus yang diberikan aloksan dosis 150 mg/kgBB intraperitoneal dan tidak diberikan perlakuan. Kelompok 3 sebagai perlakuan (KP3), yaitu tikus yang diberi aloksan dosis 150 mg/kgBB intraperitoneal dan diberi perlakuan. Perlakuan yang diberikan merupakan kombinasi ekstrak kulit dari manggis dan tomat dengan dosis 50 mg/kgBB/hari masing-masing.

Subjek penelitian adalah tikus putih jantan *strain* Wistar, berumur 12–16 minggu dengan bobot badan tikus sekitar 150–200 gram dan jumlah subjek 30 ekor tikus. Tikus dikirim dari Yogyakarta dan diadaptasikan selama 7 hari. Pada akhir adaptasi tiap-tiap tikus ditimbang untuk mengetahui berapa bobotnya. Selanjutnya, sebanyak 30 ekor tikus dibagi secara acak menjadi tiga kelompok, yaitu K1, K2, dan K3 dengan tiap-tiap kelompok berjumlah 10 ekor tikus. Setiap kelompok hewan coba dipelihara dalam kandang hewan coba yang berbeda dan kandang tersebut ditaburi sekam pada bagian dasar kandang yang diganti seminggu dua kali. Semua hewan coba setiap harinya diberikan pakan yang sama, yaitu pakan standar T79-4.

Alat yang dipergunakan merupakan kandang pemeliharaan hewan coba, tempat makan dan minum hewan coba, rak tabung reaksi, tabung reaksi penyaring, blender, batang pengaduk, pisau, gelas ukur, pipet tetes, *vacum rotary evaporator*, spuit 1 mL dan 5 mL, sarung tangan, kapas, plester, lanset, glukometer dan setrip (NESCO®), kantong plastik, serta sarung tangan. Bahan yang digunakan adalah sekam padi, tikus, air, pakan standar jenis T79-4, tomat, manggis, etanol 70%, dan darah yang diambil dari darah ekor tikus kurang lebih satu tetes.

Tikus diabetes adalah tikus yang diinduksi aloksan. Induksi aloksan dilakukan dengan cara sebagai berikut: tikus dibiarkan selama tujuh hari untuk proses aklimatisasi hewan percobaan atau proses adaptasi dengan lingkungan. Pada tahap ini semua tikus diberi ransum standar T79-4. Selama proses adaptasi itu, bobot badan dan aktivitas hewan coba terus diperhatikan. Hal tersebut dilakukan agar hewan coba dapat

bergerak aktif dan bobot badannya tidak ada yang kurang dari 150 gram selama dan setelah proses adaptasi sehingga tidak ada sampel yang dikeluarkan. Tikus yang telah beradaptasi dipuasakan selama 16 jam, selanjutnya diperiksa kadar gula darahnya menggunakan glukometer (NESCO®) dan diinduksi dengan aloksan 150 mg/kgBB intraperitoneal. Setelah 2 (dua) hari diinduksi menggunakan aloksan, tikus diperiksa kembali kadar gula darahnya. Jika kadar gula darahnya meningkat  $\geq 142$  mg/dL, berarti tikus menderita diabetes melitus.<sup>8,9</sup>

Buah manggis tersebut dibeli dari perkebunan petani di Aceh Utara, sedangkan tomat diperoleh dari perkebunan petani di Aceh Besar. Proses pembuatan ekstrak itu dilakukan dengan cara sebagai berikut: buah manggis dipilih yang segar, tidak mengeluarkan getah, mempunyai tingkat kematangan yang sama, berasal dari satu tempat pembelian yang sama, sedangkan tomat juga dipilih yang segar, memiliki tingkat kematangan yang sama, sejenis, dan dipilih tomat berjenis tomat apel. Selanjutnya, tiap-tiap 1.500 gram kulit manggis dan tomat dicuci bersih, kemudian dipotong kecil-kecil dan juga dikering-anginkan di dalam ruangan sekitar 5 (lima) hari. Setelah kering diblender dan diekstraksi. Metode untuk melakukan ekstraksi kulit manggis dan tomat dengan cara melakukan maserasi menggunakan pelarut etanol 70% sampai didapatkan maserat berwarna jernih, kemudian dilakukan evaporasi menggunakan *rotary evaporator vacum* sampai diperoleh ekstrak pekat.

Penentuan dosis perlakuan merujuk hasil penelitian oleh Chairunnisa<sup>7</sup> yang menyatakan bahwa dosis terbaik dari ekstrak tomat adalah 35 sampai 50 mg/kgBB/hari, sedangkan menurut Pasaribu dkk.<sup>5</sup> dosis ekstrak manggis yang dapat menurunkan kadar gula darah adalah 50 mg/kgBB/hari, 100 mg/kgBB/hari, serta 200 mg/kgBB/hari sehingga campuran ekstrak dosis yang digunakan merupakan kombinasi dari 50 mg/kgBB/hari ekstrak manggis serta 50 mg/kgBB/hari ekstrak tomat.<sup>5-7</sup> Dosis pemberian kombinasi ekstrak itu kemudian dikonversikan terlebih dahulu dari kgBB menjadi satuan ekor. Volume pemberian yang diberikan kepada hewan coba adalah 1 mL/ekor.

Prosedur pemberian perlakuan itu adalah sebagai berikut: (1) setelah tikus diadaptasikan selama tujuh hari, kemudian pada hari ke-8 tikus dipuasakan selama 16 jam dan diperiksa KGD; (2) dilakukan induksi aloksan selama dua

hari (hari ke-9 dan ke-10) dan diperiksa kembali KGD (data *pretest*); (3) pada hari ke-12 diberikan perlakuan (kombinasi ekstrak kulit manggis dan tomat) setiap pagi hari pukul 08.30–09.00 WIB selama tujuh hari; (4) setelah selesai perlakuan (pada hari ke-19) diperiksa KGD (data *postes*) untuk melihat efek pemberian kombinasi ekstrak kulit manggis dan tomat. Seluruh tikus setelah selesai pelaksanaan perlakuan dan pemeriksaan kadar gula darah (*postes*) masih dalam keadaan hidup dan dalam kondisi baik.

Pengambilan sampel darah tikus dilaksanakan melalui ekornya dengan mempergunakan lanset. Pengukuran KGD itu dilakukan menggunakan glukometer dengan cara sbb.: sebanyak satu tetes darah tikus diambil melalui ekor dan diteteskan pada setrip glukometer, lalu ditunggu selama lebih kurang 10 detik, kemudian dibaca hasilnya dan dicatat. Kadar gula darah menggunakan satuan mg/dL.

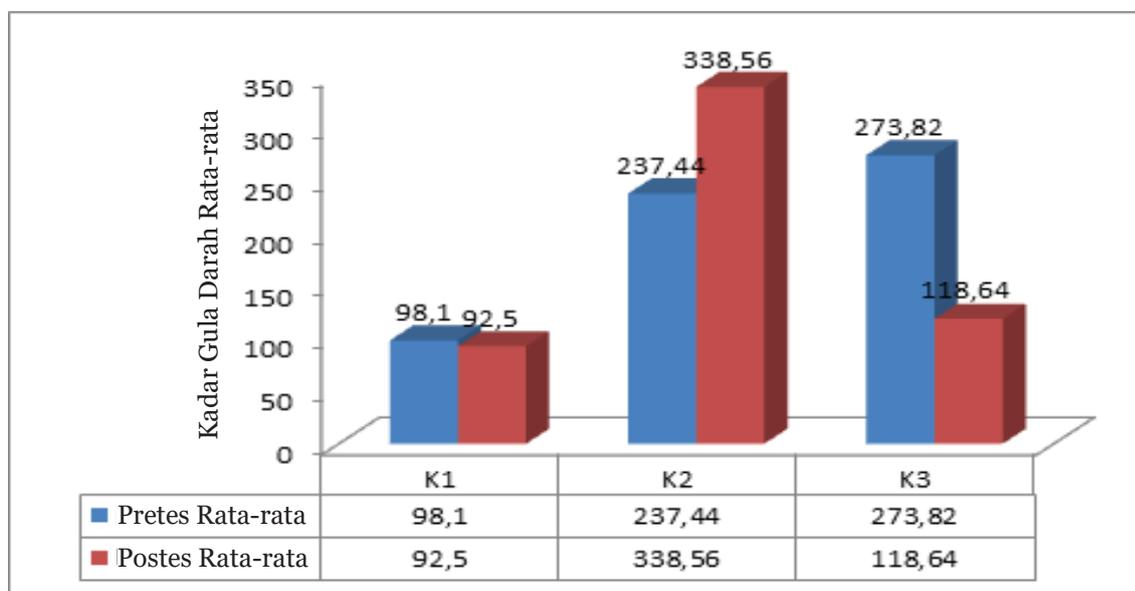
Penelitian ini dilaksanakan di 2 (dua) tempat, yaitu (1) pembuatan ekstrak manggis dan tomat dilaksanakan di Laboratorium Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA), Universitas Syiah Kuala (Unsyiah), Banda Aceh; (2) pemberian perlakuan dan pemeriksaan KGD dilakukan di Laboratorium Hewan Coba, Fakultas Kedokteran Hewan, Unsyiah, Banda Aceh. Waktu penelitian berkisar selama 3 (tiga) bulan mulai September–November 2015.

Analisis data menggunakan uji normalitas data Shapiro-Wilk ( $p > 0,05$ ), uji homogenitas data (*Levene's test*) ( $p > 0,05$ ), serta untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis dan tomat terhadap KGD menggunakan uji *analysis of variance* (ANOVA) satu arah ( $p < 0,05$ ).

## Hasil

Karakteristik fisik fisiologis subjek penelitian berupa bobot badan (g) antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan tidak berbeda ( $p > 0,05$ ). Uji normalitas menggunakan analisis Shapiro-Wilk ( $p > 0,05$ ) didapatkan hasil kadar glukosa antarkelompok berdistribusi normal. Hasil uji homogenitas mempergunakan *Levene's statistic* ( $p > 0,05$ ) juga menggambarkan varian KGD tikus homogen. Data hasil pengukuran KGD tikus pada ketiga kelompok dapat dilihat pada Gambar.

Hasil pengukuran kadar gula darah (KGD) pada kelompok kontrol negatif menurun 5,71%, namun berdasar atas hasil uji ANOVA didapatkan bahwa penurunan KGD tersebut tidak bermakna.



**Gambar** Penurunan Kadar Gula Darah Rata-rata pada Ketiga Kelompok

Artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna KGD pretes dan postes pada kelompok kontrol negatif jika dibanding dengan K2 dan K3. Hasil pengukuran KGD pada kelompok kontrol positif (K2) justru menunjukkan hasil yang berlawanan, yaitu terjadi peningkatan KGD setelah pemberian perlakuan itu. Hasil dari pengukuran KGD pada kelompok perlakuan (K3) didapatkan penurunan KGD sebesar 56,67% setelah dilakukan pemberian kombinasi ekstrak kulit manggis dan ekstrak tomat dosis masing-masing 50 mg/kgBB/hari. Hasil tersebut dilanjutkan dengan uji ANOVA satu arah ( $p < 0,05$ ) dan didapatkan nilai  $p = 0,00$ . Hal ini menunjukkan bahwa terjadi penurunan KGD yang bermakna sesudah pemberian kombinasi ekstrak kulit manggis dan tomat dosis masing-masing 50 mg/kgBB/hari selama tujuh hari pada tikus putih jantan diabetes. Hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa kulit manggis dan tomat mempunyai potensi untuk dikembangkan sebagai obat antidiabetes.

### Pembahasan

Hasil penelitian didapatkan bahwa dari 20 hewan coba yang diberikan aloksan, yaitu 10 ekor tikus kelompok kontrol positif (K2) dan 10 ekor tikus kelompok perlakuan (K3) mengalami peningkatan kadar glukosa di dalam darah (hiperglikemia). Aloksan merupakan suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana, dengan nama lain 2,4,5,6-tetraoxypyrimidine;

2,4,5,6-pirimidintetron dan 1,3-diazinan-2,4,5,6-tetron; asam *mesoxalylurea 5-oxobarbiturate*. Rumus kimia aloksan adalah  $C_4H_2N_2O_4$ . Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat. Aloksan adalah senyawa kimia tidak stabil dan senyawa hidrofilik, serta tidak terdapat dalam makanan sehari-hari.<sup>10</sup>

Senyawa aloksan dan juga produk reduksinya berupa asam dialurik selanjutnya membentuk siklus redoks dengan formasi berupa radikal superoksida. Radikal yang terbentuk kemudian akan mengalami dismutasi menjadi hidrogen peroksida. Aktivitas radikal bebas yang mendapat rangsangan yang tinggi itu lalu meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol yang menyebabkan destruksi yang cepat sel-sel  $\beta$  pankreas. Senyawa aloksan itu terbukti memiliki sifat sitotoksik spesifik pada sel  $\beta$  Langerhans dan aloksan juga membangkitkan gugus radikal yang merusak sel  $\beta$  Langerhans akibat peningkatan radikal bebas di dalam tubuh. Selain kondisi tersebut, dalam tubuh hewan coba juga terjadi ketidakseimbangan radikal bebas yang terbentuk dengan antioksidan, keadaan itu disebut juga stres oksidatif.<sup>10</sup>

Kerusakan sel-sel  $\beta$  Langerhans tersebut akan diikuti dengan penurunan sekresi hormon insulin yang mampu mengakibatkan reaksi glikogenesis dan juga transpor glukosa di dalam sel menjadi berkurang. Sebaliknya, glikogenolisis itu menjadi tidak terkendali dan juga mengakibatkan hewan coba mengalami peningkatan kadar glukosa di dalam darah. Selain radikal superoksida yang

terbentuk, radikal hidroksil yang juga terbentuk selama proses reaksi fenton juga ikut berperan merusak sel beta pankreas yang terdapat dalam tubuh. Selain itu, senyawa aloksan itu ternyata dapat menyebabkan kerusakan membran sel  $\beta$  pankreas melalui peningkatan permeabilitasnya. Kerusakan membran itu mampu mempermudah kerusakan sel-sel  $\beta$  pankreas sehingga insulin menurun. Mekanisme kerja aloksan secara *in vitro* dilihat dari efeknya melalui peningkatan permeabilitasnya menunjukkan bahwa aloksan akan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari organel mitokondria yang lalu mengakibatkan proses oksidasi sel, jaringan, dan organ tersebut akan terganggu. Ion kalsium yang keluar dari mitokondria itu akan mengganggu homeostasis yang merupakan awal kematian sel.<sup>10</sup>

Penelitian yang dilaksanakan oleh Szkudelski<sup>10</sup> mendapatkan bahwa aloksan merusak sel-sel  $\beta$  pankreas melalui pembentukan spesies oksigen reaktif yang diawali dengan reduksi aloksan. Aloksan akan bereaksi dengan agen pereduksi seperti sistein dan enzim yang bergugus SH-. Glukokinase merupakan enzim yang berperan penting atas sekresi insulin dan memiliki gugus SH- maka aloksan memiliki afinitas yang tinggi terhadap enzim glukokinase. Aloksan itu akan bereaksi dengan 2 (dua) gugus SH- dari enzim glukokinase untuk membentuk ikatan dimer lalu akan menyebabkan inaktivasi enzim itu sehingga sekresi insulin terganggu, terjadi kerusakan sel  $\beta$ , kemudian timbul diabetes.

Hasil penelitian memperlihatkan pemberian kombinasi ekstrak kulit manggis dan ekstrak tomat dengan dosis 50 mg/kgBB/hari masing-masing (KP1) pada tikus putih jantan *strain* Wistar diabetes dapat menurunkan KGD. Hal ini diakibatkan oleh tomat dan manggis berperanan sebagai antioksidan yang bekerja memperbaiki kadar gula darah. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Pasaribu dkk.<sup>5</sup> yang menyatakan ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana*) dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, serta 200 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit jantan dengan metode uji toleransi glukosa.

Penelitian lainnya yang dilakukan Arifulloh<sup>12</sup> juga menunjukkan pemberian ekstrak etanol kulit buah manggis dengan dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 750 mg/kgBB dapat menurunkan KGD apabila dibanding dengan kontrol positif kelompok yang diberikan glibenklamid dosis 1,3 mg/kgBB. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak

etanol kulit buah manggis mempunyai potensi sebagai obat antidiabetes yang juga sebanding dengan glibenklamid dosis 1,3 mg/kgBB dengan perbandingan penurunan kadar glukosa darah dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, 750 mg/kgBB, dan kontrol positif (glibenklamid dengan dosis 1,3 mg/kgBB) berturut-turut 29,24%; 39,03%; 48,46%; dan 42,19%. Hasil penelitian Chairunnisa<sup>7</sup> menunjukkan bahwa pemberian pasta tomat dosis 35 mg likopen, 40 mg likopen, 45 mg likopen, serta 50 mg likopen mampu menurunkan kadar gula darah mencit diabetes. Penurunan KGD itu dicurigai disebabkan oleh pengaruh kandungan bahan aktif yang bersifat antioksidan yang terdapat dalam ekstrak kulit manggis seperti *xanthone*<sup>13</sup> dan yang terkandung di dalam ekstrak tomat seperti likopen. Sistem tubuh manusia dilengkapi dengan seperangkat sistem pertahanan untuk menangkal serangan radikal bebas ataupun oksidan sehingga dapat membatasi kerusakan sel yang diakibatkan oleh radikal bebas. Sistem pertahanan ini berupa antioksidan endogen dan antioksidan eksogen. Antioksidan endogen antara lain *superoxide dismutase* (SOD) yang terdapat di mitokondria dan sitosol, *glutathione peroxidase* atau GPX, *glutathione reductase*, serta juga *catalase*. Di samping itu, terdapat juga sistem pertahanan atau antioksidan yang berupa mikronutrien, yaitu  $\beta$ -karoten, vitamin C, dan vitamin E. Sistem pertahanan ini bekerja dengan beberapa cara antara lain berinteraksi langsung dengan radikal bebas, oksidan, atau oksigen tunggal sehingga akan mencegah pembentukan senyawa oksigen reaktif atau mengubah senyawa reaktif menjadi kurang reaktif.<sup>14</sup> Kandungan zat antioksidan yang terdapat pada ekstrak kulit manggis dan ekstrak tomat akan meredam aktivitas senyawa radikal bebas yang berlebih dalam tubuh melalui pemberian atom hidrogen secara langsung dan akan meningkatkan aktivitas antioksidan di endogen dalam tubuh, seperti vitamin E, vitamin C, dan antioksidan lain sehingga menghambat peroksidasi lipid, peningkatan radikal bebas dalam tubuh, dan kerusakan sel  $\beta$  pankreas.<sup>14</sup>

Pada dasarnya, terdapat 2 (dua) mekanisme kerja antioksidan, yaitu secara primer dan sekunder. Secara primer antioksidan bertindak sebagai pemberi atom hidrogen dan antioksidan tersebut sering dinamakan antioksidan primer. Senyawa tersebut mampu memberikan atom hidrogen secara cepat kepada radikal lipida atau mengubahnya menjadi bentuk yang lebih stabil,

sementara turunan radikal antioksidan tersebut memiliki keadaan lebih stabil dibanding dengan radikal lipida. Secara sekunder, antioksidan itu memiliki mekanisme kerja berupa perlambatan laju autooksidasi dengan berbagai mekanisme di luar mekanisme pemutusan rantai autooksidasi dengan cara pengubahan radikal lipida menjadi bentuk yang lebih stabil.<sup>8,13,15</sup>

Penurunan kadar glukosa darah dikarenakan pemberian kombinasi ekstrak kulit manggis dan tomat dapat dijelaskan melalui dua mekanisme utama sebagai akibat kandungan antioksidan di dalamnya, yaitu secara intrapankreatik dan ekstrapankreatik. Mekanisme intrapankreatik oksidan itu bekerja dengan cara memperbaiki atau regenerasi sel-sel  $\beta$  pankreas yang rusak dan melindungi sel-sel  $\beta$  dari kerusakan dan juga merangsang pelepasan hormon insulin dengan kandungan antioksidan di dalamnya. Peningkatan sekresi hormon insulin disebabkan oleh efek perangsangan terhadap saraf simpatis (simptomimetik) likopen dan *xanthone* yang berefek terhadap peningkatan sekresi insulin. Di samping itu, mekanisme ekstrapankreatik dengan melalui berbagai mekanisme, seperti likopen dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menghambat absorpsi glukosa dalam usus, meningkatkan transportasi glukosa di dalam darah, merangsang sintesis glikogen, dan juga menghambat sintesis glukosa dengan menghambat enzim glukosa 6-fosfatase, fruktosa 1,6-bifosfatase, disertai dengan meningkatnya proses oksidasi glukosa melalui glukosa 6 fosfat dehidrogenase. Saling melengkapinya fungsi *xanthone* dan likopen akan lebih meningkatkan kemampuan memperbaiki kadar glukosa.<sup>12-14</sup>

Pemberian kombinasi ekstrak kulit manggis dan ekstrak tomat dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes diperkirakan akibat aktivitas antioksidan keduanya yang tergolong sebagai antioksidan primer. Cara kerja tiap-tiap antioksidan adalah secara sinergis dan saling menguatkan satu dengan yang lainnya dalam hal menyeimbangkan produksi radikal bebas dalam tubuh dan ketersediaan antioksidannya. Kondisi tersebut menurunkan stres oksidatif sehingga akan terjadi penurunan kadar glukosa darah yang jauh lebih baik dibanding dengan pemberian ekstrak tunggal.<sup>12</sup> *Xanthone* yang terdapat di dalam kulit manggis dan likopen yang terdapat di dalam tomat keduanya adalah antioksidan primer yang bekerja dengan cara memberikan kelebihan satu atau lebih atom

hidrogen kepada radikal bebas yang mempunyai kekurangan satu atau lebih atom. Alokasi dapat meningkatkan radikal bebas itu dalam tubuh dengan cara membentuk radikal bebas berlebih, seperti radikal hidroksil, radikal superoksida, dan lain-lain. Jadi, pemberian ekstrak manggis dan tomat yang berfungsi sebagai antioksidan menyebabkan radikal yang terbentuk menjadi stabil kembali, dan bahkan dengan keberadaan antioksidan berada jauh di atas radikal bebas disebabkan oleh pemberian antioksidan likopen dan *xanthone* akan merangsang pembentukan dan kerja antioksidan endogen.<sup>12-14</sup>

Berdasar atas fisiologi, pengaruh pemberian kombinasi ekstrak kulit manggis dan ekstrak tomat dalam menurunkan kadar gula darah adalah melalui cara kerja tiap-tiap antioksidan yang terkandung dalam kulit manggis dan tomat. Kulit manggis mengandung senyawa *xanthone* yang sangat baik bagi tubuh dan merupakan zat golongan fenolik yang berfungsi sebagai antioksidan primer.<sup>14</sup> Senyawa *xanthone* itu merupakan salah satu antioksidan yang paling banyak terkandung dalam kulit buah manggis.<sup>14</sup> *Xanthone* berfungsi sebagai antioksidan dan akan memanfaatkan gugus hidroksida atau OH yang dimilikinya untuk dapat mengikat radikal bebas dalam tubuh. Hasil penelitian di Jepang sudah membuktikan bahwa *xanthone* berperan sebagai antidiabetik yang dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah pada tikus percobaan dengan kasus diabetes melitus tipe II dengan cara menangkap produksi radikal bebas berlebih yang terbentuk dalam tubuh.<sup>13,14</sup>

Tomat mengandung antioksidan paling baik, yakni likopen yang sama sekali tidak diproduksi oleh tubuh.<sup>15</sup> Mekanisme likopen mencegah penyakit kronik dan degeneratif di antaranya diabetes melalui mekanisme oksidatif. Likopen mengikat oksigen reaktif itu dan meningkatkan potensi antioksidan sehingga dapat mengurangi kerusakan oksidatif pada lipid (termasuk lipid membran dan lipoprotein), protein, dan DNA. Mekanisme nonoksidatifnya melalui fungsi gen dan memperbaiki *gap-junction communication*, modulasi hormon, dan juga respons imun atau pengaturan metabolisme yang semuanya dapat menurunkan penyakit kronik, salah satunya adalah DM.<sup>12,15</sup>

## Simpulan

Pemberian kombinasi ekstrak kulit manggis dan

tomat dosis 50 mg/kgBB/hari masing-masing menurunkan kadar glukosa dalam darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan diabetes sehingga ekstrak kulit manggis dan tomat berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat antidiabetes.

### Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan terima kasih kepada semua staf Laboratorium Hewan Coba, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala dan juga staf Laboratorium Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Syiah Kuala atas bantuannya dalam pelaksanaan penelitian ini.

### Daftar Pustaka

1. Suyono S. Diabetes melitus di Indonesia. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, penyunting. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi IV. Jilid III. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2007. hlm. 1852–6.
2. Yusni. Mengatasi sindrom metabolik dengan tanaman herbal. Darussalam Banda Aceh: Syiah Kuala University Press; 2014.
3. Isselbacher KJ, Braunwald EW, Jean DM, Joseph BF, Anthony SK, Dennis L, penyunting. Harrison: prinsip-prinsip ilmu penyakit dalam. Volume 1. Ahmad H Asdie, alih bahasa. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 1999.
4. Hanani E, Elya B, Katrin B. Antioxidant activity of combination of *Garcinia mangostana* pericarp and *Hibiscus sabdariffa* calyces. *Int J PharmTech Res.* 2013;5(1):162–6.
5. Pasaribu F, Sitorus P, Bahri S. Uji ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L) terhadap penurunan kadar glukosa darah. *J Pharm Pharmacol.* 2012;1(1):1–8.
6. Preedy VR, Watson RR, penyunting. Tomatoes and tomato products. Nutritional, medicinal and therapeutic properties. Enfield, New Hampshire, USA: Science Publishers; 2008.
7. Chairunnisa R. Pengaruh jumlah pasta tomat terhadap penurunan kadar gula darah pada mencit diabetes [diunduh 31 Maret 2016]. Tersedia dari: <http://dokumen.tips/documents/pengaruh-jumlah-pasta-tomat.html>.
8. Hayati A, Karolina L, Subani NB, Yudiwati R. The potential of *Garcinia mangostana* pericarp extract on spermatogenesis and sperm quality of mice (*Mus musculus*) after 2-methoxyethanol exposure. *J Appl Environ Biol Sci.* 2014;4(4):47–51.
9. Sobir, Poerwanto R. Mangosteen genetics and improvement. *Int J Plant Breeding.* 2007;1(2):105–11.
10. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in beta cell of the pancreas. *Physiol Res.* 2001;50(6):537–46.
11. Shibata MA, Iinuma M, Morimoto J, Kurose H, Akamatsu K, Okuno Y, dkk.  $\alpha$ -mangostin extracted from the pericarp of the mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn) reduces tumor growth and lymph node metastasis mammary cancer carrying a p53 mutation. *BMC Med.* 2011;9(69):3–13.
12. Arifulloh. Ekstraksi likopen dari buah tomat (*Lycopersicon esculentum* Mill) dengan berbagai komposisi pelarut (skripsi). Jember: Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Jember; 2013.
13. Pedraza-Chaverri J, Cárdenas-Rodríguez N, Orozco-Ibarra M, Pérez-Rojas JM. Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana*). *Food Chem Toxicol.* 2008;46(10):3227–37.
14. Kosem N, Han YH, Moongkarndi P. Antioxidant and cytoprotective activities of methanolic extract from *Garcinia mangostana* hulls. *Sci Asia.* 2007;33:283–92.
15. Yeni Sulistyowati. Pengaruh pemberian likopen terhadap status antioksidan (vitamin C, vitamin E, dan glutathion peroksidase) tikus (*Rattus norvegicus* galur Sprague Dawley) hiperkolesterolemik (tesis). Semarang: Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Program Pascasarjana, Universitas Diponegoro; 2007.

## ARTIKEL PENELITIAN

---

# Pengaruh Pemberian Vitamin D terhadap Gambaran Foto Toraks Pasien Tuberkulosis Paru Beretnis Batak

Debby Mirani Lubis,<sup>1,3</sup> Yahwardiah Siregar,<sup>1</sup> Bintang Y.M. Sinaga,<sup>2</sup> Seri Rayani Bangun<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Progam Studi Ilmu Biomedik, <sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Paru,  
Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara,

<sup>3</sup>Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara,

<sup>4</sup>STIKes St. Elisabeth, Medan

### Abstrak

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang sampai sekarang masih menjadi masalah kesehatan dunia. Vitamin D dapat berperan melawan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* melalui mekanisme *cathelicidin* intraseluler. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian vitamin D terhadap perbaikan foto toraks pada pasien TB paru beretnis Batak. Sebanyak 42 pasien yang memenuhi kriteria inklusi diambil dari beberapa puskesmas di Kota Medan dan Kabupaten Deli Serdang selama bulan Januari–Juni 2016. Penelitian ini adalah penelitian analitik dengan desain eksperimental murni tersamar tunggal (*single-blind randomized controlled trial*). Pasien dibagi secara acak menjadi kelompok vitamin D dan kelompok plasebo. Kelompok vitamin D diberikan tablet vitamin D oral 100.000 IU (2,5 mg) sebanyak 4 kali pemberian (minggu ke-0, 2, 4, 6). Kedua kelompok diperiksa kadar vitamin D dan foto toraks sebelum dan sesudah pengobatan selama 8 minggu. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok dengan pemberian vitamin D menunjukkan kenaikan kadar vitamin D secara signifikan ( $p=0,00$ ) dibanding dengan kelompok yang diberi plasebo (0,26). Tidak ada perbedaan yang bermakna pada perbaikan foto toraks ( $p=0,06$ ) antara kelompok vitamin D dan plasebo, tetapi jumlah subjek yang mengalami perbaikan foto zona paru pada kelompok vitamin D lebih banyak dibanding dengan kelompok plasebo (2:1). Simpulan, pemberian vitamin D tidak memengaruhi perbaikan foto toraks pada pasien TB paru beretnis Batak.

**Kata kunci:** Foto toraks, suku Batak, tuberkulosis, vitamin D

## The Effect of Vitamin D on Chest X-ray Profile in Batak Ethnicity Pulmonary Tuberculosis Patients

### Abstract

Tuberculosis is an infectious disease that is still a global health problem. Vitamin D may play a role in fighting the bacteria *Mycobacterium tuberculosis* through the mechanism of intracellular cathelicidin. This study aimed to determine the effect of vitamin D on the improvement of chest x-ray in patients with pulmonary tuberculosis from Batak ethnicity. As much as 42 patients who met the inclusion criteria taken from several clinics in Medan City and Deli Serdang District in January to June 2016. This is an analytical study using single-blind randomized controlled trial design. Patients were divided into groups of vitamin D and placebo groups. Vitamin D group was given vitamin D tablet 100,000 IU (2.5 mg) orally 4 times (0, 2, 4, 6 weeks). Levels of vitamin D and chest x-ray before and after 8 weeks of treatment were examined. The results showed that group with vitamin D levels increased significantly ( $p=0.00$ ) compared to the placebo group (0.26). There was no significant difference in the improvement of thoracic images ( $p=0.06$ ) between group with vitamin D and placebo groups. However, the number of subjects who experienced improvement of lung zone images in the vitamin D group more than the placebo group (2:1). In conclusion, vitamin D does not affect the improvement of chest x-ray in patients with pulmonary tuberculosis from Batak ethnicity.

**Key words:** Batak ethnicity, thorax photo, pulmonary tuberculosis, vitamin D

---

**Korespondensi:** Debby Mirani Lubis. Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. *E-mail:* debbymiranilubis@yahoo.com

## Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) adalah salah satu penyakit menular yang masih menjadi masalah kesehatan dunia sampai saat ini. Pada tahun 2013 menurut *World Health Organization* (WHO) diperkirakan terdapat 9 juta orang di seluruh dunia menderita TB (56% kasus terdapat di wilayah Asia Tenggara dan Pasifik Barat) dan 1,5 juta kematian yang disebabkan oleh TB. Pada tahun 2013 Indonesia berada pada urutan ke-5 estimasi insidensi kasus TB di seluruh dunia.<sup>1</sup> Prevalensi TB berdasar atas pemeriksaan dahak, foto toraks, atau keduanya pada penduduk Indonesia sebesar 0,4% (tahun 2013).<sup>2</sup>

Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan bagaimana mekanisme vitamin D dalam meningkatkan daya tahan tubuh melawan infeksi bakteri *M. tuberculosis*. Vitamin D dapat meningkatkan sintesis dari komponen sistem imun bawaan melalui kompleks reseptor vitamin D (RVD) dengan bentuk aktif dari vitamin D, yaitu 1,25D<sub>3</sub>; salah satunya *cathelicidin* yang mempunyai peranan penting melawan infeksi *Mycobacterium*. Hal inilah yang dapat dijadikan dasar pemikiran melakukan penelitian pengaruh pemberian vitamin D terhadap perbaikan foto toraks pada pasien TB beretnis Batak.<sup>3</sup>

## Metode

Penelitian ini adalah penelitian analitik dengan desain eksperimental murni tersamar tunggal atau *single-blind randomized controlled trial*. Pemilihan sampel penelitian ini menggunakan teknik *consecutive sampling* dengan kriteria inklusi, yaitu pasien TB paru BTA (+) kategori 1, laki-laki atau perempuan etnis Batak berusia 18–65 tahun. Etnis Batak diperoleh dari dua generasi sebelumnya (kakek-nenek, ayah-ibu). Kriteria eksklusi: terdapat defisiensi kekebalan seperti HIV, riwayat diabetes melitus, riwayat transplantasi organ, terdapat gangguan fungsi ginjal, terdapat gangguan fungsi hati, keganasan, pengobatan dengan steroid, hamil dan menyusui, penderita TB ekstraparu, alergi terhadap vitamin D, pasien sedang dalam mengonsumsi vitamin D, dan indeks massa tubuh  $\leq 18,5$ . Pengambilan sampel dilakukan di beberapa puskesmas di Kota Medan. Jumlah keseluruhan sampel sebanyak 42 penderita TB paru BTA (+) kategori 1 (kasus baru dan belum pernah mendapatkan pengobatan TB) serta beretnis Batak. Dari 42 sampel, sebanyak 21 orang masuk dalam kelompok vitamin D dan

21 orang masuk ke dalam kelompok plasebo. Pemeriksaan foto dada dilaksanakan oleh dokter spesialis radiologi yang sedang bertugas di tempat pengambilan foto. Pemeriksaan kadar vitamin D dilakukan dengan teknik ELISA di Laboratorium Terpadu FK USU.

Variabel bebas adalah pengaruh pemberian vitamin D pada pasien TB paru beretnis Batak dan variabel terikatnya adalah perbaikan foto toraks. Karakteristik subjek berdasar atas jenis kelamin, usia, dan tempat pengambilan sampel merupakan tabel frekuensi. Data yang diperoleh dicatat dan ditabulasi serta diolah secara statistik menggunakan program SPSS. Untuk mengetahui perubahan kadar vitamin D itu sebelum dengan sesudah perlakuan dilakukan uji T-berpasangan apabila data berdistribusi normal, bila tidak normal dilakukan uji nonparametrik Wilcoxon. Untuk menilai hubungan pemberian vitamin D dengan perbaikan foto toraks digunakan uji *chi-square*.

## Hasil

Subjek penelitian berjumlah 42 orang terdiri atas 27 laki-laki dan 15 perempuan. Pada kelompok vitamin D kelompok usia paling banyak adalah kelompok termuda 7 dari 21 orang (19–25 tahun), sedangkan pada kelompok plasebo paling banyak pada kelompok 41–47 tahun, yaitu 8 dari 21 orang. Berdasar atas riwayat kebiasaan merokok, kelompok vitamin D dan plasebo memiliki jumlah subjek yang sama, yaitu 11 dari 21 orang merokok masing-masing.

**Tabel 1 Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian**

Variabel	Vitamin D n=21	Plasebo n=21	Total n=42
<b>Jenis kelamin</b>			
Laki-laki	14	13	27
Perempuan	7	8	15
<b>Usia (tahun)</b>			
19–25	7	1	8
26–33	4	0	4
34–40	3	0	3
41–47	6	8	14
48–54	0	6	6
55–61	0	5	5
62–63	1	1	2
<b>Riwayat merokok</b>			
Ya	11	11	22
Tidak	10	10	20

**Tabel 2 Kadar Vitamin D Rata-rata Subjek Penelitian Sebelum dan Sesudah Pengobatan pada Kedua Kelompok**

Kelompok	n	Mean±SD Sebelum	Mean±SD Sesudah	Perbedaan Rata-rata	Nilai p
Vitamin D	21	30,93±8,78	60,62±21,24	29,69±21,42	0,00
Plasebo	21	29,81±7,54	31,21±8,18	1,39±5,49	0,26

**Tabel 3 Distribusi Frekuensi berdasarkan Luas Lesi Foto Toraks Sebelum Pengobatan pada Kedua Kelompok**

Luas Lesi	Vitamin D	Plasebo	Total
	n=21	n=21	n=42
Minimal	0	1	1
Moderat	11	11	22
<i>Far advance</i>	10	9	19

Perbedaan kadar vitamin D rata-rata sebelum dibandingkan dengan sesudah pengobatan pada kelompok vitamin D: 29,69 ng/mL (SD=21,42), sedangkan kelompok plasebo sebesar 1,39 ng/mL (SD=5,49). Pada uji t-berpasangan didapat  $p=0,00$  pada kelompok vitamin D yang berarti ada kenaikan bermakna kadar vitamin D rata-rata sebelum dengan sesudah pengobatan. Pada uji yang sama untuk kelompok plasebo  $p=0,26$  yang berarti tidak ada kenaikan yang bermakna kadar vitamin D rata-rata sebelum dibandingkan dengan sesudah pengobatan.

Penilaian foto toraks pada penelitian ini terdiri atas penilaian luas lesi, perbaikan luas lesi, serta jumlah zona yang menunjukkan kerusakan dan perbaikan pada foto toraks.

Menurut *American Tuberculosis Association*,<sup>4</sup> foto toraks dapat dikategorikan menjadi empat kategori berdasar atas luasnya lesi, yaitu negatif, minimal, moderat, dan *far advance*. Tidak ada subjek yang memiliki luas lesi minimal pada

kelompok vitamin D dan terdapat seorang yang mempunyai luas lesi minimal pada kelompok plasebo. Luas lesi yang paling banyak dijumpai pada subjek penelitian adalah luas lesi moderat. Berdasarkan atas perubahan luas lesinya sesudah pengobatan, dijumpai lima kategori perubahan seluruh subjek penelitian, yaitu perubahan dari moderat menjadi minimal, *far advance* menjadi moderat, *far advance* menjadi minimal, kategori *far advance* menjadi negatif, dan kategori subjek yang tidak mengalami perubahan yang bermakna pada luasnya lesi. Dalam penelitian ini, kategori tidak terdapat perubahan pada foto toraks berarti tidak ada perubahan kategori luas lesi meskipun terdapat pengurangan kepadatan pada area yang mengalami kerusakan.

Pada foto toraks, paru dapat dibagi menjadi enam zona (lapangan paru), yaitu zona kanan atas, kiri atas, kanan tengah, kiri tengah, kanan bawah, dan kiri bawah yang dipisahkan oleh iga (*costa*) kedua dan keempat anterior. Penilaian

**Tabel 4 Distribusi Frekuensi berdasarkan Perubahan Luas Lesi Foto Toraks Sesudah Pengobatan pada Kedua Kelompok**

Perubahan Luas Lesi	Vitamin D	Plasebo	Total
	n=21	n=21	n=42
Tidak ada perubahan	8	15	23
Moderat --> minimal	7	1	8
<i>Far advance</i> --> moderat	5	4	9
<i>Far advance</i> --> minimal	1	0	1
<i>Far advance</i> --> negatif	0	1	1

**Tabel 5 Perbedaan Jumlah Perbaikan Zona Foto Toraks pada Kedua Kelompok**

Jumlah Perbaikan Zona	Vitamin D	Plasebo
	n=21	n=21
0	7	14
1	10	3
2	4	3
3	0	1

**Tabel 6 Proporsi Perbaikan Zona Foto Toraks pada Kedua Kelompok**

Perbaikan	Vitamin D	Plasebo	Nilai p
	n=21	n=21	
Menetap	7	14	0,06
Membaik	14	7	

perbaikan pada zona paru di dalam penelitian ini adalah didapatkan zona yang bersih pada foto toraks setelah 2 (dua) bulan pengobatan. Pengurangan kepadatan pada zona yang rusak tidak masuk dalam kategori perbaikan. Pada penelitian ini dijumpai empat kategori perbaikan zona dari keseluruhan sampel, yaitu tidak ada perbaikan (0), perbaikan pada 1 zona, perbaikan pada 2 zona, dan perbaikan pada 3 zona. Tidak ada subjek penelitian yang mengalami perbaikan sejumlah 4, 5, dan 6 zona.

Pemberian vitamin D memperlihatkan jumlah perbaikan yang lebih banyak daripada plasebo, yaitu 14 orang dibanding dengan 7 orang. Uji *chi-square* menunjukkan  $p=0,06$  yang berarti tidak ada hubungan yang bermakna antara pemberian vitamin D dan perbaikan foto toraks pada pasien TB paru beretnis Batak.

### Pembahasan

Karakteristik subjek penelitian dinilai berdasar atas jenis kelamin, usia, dan juga status merokok. Jenis kelamin yang banyak pada subjek adalah laki-laki (rasio=9:5). Keadaan ini sesuai dengan data WHO tahun 2014 bahwa jumlah kasus terbanyak penyakit tuberkulosis adalah laki-laki apabila dibanding dengan perempuan. Berdasar atas karakteristik usia, kelompok vitamin D mempunyai subjek terbanyak dengan rentang usia yang lebih muda (19–25 tahun) dibanding dengan kelompok plasebo (41–47 tahun).<sup>1</sup> Hal ini berbeda dengan hasil Riskesdas tahun 2013 yang menyatakan prevalensi kasus TB meningkat

dengan pertambahan usia.<sup>2</sup> Berdasarkan riwayat kebiasaan merokok, kelompok vitamin D dan plasebo mempunyai jumlah subjek yang sama. Merokok merupakan salah satu faktor yang dapat memengaruhi imunitas.<sup>5</sup> Pada penelitian ini, dijumpai proporsi yang relatif sama antara subjek yang merokok dan tidak sehingga tidak dapat dikatakan bahwa merokok dapat memengaruhi kerentanan terhadap TB pada penelitian ini.

Pada kelompok vitamin D, status vitamin D sebelum pengobatan proporsi terbanyak adalah subjek dengan status vitamin D yang optimal yang sama halnya dengan kelompok plasebo. Hal ini sama dengan penelitian kasus kontrol yang dilakukan oleh Grange dkk.<sup>6</sup> di Indonesia bahwa kadar vitamin D pada kasus (n=40) dan pada kontrol (n=38) menunjukkan level yang optimal. Begitu juga dengan penelitian yang dilakukan Chan dkk.<sup>7</sup> di Hong Kong maupun Davies dkk. di Thailand<sup>8</sup> dan Kenya<sup>9</sup> yang menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang optimal pada kelompok kasus. Hasil yang berbeda pada penelitian yang dilakukan oleh Siswanto dkk.<sup>10</sup> di Indonesia yang menunjukkan kadar vitamin D pasien TB berada dalam status defisiensi (<20 ng/mL). Hasil yang berbeda ini kemungkinan dapat dipengaruhi oleh berbagai hal salah satunya faktor etnis. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan hasil yang berbeda pada populasi etnis yang berbeda.

Kenaikan kadar vitamin D yang bermakna didapatkan pada kelompok yang diberi vitamin D ( $p=0,00$ ) apabila dibanding dengan kelompok plasebo ( $p=0,26$ ). Hal ini kemungkinan dapat dipengaruhi oleh banyak hal antara lain dosis

vitamin D yang cukup efektif, metode pemberian obat yang dilakukan (subjek mengonsumsi obat langsung di hadapan peneliti), ataupun fungsi penyerapan saluran cerna pasien dalam kondisi optimal yang kemungkinan berhubungan dengan indeks massa tubuh pasien yang normal.

Berdasar atas luas lesi pada foto toraks, subjek penelitian paling banyak memiliki lesi moderat. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Salahuddin dkk.<sup>12</sup> di Arab Saudi. Hal yang menarik didapatkan pada penelitian ini, yaitu delapan subjek yang tidak mengalami perubahan luas lesi pada kelompok vitamin D dan terdapat seorang pada kelompok plasebo yang mengalami perubahan foto luas lesi *far advance* menjadi negatif. Hal ini menunjukkan bahwa pengobatan tuberkulosis itu dapat dipengaruhi oleh banyak faktor selain imunitas, seperti virulensi kuman, kepatuhan pasien untuk meminum obat TB, dan etnisitas.

Pada penelitian ini pemberian vitamin D memperlihatkan bahwa jumlah perbaikan foto toraks yang lebih banyak daripada plasebo, namun uji statistik *chi-square* mempunyai nilai  $p=0,06$  yang berarti tidak ada hubungan yang bermakna antara pemberian vitamin D dan perbaikan foto toraks. Penelitian Siswanto dkk.<sup>10</sup> menunjukkan perbedaan proporsi yang bermakna pada foto toraks antara kelompok vitamin D dan plasebo sesudah dilaksanakan 1 (satu) bulan pengobatan, namun sesudah dua bulan pengobatan perbedaan foto toraks itu menjadi tidak bermakna antara kedua kelompok. Penelitian yang dilakukan oleh Martineu dkk.<sup>13</sup> juga memperlihatkan hasil tidak ada perbedaan bermakna pada zona yang terlihat pada foto toraks. Wejse dkk.<sup>14</sup> memperlihatkan pemberian vitamin D (dosis 100.000 IU dua kali pemberian) tidak memengaruhi perbaikan klinis pada pasien. Keadaan yang berbeda dijumpai pada penelitian Salahuddin dkk.<sup>12</sup> di Arab Saudi yang menunjukkan perbedaan bermakna jumlah zona rata-rata yang terlihat antara kelompok vitamin D dan kelompok plasebo. Di samping itu, terjadi perbedaan pengurangan ukuran kavitas yang bermakna antara kedua kelompok tersebut. Perbedaan hasil ini dapat disebabkan oleh banyak hal selain status imunitas pasien, yaitu virulensi kuman dan etnisitas seperti yang dikemukakan oleh Sutaria dkk.<sup>3</sup>

Proses penyembuhan penyakit tuberkulosis dapat dipengaruhi oleh banyak faktor selain kadar vitamin D, di antaranya faktor imunitas, virulensi kuman (TB-MDR), serta faktor kebiasaan seperti

merokok dan minum alkohol. Faktor etnis juga dapat memengaruhi kerentanan dan perbaikan terhadap tuberkulosis sehingga perlu dilakukan penelitian yang sama pada etnis yang berbeda dari penelitian ini.

Terdapat 7 (tujuh) orang pada kelompok D penelitian ini yang tidak mengalami perbaikan sedikitpun sesudah mendapat pengobatan TB. Untuk kasus seperti ini kemungkinan disebabkan oleh TB-MDR sehingga pada kasus ini seharusnya diperiksa *gene expert* untuk memastikannya.

### Simpulan

Pemberian vitamin D pada TB paru beretnis Batak dengan dosis 2,5 mg (100.000 IU) sebanyak 4 kali (minggu ke-0, 2, 4, 6) meningkatkan kadar vitamin D, namun tidak memengaruhi perbaikan foto toraks.

### Daftar Pustaka

1. WHO. Global tuberculosis report 2014. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2014.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI. Riset kesehatan dasar (Riskesdas) 2013. Jakarta: Kemenkes RI; 2013.
3. Sutaria N, Liu CT, Chen TC. Vitamin D status, receptor gene polymorphisms, and supplementation on tuberculosis: a systematic review of case-control studies and randomized controlled trials. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014;1(4):151–60.
4. Soetikno RD, Derry. Kesesuaian antara foto toraks dan mikroskopis sputum pada evaluasi respons pengobatan tuberkulosis paru setelah enam bulan pengobatan. *MKB*. 2011;43(3):140–5.
5. Sinaga BYM, Amin M, Siregar Y, Sarumpaet SM. Correlation between vitamin D receptor gene FOKI and BSMI polymorphisms and the susceptibility to pulmonary tuberculosis in an Indonesian Batak-ethnic population. *Acta Med Indones*. 2014;46(4):275–82.
6. Grange JM, Davies PD, Brown RC, Woodhead JS, Kardjito T. A study of vitamin D levels in Indonesian patients with untreated pulmonary tuberculosis. *Tubercle*. 1985; 66(3):187–91.
7. Chan TY, Poon P, Pang J, Swaminathan R, Chan CH, Nisar M, dkk. A study of calcium and vitamin D metabolism in Chinese

- patients with pulmonary tuberculosis. *J Trop Med Hyg.* 1994;97(1):26–30.
8. Davies PD, Church HA, Bovornkitti S, Charumilind A, Byrachandra S. Altered vitamin D homeostasis in tuberculosis. *Int Med Thailand.* 1988;4:45–7.
  9. Davies PD, Church HA, Brown RC, Woodhead JS. Raised serum calcium in tuberculosis patients in Africa. *Eur J Respir Dis.* 1987;71(5):341–4.
  10. Siswanto, Sumarno, Jane Y, Widayanti OA, Muktiati NS. Pengobatan suportif vitamin D mempercepat konversi sputum dan perbaikan gambaran radiologis penderita tuberkulosis. *JKB.* 2009;25(3):128–32.
  11. Rashedi J, Asgharzadeh M, Moaddab SR, Sahebi L, Khalili M, Mazani M, dkk. Vitamin D receptor gene polymorphism and vitamin D plasma concentration: correlation with susceptibility to tuberculosis. *Adv Pharm Bull.* 2014;4(Suppl 2):607–11.
  12. Salahuddin N, Ali F, Hasan Z, Rao N, Aqeel M, Mahmood F. Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis: results of the SUCCINCT Study [Supplementary Cholecalciferol in recovery from tuberculosis]. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2013;13:22.
  13. Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, Hanifa Y, Islam K, Claxton AP, dkk. High-dose vitamin D<sub>3</sub> during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9761):242–50.
  14. Wejse C, Gomes VF, Rabna P, Gustafson P, Aaby P, Lisse IM, dkk. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(9):843–50.

## Indeks Massa Ventrikel Kiri dengan Disfungsi Diastole pada Pasien Konsentrik Penyakit Jantung Hipertensi

Chaerul Achmad,<sup>1</sup> Erwan Martanto,<sup>1</sup> Toni Mustahsani Aprami,<sup>1</sup> Augustine Purnomowati,<sup>1</sup> R. Reni Farenia Soedjana Ningrat,<sup>2</sup> Mega Febrianora<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung,

<sup>2</sup>Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

### Abstrak

Hipertrofi ventrikel kiri ditunjukkan secara objektif dengan peningkatan indeks massa ventrikel kiri (IMVK). Peningkatan massa ventrikel kiri dan dilatasi jantung ruang adalah parameter untuk penyakit jantung hipertensi (PJH). *Remodeling* jantung ini mengubah fungsi jantung yang mengakibatkan disfungsi diastolik. Penelitian ini bertujuan menemukan korelasi antara IMVK dan disfungsi diastolik pada pasien PJH konsentrik. Terdapat 49 pasien PJH konsentrik. Dari 49 pasien, 43 pasien dilibatkan, 15 laki-laki (35%) dan 28 perempuan (65%) memenuhi kriteria inklusi. Penelitian dilakukan di *Cardiac Centre* RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung periode 1 Oktober 2014–15 Februari 2015. Pemeriksaan tinggi dan berat badan menggunakan alat SMIC ZT 120. Pemeriksaan ekokardiografi standar dilakukan dan fungsi diastolik dinilai dengan pemeriksaan E/e' menggunakan mesin ekokardiografi Vivid 7. Usia rata-rata subjek adalah 56,56 tahun dan indeks massa tubuh rata-rata adalah 25,96 kg/m<sup>2</sup>. Tekanan darah sistole rata-rata 145,51 (SD 21,969) mmHg dan diastole rata-rata 85,13 (SD 10,227) mmHg. Frekuensi denyut jantung rata-rata 74,07 kali/menit. Fraksi ejeksi rata-rata 73,02. Obat yang secara teratur diminum oleh subjek *angiotensin-converting enzyme inhibitor* pada 17 orang (40%), *calcium channel blocker* 19 orang (44%), *beta-blocker* 15 orang (35%), *angiotensin II reseptor blocker* 9 orang (21%), dan diuretik 4 orang (9%). Nilai IMVK rata-rata 130,36 (SD 21,077) g/m<sup>2</sup>. Nilai E/e' rata-rata 10,56 (SD 2,761). Hasil penelitian menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara IMVK dan derajat disfungsi diastolik (p=0,73). Data IMVK dan derajat tingkat disfungsi diastolik terdistribusi normal. Simpulan, tidak terdapat hubungan antara IMVK dan disfungsi diastolik pada pasien PJH jenis konsentrik.

**Kata kunci:** Disfungsi diastolik, hipertensi, hipertrofi ventrikel kiri, indeks massa ventrikel kiri, penyakit jantung hipertensi

## Left Ventricular Mass Index with Diastolic Dysfunction in Hypertensive Heart Disease Patients

### Abstract

Left ventricular hypertrophy was shown with increased left ventricular mass index (LVMI). Increased left ventricular mass and cardiac chamber dilatation are parameters for hypertensive heart disease (HHD). This cardiac remodeling causes changes in heart function resulting in diastolic dysfunction. This study aimed to find the correlation between LVMI and diastolic dysfunction in patients with concentric HHD. We enrolled 49 patients with concentric HHD in Cardiac Centre RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung during 1 October 2014 to 15 February 2015, whom 43 met the inclusion criteria, 15 males (35%) and 28 females (65%). The subjects of study height and weight measured using SMIC tool ZT 120. The standard echocardiography examination was performed and diastolic function was assessed by examination of the E/e' using echocardiography machine Vivid 7. The average age of the subjects was 56.56 years with body mass index of 25.96 kg/m<sup>2</sup>. The average of systolic blood pressure and diastolic blood pressure were 145.51 (SD 21.969) and 85.13 (SD 10.227) mmHg respectively. The average frequency of heart beats was 74.07 bpm and average ejection fraction was 73.02. Drugs regularly consumed by subjects according to the percentage were: *angiotensin-converting enzyme inhibitor* {17 (40%)}, *calcium channel blocker* {19 (44%)}, *beta-blocker* {15 (35%)}, *angiotensin II receptor blocker* {9 (21%)}, and *diuretics* {4 (9%)}. The average value of LVMI was 130.36 (SD 21.077) g/m<sup>2</sup> and the average value of E/e' was 10.56 (SD 2.761). The result shows that there was no significant correlation between LVMI and the degree of diastolic dysfunction (p=0.73). The data LVMI and the degree of diastolic dysfunction levels were normally distributed. In conclusion, there is no correlation between LVMI and diastolic dysfunction in patients with HHD concentric type.

**Key words:** Diastolic dysfunction, hypertension, hypertensive heart disease, left ventricular hypertrophy, LV mass index

---

**Korespondensi:** Chaerul Achmad. Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, RSUP Dr. Hasan Sadikin. Jalan Pasteur No. 38, Bandung, Indonesia. HP: +6282218071997. E-mail: Chaerula2015@yahoo.com

## Pendahuluan

Hipertensi merupakan faktor risiko mayor untuk penyakit jantung koroner atau PJK dan stroke.<sup>1</sup> Hipertensi juga merupakan faktor risiko yang paling sering ditemukan pada gagal jantung. Risiko gagal jantung pada pasien hipertensi jika dibanding dengan tanpa hipertensi meningkat sekitar tiga kali lipat.<sup>2</sup> Menurut data *World Health Organization* atau WHO tahun 2008, prevalensi penderita hipertensi berusia 25 tahun atau lebih pada pria adalah 40,6%, sedangkan pada wanita 35,8%. Penderita hipertensi bervariasi berdasar atas letak geografis, di Asia Tenggara prevalensi hipertensi pada pria 37,3% dan wanita 34,9%.<sup>3</sup> Menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 prevalensi hipertensi di Indonesia adalah 25,8%.<sup>4</sup>

Hipertensi yang kronik dapat mengakibatkan komplikasi untuk jangka panjang yang sifatnya fatal. Salah satu organ utama yang berkaitan dengan proses kompensasi itu adalah jantung. Data dari *American Heart Association* pada tahun 2013 menyatakan bahwa pasien dengan tekanan darah >140/90 mmHg yang mengalami serangan jantung sebesar 69%, stroke 77%, gagal jantung kongestif 74%, dan menjadi penyebab utama kematian pada 61.762 kematian terjadi di Amerika pada tahun 2009.<sup>5</sup> Perubahan yang terjadi pada jantung akibat hipertensi kronik meliputi perubahan struktur berupa hipertrofi dan dilatasi, serta perubahan fungsi diakibatkan proses inflamasi dan fibrosis sebagai respons dari perubahan hemodinamik yang terjadi, terutama pada bilik ventrikel kiri. Hipertrofi ventrikel kiri ditunjukkan secara objektif dengan peningkatan indeks massa ventrikel kiri (IMVK) yang lebih besar dibanding dengan angka normal sesuai jenis kelamin melalui pemeriksaan ekokardiografi, dan menjadi karakteristik yang mendasari penegakan diagnosis penyakit jantung hipertensi.<sup>6,7</sup>

Massa ventrikel kiri yang meningkat dan juga dilatasi ruang jantung bersifat progresif. Kedua parameter ini menjadi dasar untuk membedakan pola hipertrofi, yaitu konsentrik dan eksentrik. Kedua pola hipertrofi ini akan memberikan efek buruk jangka panjang bagi penderita penyakit jantung hipertensi. Laporan *The Framingham Heart Study* dinyatakan bahwa massa ventrikel kiri berhubungan erat dengan morbiditas serta mortalitas kardiovaskular.<sup>8</sup> Hipertrofi konsentrik sangat berhubungan dengan beban hemodinamik dan abnormalitas struktural yang lebih berat.<sup>6</sup>

Sebuah artikel yang ditulis oleh Muiesan dkk.<sup>7</sup> menyatakan bahwa hipertrofi konsentrik adalah pola adaptasi yang paling sering didapatkan dan paling berbahaya pada hipertensi sebelum didapatkan kejadian kardiovaskular. Studi yang dilakukan oleh de Simon dkk.,<sup>6,9</sup> Verdechia dkk.,<sup>10</sup> dan Muiesan dkk.<sup>7</sup> menunjukkan bahwa hipertrofi konsentrik berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular yang lebih tinggi dibanding dengan hipertrofi eksentrik, termasuk kematian.

*Remodeling* jantung juga dapat menyebabkan perubahan fungsi jantung sehingga dapat terjadi disfungsi diastole. Standar baku untuk penilaian disfungsi diastole adalah dengan pemeriksaan invasif, namun pemeriksaan ini sudah digantikan dengan pemeriksaan yang bersifat noninvasif. Cara pemeriksaan noninvasif yang paling banyak digunakan adalah pemeriksaan ekokardiografi.<sup>11</sup> Penilaian fungsi diastole dan derajat disfungsi berdasarkan atas ekokardiografi dapat dilakukan dengan beberapa metode, yaitu *mitral inflow*, dengan manuver valsava, *pulmonary venous flow*, *color m-mode flow propagation velocities*, dan *tissue doppler annular early and late diastolic velocities*.<sup>12</sup> Metode untuk pemeriksaan disfungsi diastole yang direkomendasikan oleh *European Society of Cardiology* (ESC) adalah pemeriksaan rasio antara *transmitral inflow doppler* dan *tissue doppler imaging* (TDI) *early diastolic velocity* (E/e'). Rasio E/e'  $\geq 13$  berhubungan dengan peningkatan terjadi risiko kardiovaskular dan juga independen terhadap massa ventrikel kiri serta ketebalan dinding relatif pada pasien hipertensi.<sup>12,13</sup> Karena indeks massa ventrikel kiri adalah salah satu indikator hipertrofi ventrikel kiri yang dapat menyebabkan disfungsi diastole maka penelitian ini mempunyai tujuan menemukan hubungan antara IMVK dan disfungsi diastole.

## Metode

Subjek adalah pasien hipertensi dengan ventrikel hipertrofi ventrikel kiri tipe konsentrik yang datang berobat ke *Cardiac Center* RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung mulai dari 1 Oktober 2014 sampai 15 Februari 2015 yang telah setuju untuk mengikuti penelitian ini dan menandatangani persetujuan ikut dalam penelitian atau *informed consent*. Penelitian ini mempergunakan desain *cross-sectional* dengan analisis korelasi.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah

pasien hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri tipe konsentrik berdasar atas temuan pada pemeriksaan ekokardiografi. Kriteria eksklusinya mencakup pasien dengan atrial fibrilasi, stenosis aorta, penyakit arteri koroner, kardiomiopati hipertrofik, penyakit jantung katup, diabetes melitus, gagal ginjal kronik, keganasan, trimester ketiga kehamilan, dan atlet.

Ukuran sampel (n) dalam penelitian analisis korelasi ini ditentukan mempergunakan program perhitungan sampel dan *power*, yaitu *Power Application & Sample Size* (PASS) 11 dengan perhitungan menurut *test for one correlation*. Taraf kemaknaan atau nilai alfa penelitian ini ditentukan sebesar 5% (0,05) dan nilai *power* penelitian 95% dengan perbedaan korelasi 0,6 ( $\alpha=0,05$ ;  $p=95$ ;  $R_0=0$ ; dan  $R_1=0,6$ ). Jumlah sampel minimal yang harus diperoleh berdasar atas cara perhitungan program *software* tersebut adalah 30 sampel. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* terhadap populasi penderita hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri tipe konsentrik berdasar atas temuan dari ekokardiografi pada 1 Oktober 2014 sampai 15 Februari 2015.

Pada subjek penelitian dilakukan pemeriksaan tinggi badan (cm) dan berat badan (kg) dengan menggunakan alat SMIC ZT fungsi 120. Fungsi diastole tersebut dinilai dengan pemeriksaan E/e' mempergunakan mesin ekokardiografi Vivid 7. Pemeriksaan dilaksanakan oleh ahli jantung konsultan ekokardiografi.

Anamnesis dilaksanakan untuk memperoleh data dasar dari subjek penelitian, di antaranya

untuk memastikan subjek penelitian memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk dalam kriteria eksklusi, lama menderita hipertensi, serta terapi yang telah diberikan. Pemeriksaan fisis meliputi perhitungan denyut jantung, pengukuran tekanan darah mempergunakan alat *sphygmomanometer* air raksa Riester, pengukuran lingkaran pinggang, pengukuran tinggi badan, dan pengukuran berat badan menggunakan alat SMIC ZT 120 dilakukan pada seluruh subjek penelitian.

Analisis statistik dilaksanakan sesuai dengan tujuan penelitian, diawali dengan uraian deskriptif dan uji normalitas menggunakan Uji Saphiro-Wilks bila jumlah sampel  $\leq 50$  atau Kolmogorov Smirnov apabila jumlah sampel  $> 50$ , dilanjutkan dengan analisis uji korelasi antara IMVK dan derajat disfungsi diastole menggunakan analisis korelasi Pearson *product moment* bila data terdistribusi normal atau dengan *Rank Spearman* bila data tidak terdistribusi normal.

## Hasil

Terdapat empat puluh sembilan pasien hipertensi memenuhi kriteria inklusi. Satu pasien didiagnosis diabetes melitus dan penyakit jantung koroner, 4 (empat) pasien didiagnosis diabetes melitus, dan satu pasien didiagnosis gagal ginjal kronik sehingga didapatkan 43 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk eksklusi yang menjadi subjek dalam penelitian ini. Data usia, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, tekanan darah sistole dan tekanan darah diastole, BMI, indeks massa ventrikel kiri, ketebalan dinding

**Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian**

Variabel	Rata-rata (SD)	n (%)
Usia (tahun)	56,56 (11,044)	
Jenis kelamin:		
- laki-laki (%);		15 (35%)
- perempuan (%).		28 (65%)
Tekanan darah sistole (mmHg)	145,51 (21,969)	
Tekanan darah diastole (mmHg)	85,13 (10,227)	
Denyut jantung (bpm)	74,07 (10,329)	
Indeks massa tubuh (kg/m <sup>2</sup> )	25,96 (4,97)	
Fraksi ejeksi (%)	73,02 (8,584)	
Riwayat obat antihipertensi:		
<i>angiotensin converting enzyme inhibitor</i> ;		17 (40%)
<i>angiotensin II receptor blocker</i> ;		9 (21%)
<i>beta-blocker</i> ;		15 (35%)
<i>calcium channel blockers</i> ;		19 (44%)
diuretik.		4 (9%)

**Tabel 2 Nilai LVMI dan Derajat Disfungsi Diastole (E/e')**

Variabel	Rata-rata (SD)
LVMI (ASE) (g/m <sup>2</sup> )	130,36 (21,077)
E/e'	10,56 (2,761)

relatif, dan riwayat obat antihipertensi disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1 memperlihatkan uji normalitas pada data numerik mempergunakan Uji Shapiro Wilk untuk  $n \leq 50$ . Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa usia, denyut jantung, indeks massa tubuh, dan fraksi ejeksi terdistribusi normal, sedangkan data pada variabel lain juga terdistribusi secara normal.

Pada penelitian ini, subjek laki-laki sebanyak 15 orang (35%) dan perempuan 28 orang (65%), usia rata-rata subjek  $56,56 \pm 11,044$  tahun dan indeks massa tubuh rata-rata  $25,96 \pm 4,97$  kg/m<sup>2</sup>. Tekanan darah sistole rata-rata  $145,51 \pm 21,969$  mmHg dan juga tekanan darah diastole rata-rata  $85,13 \pm 10,227$  mmHg. Frekuensi denyut jantung rata-rata pada subjek  $74,07 \pm 10,329$  bpm. Fraksi ejeksi rata-rata adalah  $73,02 \pm 8,584\%$ . Riwayat pengobatan memakai *angiotensin converting enzyme* (ACE) *inhibitor* terdapat pada 17 pasien (40%), *angiotensin II receptor blocker* (ARB) sebanyak 9 pasien (21%), *beta-blocker* sebanyak 15 pasien (35%), *calcium channel blockers* (CCB) sebanyak 19 pasien (44%), dan diuretik sebanyak 4 pasien (9%).

Pengukuran IMVK dilakukan dengan metode 2D, metode M-mode, dan pengukuran tingkat disfungsi diastole dicatat dalam Tabel 2. IMVK rata-rata penelitian ini  $130,36 \pm 21,077$ , sedangkan derajat disfungsi diastole rata-rata  $10,56 \pm 2,761$  (Uji Korelasi Pearson).

Berdasarkan Tabel 2 di atas, analisis untuk menentukan hubungan antara IMVK dan derajat disfungsi diastole dilakukan menggunakan Uji Korelasi Pearson karena data IMVK dan derajat disfungsi diastole terdistribusi secara normal. Hasil yang diperoleh seperti yang ditunjukkan pada Tabel 3.

**Tabel 3 Hubungan IMVK dengan Derajat Disfungsi Diastole**

Parameter	Koefisien Korelasi (r)	Nilai p
LMVI – E/e'	0,057	0,73

## Pembahasan

Subjek perempuan berjumlah 65%, sedangkan laki-laki 35%. Hal ini sesuai dengan prevalensi kasus hipertensi di Indonesia berdasar atas data Risesdas 2013.<sup>4</sup> Usia subjek penelitian rata-rata adalah  $56,56 \pm 11,044$  tahun, serupa dengan studi-studi yang juga menilai IMVK, di antaranya penelitian oleh Baloch dkk.<sup>14</sup> dan Almunter dkk.<sup>15</sup> Subjek penelitian ini memiliki nilai IMVK bervariasi, mulai dari normal sampai memenuhi kriteria untuk konsentrik hipertrofi. Penelitian ini menunjukkan nilai IMVK bervariasi mulai dari normal hingga tinggi (hipertrofi). IMVK rata-rata pada penelitian ini adalah  $130,36 \pm 21,077$  g/m<sup>2</sup>, hasil ini lebih kecil dibanding dengan penelitian serupa yang dilakukan oleh Baloch dkk.<sup>14</sup> dengan nilai  $158,03 \pm 35,87$  g/m<sup>2</sup> dan lebih kecil daripada studi oleh Masugata dkk.<sup>16</sup> sebesar  $143 \pm 27$  g/m<sup>2</sup>. E/e' rata-rata penelitian ini adalah  $10,56 \pm 2,761$ . Hasil ini lebih kecil daripada studi oleh Masugata dkk.<sup>16</sup> sebesar  $13,4 \pm 5,4$ .

Penelitian pada hipertrofi ventrikel kiri dan disfungsi diastole pada anak dan remaja dengan hipertensi esensial oleh Lee dkk.<sup>17</sup> menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara IMVK dan disfungsi diastole. Disfungsi diastole adalah *well-described type of cardiovascular organ damage* pada pasien hipertensi. Disfungsi diastole terjadi bersamaan dengan fibrosis dan iskemia miokardium pada hipertensi sistemik kronik sehingga disfungsi diastole ventrikel kiri dengan restriksi pengisian ventrikel kiri dianggap sebagai tanda *hypertensive heart disease*.<sup>18</sup>

Penilaian hipertrofi ventrikel kiri dilakukan dengan mengukur ketebalan dinding merupakan faktor sangat penting dalam menilai keparahan disfungsi ventrikel kiri.<sup>16</sup> Indeks massa ventrikel kiri mencerminkan beratnya hipertrofi ventrikel kiri sehingga secara teoritis IMVK mencerminkan tingkat disfungsi diastole. Salah satu faktor yang dapat mengganggu pemahaman ini adalah obat-obatan antihipertensi. Pada penelitian ini subjek secara teratur mengonsumsi obat antihipertensi. Ada lima obat antihipertensi yang diminum oleh subjek penelitian ini: ACE *inhibitor*, ARB, *beta-blocker*, *calcium channel blocker*, dan diuretik. Sebagian dari subjek mengonsumsi obat antihipertensi tunggal, sisanya mengonsumsi dua atau tiga kombinasi obat antihipertensi.

Beberapa penelitian memperlihatkan bahwa obat antihipertensi akan meningkatkan disfungsi diastole. Meta-analisis melaporkan bahwa *beta-blocker* menunjukkan perbaikan terhadap massa

ventrikel kiri. Studi tersebut juga menyimpulkan bahwa ACE *inhibitor* lebih efektif daripada terapi lini pertama lain seperti diuretik, *beta-blocker*, serta *calcium channel blockers*. ACE *inhibitor* mengurangi massa ventrikel kiri lebih besar bila dibandingkan dengan *beta-blocker* dan diuretik, sedangkan kemampuan *calcium channel blocker* berada di antara ACE *inhibitor*, *beta-blocker*, dan diuretik. Massa ventrikel kiri menurun sebesar 13% dengan *angiotensin II receptor blocker*, 11% dengan pemberian *calcium channel blocker*, 10% dengan ACE *inhibitor*, 8% dengan diuretik, dan 6% dengan *beta-blocker*.<sup>19</sup>

Gaudio dkk.<sup>20</sup> melaporkan bahwa irbesartan menurunkan IMVK sebesar 23,2% dan amlodipin menurunkan IMVK sebesar 11,4%. Studi oleh Beltman dkk.<sup>21</sup> dan Terpstra dkk.<sup>22</sup> menunjukkan bahwa amlodipin menurunkan tekanan darah diastole lebih baik daripada lisinopril. Amlodipin dan lisinopril juga menurunkan IMVK. Bruder dkk.<sup>23</sup> melaporkan bahwa losartan mengurangi hipertrofi pada ventrikel kiri lebih baik daripada obat atenolol. Pengurangan massa ventrikel kiri dengan pemberian obat losartan juga berkorelasi signifikan dengan penurunan mortalitas serta morbiditas kardiovaskular.<sup>24</sup> Sebuah studi yang dilakukan Teniente-Valente dkk.<sup>25</sup> menemukan bahwa *captopril* mengurangi tekanan sistole dan diastole serta menurunkan IMVK dari  $155,4 \pm 32,9$  ke  $121,7 \pm 29,14$  mmHg. Hasil ini secara signifikan memperbaiki fungsi diastolik. Studi percobaan ELVERA menemukan ACE *inhibitor* dan *calcium channel blocker* adalah obat yang paling ampuh mengurangi massa ventrikel kiri. Pemberian *beta-blocker* dan diuretik kurang efektif.<sup>22</sup> Pencapaian tekanan darah terkontrol dapat memperbaiki fungsi sistolik dan diastolik pada pasien penyakit jantung hipertensi.<sup>15</sup> Beltman dkk.<sup>21</sup> melakukan studi yang menunjukkan amlodipin dan lisinopril menurunkan IMVK sebesar  $11,0 \text{ g/m}^2$  dan  $12,6 \text{ g/m}^2$  secara signifikan setelah setahun terapi. Penelitian Malmqvist dkk.<sup>26</sup> menemukan bahwa IMVK berkurang  $115 \pm 21 \text{ g/m}^2$  dengan *captopril* pada bulan ke-12 terapi.

Bruder dkk.<sup>23</sup> melaporkan bahwa amlodipin pada dosis 5–10 mg menurunkan IMVK secara signifikan dari  $160 \pm 30$  menjadi  $137 \pm 26 \text{ g/m}^2$  setelah 3 (tiga) bulan dan tetap stabil pada bulan keenam. Temuan ini sesuai dengan studi oleh Fak dkk.<sup>27</sup> yang menunjukkan amlodipin efektif dalam mengurangi hipertrofi ventrikel kiri pada pasien dengan hipertensi yang ringan sampai hipertensi sedang setelah 6 (enam) bulan terapi. Studi yang

dilakukan oleh Prasquier dkk.<sup>28</sup> memperlihatkan bahwa *captopril* menurunkan ketebalan dinding posterior dari 14,8 mm menjadi 13,8 mm setelah enam bulan terapi. Sementara ketebalan septum menurun dari 17,2 mm menjadi 15,7 mm dengan *captopril*. Massa ventrikel kiri dan juga IMVK masing-masing menurun dari  $456 \text{ g/m}^2$  dan  $232 \text{ g/m}^2$  menjadi  $372 \text{ g/m}^2$  dan  $190 \text{ g/m}^2$ .<sup>28</sup> Subjek penelitian ini memakai obat antihipertensi secara teratur selama lebih dari satu tahun. Kondisi ini dapat mengganggu hasil studi karena perbaikan IMVK dan fungsi diastolik.

Kegemukan dan obesitas adalah gangguan gizi yang paling umum dan telah menjadi fokus utama terkait hubungan antara obesitas dan morbiditas kardiovaskular. Kegemukan merupakan faktor risiko independen pada penyakit kardiovaskular. Kegemukan mampu mengakibatkan perubahan kardiovaskular atau kemudian menjadi masalah kardiovaskular.<sup>29</sup> Sebuah penelitian oleh Chadha dkk.<sup>30</sup> memperlihatkan bahwa IMT berhubungan secara signifikan dengan fungsi sistole dan fungsi diastole ventrikel kiri. Perubahan pada fungsi diastolik ventrikel kiri sering meningkat pada pasien dengan obesitas. Kossaiy dan Nicolas<sup>31</sup> juga menemukan bahwa kelebihan berat badan dan obesitas merupakan dampak negatif yang independen terhadap fungsi diastolik. Fenk dkk.<sup>32</sup> melakukan yang sebaliknya, mereka menemukan bahwa penurunan berat badan dalam jangka panjang pada pasien obesitas berkaitan dengan peningkatan fungsi ventrikel kiri dan kapasitas ventrikel kiri. Pada penelitian ini, IMT subjek penelitian bervariasi dari subjek dengan berat badan kurang sampai obesitas. Subjek penelitian yang obesitas dapat mengganggu hasil penelitian ini karena penelitian sebelumnya menunjukkan obesitas berhubungan dengan fungsi diastolik.

Keterbatasan penelitian ini disebabkan oleh banyak kriteria eksklusi sehingga hanya sedikit sampel yang dapat diperoleh. Penelitian lebih lanjut disarankan untuk menggunakan data yang lebih besar jumlahnya. Selain itu, obesitas juga sebaiknya dimasukkan ke dalam kriteria eksklusi dan riwayat pengobatan yang kurang dari enam bulan dapat dimasukkan sebagai kriteria inklusi.

Penelitian ini menimbulkan dampak etika yang mengganggu kenyamanan pasien karena membutuhkan waktu yang cukup lama pada saat pemeriksaan ekokardiografi, wawancara untuk mendapatkan persetujuan mengikuti penelitian, pengukuran tinggi badan, berat badan, dan juga tekanan darah.

## Simpulan

Tidak terdapat hubungan antara indeks massa ventrikel kiri dan disfungsi diastole pada pasien jantung hipertensi tipe konsentrik.

## Daftar Pustaka

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, dkk.; the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206–52.
- Levy D, Larson MG, Vasani RS, Kannel WB, Ho KKL. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275(20):1557–62.
- World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2011.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kemenkes RI. Riset kesehatan dasar (Riskesdas) 2013. Jakarta: Kemenkes RI; 2013.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, dkk.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2–220.
- de Simone G, Verdecchia P, Pedrini S, Gorini M, Maggioni AP. Prognosis of inappropriate left ventricular mass in hypertension: the MAVI Study. *Hypertension*. 2002;40(4):470–6.
- Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Pajani A, Viola S, dkk. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension*. 2004;43(4):731–8.
- Stevens SM, Reinier K, Chugh SS. Increased left ventricular mass as a predictor of sudden cardiac death: is it time to put it to the test? *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(1):212–7.
- de Simone G, Kitzman DW, Chinali M, Oberman A, Hopkins PN, Rao DC, dkk. Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: the HyperGEN study. *Eur Heart J*. 2005;26(10):1039–45.
- Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, dkk. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(4):871–8.
- Mottram PM, Marwick TH. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. *Heart*. 2005;91(5):681–91.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, dkk. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(2):165–93.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, dkk. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219.
- Baloch DM, Rasheed SZ, Rajput IA, Samad A. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in patients with left ventricular hypertrophy. *Pak Heart J*. 2010;43(1–2):20–6.
- Almuntaser I, Mahmud A, Brown A, Murphy R, King G, Crean P, dkk. Blood pressure control determines improvement in diastolic dysfunction in early hypertension. *Am J Hypertens*. 2009;22(11):1227–31.
- Masugata H, Senda S, Inukai M, Muraio K, Hosomi N, Iwado Y, dkk. Differences in left ventricular diastolic dysfunction between eccentric and concentric left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with preserved systolic function. *J Int Med Res*. 2011;39(3):772–9.
- Lee H, Kong YH, Kim KH, Huh J, Kang IS, Song J. Left ventricular hypertrophy and diastolic function in children and adolescents with essential hypertension. *Clin Hypertens*. 2015;21:21.
- Agu NC, McNiece Redwine K, Bell C, Garcia KM, Martin DS, Poffenbarger TS, dkk. Detection of early diastolic alterations by tissue doppler imaging in untreated childhood-onset essential hypertension. *J*

- Am Soc Hypertens. 2014;8(5):303–11.
19. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment. *Hypertension*. 2009;54(5):1084–91.
  20. Gaudio C, Ferri FM, Giovannini M, Pannarale G, Puddu PE, Vittore A, dkk. Comparative effects of irbesartan versus amlodipine on left ventricular mass index in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;42(5):622–8.
  21. Beltman FW, Heesen WF, Smit AJ, May JF, de Graeff PA, Havinga TK, dkk. Effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in previously untreated patients with mild to moderate diastolic hypertension. *Blood Press*. 1998;7(2):109–17.
  22. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van den Veur E, dkk. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens*. 2001;19(2):303–9.
  23. Bruder O, Christoph JJ, Bell M, Rummel R, Boehm G, Klebs S, dkk. Effects of the combinations of amlodipine/ valsartan versus losartan/hydrochlorothiazide on left ventricular hypertrophy as determined with magnetic resonance imaging in patients with hypertension. *J Drug Assess*. 2012;1(1):1–10.
  24. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, dkk. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA*. 2004;292(19):2343–9.
  25. Teniente-Valente R, Solorio S, Vargas-Salado E, Aguirre-Vázquez C, Hernández-González MA, Olvera-Lopez JA, dkk. Improvement of diastolic function after regression of left ventricular hypertrophy. *Arch Cardiol Mex*. 2008;78(4):392–9.
  26. Malmqvist K, Kahan T, Isaksson H, Ostergren J. Regression of left ventricular mass with captopril and metoprolol, and the effects on glucose and lipid metabolism. *Blood Press*. 2001;10(2):101–10.
  27. Fak AS, Okucu M, Tezcan H, Bodur G, Kotay A. Effects of antihypertensive therapy with amlodipine on left ventricular mass and diastolic function. *Arch Turk Soc Cardiol*. 1995;23(5):336–42.
  28. Prasquier R, Dufloux MA, Chatellier G, Plouin PF, Ménard D, Corvol P, dkk. Comparison of the effect of captopril and minoxidil on left ventricular mass. Results of a 6-month comparative double-blind test. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1987;80(6):911–8.
  29. Egan B, Fitzpatrick A, Juni J, Buda AJ, Zweifel A. Importance of overweight in studies of left ventricular hypertrophy and diastolic function in mild systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1989;64(12):752–5.
  30. Chadha DS, Swamy A, Malani SK, Ganjoo RK, Mathew OP. Impact of body mass index on left ventricular function. *Med J Armed Forces India*. 2009;65(3):203–7.
  31. Kossaiy S, Nicolas N. Impact of overweight and obesity on left ventricular diastolic function and value of tissue doppler echocardiography. *Clin Med Insights Cardiol*. 2013;7:43–50.
  32. Fenk S, Fischer M, Strack C, Schmitz G, Loew T, Lahmann C, dkk. Successful weight reduction improves left ventricular diastolic function and physical performance in severe obesity. *Int Heart J*. 2015;56(2):196–202.

## Indeks Penulis

<b>A</b>		<b>M</b>	
Albertus Gani Haryono	33	M. Nurhalim Shahib	13
Arlisa Wulandari	27	Mega Febrianora	70
Augustine Purnomowati	27, 70	Mia Kusmiati	19
		Milla Fadliya Bustan	47
<b>B</b>		<b>N</b>	
Bintang Y.M. Sinaga	64	Nita Arisanti	39
		Nucki Nursjamsi Hidayat	13
<b>C</b>		<b>O</b>	
Chaerul Achmad	70	Oliver Rachman	33
<b>D</b>		<b>R</b>	
Debby Mirani Lubis	64	R. Reni Farenia Soedjana Ningrat	70
Dini Widianti	51	Raden Ayu Tanzila	47
<b>E</b>		Raipati Fahlevi	57
Elsa Pudji Setiawati	39	Rezania	57
Ermina Widyastuti	19	Rika Yuliwulandari	1
Ersalina Tresnawati Naryanto	33		
Erwan Martanto	70	<b>S</b>	
		Santun Bhukti Rahimah	19
<b>F</b>		Sekar Ayu Paramita	39
Fen Tih	33	Seri Rayani Bangun	64
		Stella Tinia Hasianna	33
<b>H</b>		<b>T</b>	
Harijadi Pramono	33	Toni Mustahsani Aprami	70
Humaryanto	13	Tuti Wahmurti	27
<b>I</b>		<b>Y</b>	
Ieva Baniasih Akbar	57	Yahwardiah Siregar	64
Insi Farisa Desy Arya	39	Yoni Fuadah Syukrani	13
Ismawati		Yusni	57
<b>K</b>		Yusnita	51
Katsushi Tokunaga	1		
<b>L</b>			
Lukman Hilfi	39		

## Indeks Subjek

<b>A</b>			
Air kelapa	33–37	KLF-4	13, 16, 17
<b>C</b>		<b>L</b>	
<i>c-Myc</i>	13–17	Latihan interval intensitas tinggi	47–50
		Latihan lari	33–35
<b>D</b>		<b>M</b>	
Denyut nadi	47–50	Mahasiswa kedokteran	47
Diabetes	29, 30, 35, 57–63, 65, 72	Manggis	57–63
Disfungsi diastolik	70	MDM2	13–17
Disfungsi endotel	27, 28, 31	<b>N</b>	
<b>E</b>		<i>Nasopharyngeal carcinoma</i>	1, 2, 7
Ekspresi gen relatif	13, 17	<b>O</b>	
<i>Endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation</i> (FMD)	27	OSCE	19–24, 26
<b>F</b>		<b>P</b>	
Fibrosarkoma	13–17	<i>Peer assessment</i>	19–26
Foto toraks	64–68	Pelayanan kesehatan primer	39, 40, 42–45
<b>G</b>		Penyakit jantung hipertensi	70, 71, 74
Gangguan depresi mayor	27–31	Puskesmas	39–45, 51–56, 64, 65
<b>H</b>		<b>R</b>	
Hipertensi	29, 30, 70–74	Rekrutmen	39, 40, 42–43
Hipertrofi ventrikel kiri	70–74	<b>S</b>	
HLA <i>allele</i>	1, 2, 7, 10	<i>Self assessment</i>	19–26
HLA <i>hapTOTYPE</i>	1, 2, 10	<i>Southern East Asia</i>	1–3, 7, 9, 10
<b>I</b>		Suku Batak	64
Indeks kepuasan masyarakat	51, 52, 54–56	<i>Supply demand</i>	39
Indeks massa ventrikel kiri	70–73, 75	<b>T</b>	
<b>J</b>		Tikus Wistar	57
Jaminan kesehatan nasional	39, 51, 52	Tomat	57–63
<b>K</b>		Tuberkulosis	64, 65, 67, 68
Kadar glukosa darah	36, 57, 58, 61, 62	<b>V</b>	
Ketahanan olahraga	33, 34, 38	Vitamin D	64–68

Penanggung jawab, pemimpin, dan segenap redaksi *Global Medical & Health Communication* menyampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya serta ucapan terima kasih yang tulus kepada mitra bebestari:

**Prof. Dr. Budi Setiabudiawan, dr., Sp.A.(K.), M.Kes.**  
**Prof. Dr. H. Herri S. Sastramihardja, dr., Sp.F.K.(K.)**  
**Prof. Dr. H. Hidayat Wijayanegara, dr., Sp.O.G.(K.)**  
**Prof. Dr. Hj. Ieva Baniasih Akbar, dr., A.I.F.**  
**Prof. Dr. Thaufiq S. Boesoirie, dr., M.S., Sp.T.H.T.-K.L.(K.)**  
**Nunik Kusumawardani, S.K.M., M.P.H., Ph.D.**

Atas kerja sama yang terjalin dalam membantu kelancaran penerbitan jurnal kedokteran dan kesehatan *Global Medical & Health Communication*, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

## DAFTAR ISI

### ARTIKEL PENELITIAN

- Nasopharyngeal Carcinoma (NPC) Human Leukocyte Antigen (HLA) Haplotype Sharing among Southern East Asian Population **1**  
**Rika Yuliwulandari, Katsushi Tokunaga**
- Profil Ekspresi mRNA Gen *Murine Double Minute 2*, *Krüppel-like Factor 4*, dan *c-Myc* pada Fibrosarkoma **13**  
**Humaryanto, M. Nurhalim Shahib, Yoni Fuadah Syukrani, Nucki Nursjamsi Hidayat**
- Hubungan *Self Assessment-Peer Assessment* dengan Nilai Kelulusan OSCE Mahasiswa Fakultas Kedokteran Unisba **19**  
**Santun Bhakti Rahimah, Mia Kusmiati, Ermina Widyastuti**
- Deteksi Disfungsi Endotel pada Gangguan Depresi Mayor dengan Pengukuran *EndothelialDependent Flow-Mediated Vasodilatation* **27**  
**Arlisa Wulandari, Augustine Purnomowati, Tuti Wahmurti**
- Efek Konsumsi Air Kelapa (*Cocos nucifera*) terhadap Ketahanan Berolahraga Selama Latihan Lari pada Laki-Laki Dewasa Bukan Atlet **33**  
**Fen Tih, Harijadi Pramono, Stella Tinia Hasianna, Ersalina Tresnawati Naryanto, Albertus Gani Haryono, Oliver Rachman**
- Asimetri *Supply* dan *Demand* dalam Pemenuhan serta Pemerataan Dokter di Puskesmas di Jawa Barat **39**  
**Elsa Pudji Setiawati, Nita Arisanti, Insi Farisa Desy Arya, Lukman Hilfi, Sekar Ayu Paramita**
- Pengaruh Latihan Interval Intensitas Tinggi terhadap Denyut Nadi Mahasiswa Kedokteran **47**  
**Raden Ayu Tanzila, Milla Fadliya Bustan**
- Gambaran Indeks Kepuasan Masyarakat di Puskesmas Tegal Angus pada Era Jaminan Kesehatan Nasional **51**  
**Yusnita, Dini Widianti**
- Penurunan Kadar Gula Darah Akibat Pemberian Ekstrak Manggis (*Garcinia mangostana*) dan Tomat (*Lycopersicum esculentum Mill*) pada Tikus Diabetes **57**  
**Yusni, Ieva Baniasih Akbar, Rezania, Raipati Fahlevi**
- Pengaruh Pemberian Vitamin D terhadap Gambaran Foto Toraks Pasien Tuberkulosis Paru Beretnis Batak **64**  
**Debby Mirani Lubis, Yahwardiah Siregar, Bintang Y.M. Sinaga, Seri Rayani Bangun**
- Indeks Massa Ventrikel Kiri dengan Disfungsi Diastole pada Pasien Konsentrik Penyakit Jantung Hipertensi **70**  
**Chaerul Achmad, Erwan Martanto, Toni Mustahsani Aprami, Augustine Purnomowati, R. Reni Farenia Soedjana Ningrat, Mega Febrianora**

p-ISSN 2301-9123



9 772301 912306

e-ISSN 2460-5441



9 772460 544103