

ORIGINAL ARTICLE

Open Access

Umbilical Cord MSC-Secretome Therapy Enhances Erectile Function in Elderly Men

Reza Aditya Digambiro^{1*}, Wijaya Taufik Tiji², Florinda Ilona³, Julian Chendrasari⁴

^{1,3,4}Faculty of Medicine, Universitas Trisakti, Jakarta, Indonesia

²Faculty of Medicine, Universitas Methodist, Medan, Indonesia

*Corresponding Author. E-mail: drdigambiro@trisakti.ac.id, Mobile number: +62 82166509998

DOI: 10.33096/umj.v10i1.348

ABSTRACT

Background: Reduced erectile capacity often appears as part of physiological shifts during aging potentially implicating broader physiological or social realms. These declines originate from intricate underlying conditions: endothelial dysfunction, unstable hormonal patterns, compromised vascular structures, oxidative stress escalations, and inflammatory cascades. Recently, attention has drifted towards secretome derived from umbilical cord mesenchymal stem cells (UCMSC)—an eclectic blend of cytokines, extracellular vesicles, and growth factors—suggesting foundational regenerative qualities surpassing conventional symptomatic therapies, like phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i).

Methods: In this study, elderly male participants ($n=64$, aged ≥ 60) diagnosed with erectile dysfunction (ED) received intracavernosal UCMSC-secretome injections every two weeks for three sessions. No control group was included; efficacy was tracked through pre- and post-intervention evaluations using the International Index of Erectile Function (IIEF-5).

Results: A statistically notable improvement emerged—average IIEF-5 scores increasing by about 5.49 points ($p<0.001$; Cohen's $d=1.99$). With the satisfaction averaging approximately 8.03/10.

Conclusion: Extensive, randomized controlled trials could more conclusively elucidate the genuine potential of secretome interventions.

Keywords: Erectile dysfunction; mesenchymal stem cells; secretome therapy; regenerative medicine, aging

Article history:

Received: 13 March 2025

Accepted: 14 May 2025

Published: 29 June 2025

INTRODUCTION

Physiological alterations occurring with advancing age, inevitably, often include diminished erectile capacity. Reduced erectile function, may extend beyond merely biological consequences, influencing broader psychosocial dimensions.^{1,2} Declines in self-assurance, potentially impaired social interactions, and compromised overall quality of life have been frequently noted. Although aging is widely implicated, multiple underlying mechanisms also be involved. Vascular impairment, hormonal depletion, endothelial deterioration — interconnected phenomena—may collectively disrupt normal erectile processes.¹ Systemic inflammation and increased oxidative stress could exacerbate these problems, resulting in impaired vasodilatory responses essential for erection.³

Advancements within biomedical research domains have introduced novel therapeutic possibilities. Recently, secretome-based interventions—characterized as a diverse set of bioactive molecules secreted predominantly by mesenchymal stem cells—have emerged prominently in regenerative contexts.^{4,5} Literature suggests secretome therapy may positively influence endothelial restoration and angiogenesis.^{6,7} This distinguishes secretome significantly from conventional treatments, such as phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i), which tend toward symptomatic rather than foundational improvements. Secretome interventions stimulate deeper cellular regeneration, vascular growth factor secretion, and anti-inflammatory responses, implying therapeutic effects beyond merely symptomatic relief.⁸

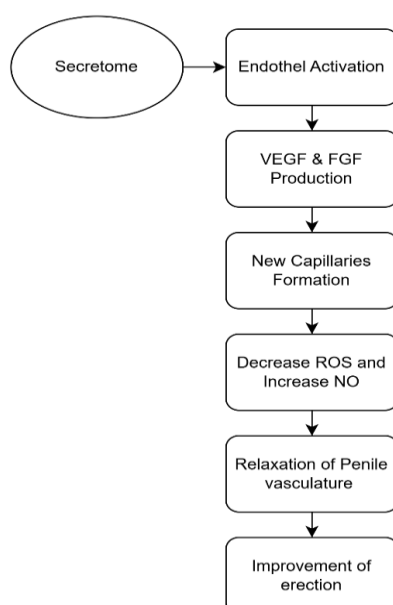


Figure 1. Mechanisms by which secretome therapy enhances erectile function

However, existing studies exploring secretome's therapeutic potential are typically limited in scope, with preliminary or preclinical evidence predominating.⁴ Comprehensive, large-scale clinical studies are necessary, thus providing clearer, more definitive evidence concerning efficacy and limitations. In this respect, validated clinical assessment tools, the International Index of Erectile Function (IIEF-5) offer objective metrics for evaluating erectile improvements.⁹

The International Index of Erectile Function (IIEF-5) is a validated, multidimensional questionnaire designed to assess male sexual function, particularly erectile dysfunction (ED). This self-administered tool evaluates four main domains: erectile function, orgasmic function, sexual desire, and intercourse satisfaction. Patients respond to 15 structured questions, with scores ranging from 0 to 5 for each, providing an objective measure of sexual health.⁹⁻¹¹

In clinical applications, IIEF-5 is widely used to assess ED severity and treatment response. A score below 14 in the erectile function domain suggests significant dysfunction, potentially warranting therapeutic intervention such as phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i) or emerging regenerative therapies like secretome-based interventions.^{9,10} Additionally, the questionnaire aids in identifying issues related to orgasmic dysfunction, reduced sexual desire, and overall satisfaction, offering guidance for further endocrine or psychosexual evaluation.¹⁰

UCMSC-derived secretome is a regenerative biological therapy consisting of paracrine factors secreted by mesenchymal stem cells (MSCs).¹² These bioactive molecules, including growth factors, cytokines, and extracellular vesicles, play a crucial role in cell repair, angiogenesis, anti-inflammatory processes, and neuroprotection.¹³ Unlike direct stem cell transplantation, secretome therapy does not involve live cell implantation, reducing risks associated with immune rejection while still harnessing the regenerative potential of MSC-derived bioactive compounds.^{14,15}

In the context of erectile dysfunction (ED), vascular and endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress are major contributors to impaired erectile function.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ UCMSC secretome therapy is believed to enhance endothelial restoration, promote blood vessel formation (angiogenesis), and improve nitric oxide-mediated vasodilation, which are essential for normal erectile function.^(6,7) The secretome's anti-apoptotic and neuroprotective properties further support its potential role in repairing penile vascular and neuronal structures, differentiating it from conventional pharmacological approaches like phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i) that mainly offer symptomatic relief.¹⁸

This study was designed to explore whether secretome injections could significantly enhance erectile function among elderly individuals. Pre- and post-treatment IIEF-5 comparisons serve as primary outcome indicators. Secretome treatment might outperform traditional pharmacological

methods. Implications could extend into broader regenerative approaches within the field of geriatric andrology. Further investigation, however, remains warranted. This study intentionally excluded adjunctive therapies such as phosphodiesterase-5 inhibitors, hormonal replacement, or mechanical devices to isolate the independent therapeutic effect of UCMSC-secretome. This approach was necessary to avoid confounding influences and to better assess the direct impact of secretome on erectile function. Although secretome therapy is often discussed in the context of multimodal interventions, this study focused exclusively on intracavernosal UCMSC-secretome injections to determine its standalone efficacy. The rationale behind this monotherapy design was to establish a baseline therapeutic impact, eliminating confounding variables that might arise from combining with standard treatments such as PDE-5 inhibitors or mechanical devices.

METHODS

This study was conducted at Klinik Naura Medika, Depok, and Hopkins Clinic, Jakarta, two medical centers specializing in regenerative and andrological therapies. Both institutions were selected for their expertise in administering mesenchymal stem cell-derived secretome therapy and their adherence to clinical research standards.

A prospective, pre-post experimental design without a control group approach was adopted, using IIEF-5 scoring primarily to quantify the efficacy of secretome treatment. Approximately 64 participants were adequate, with assumption an effect size of 0.5, statistical power of 80%, and significance level of $\alpha=0.05$. Inclusion criteria stipulated elderly males (≥ 60 years) presenting with erectile dysfunction ($\text{IIEF-5} \leq 21$). Exclusion involved participants with severe neurological impairment, uncontrolled cardiovascular conditions, unresolved endocrine issues, or concurrent PDE-5 inhibitor therapy—thus minimizing potential biases.

The UCMSC-derived secretome used in this study was manufactured under Good Manufacturing Practice (GMP) standards by PT. Bifarma Adiluhung, certified by the Indonesian Food and Drug Authority (BPOM). Each dose contained 3 mg of lyophilized secretome material, reconstituted in sterile normal saline prior to administration.

Secretome was administered via intramuscular injection into the gluteus medius muscle by trained physicians using standard aseptic technique. Each patient received two injections per week (every 3–4 days) over a period of three weeks, totaling six sessions and a cumulative dose of 18 mg per patient.

Intramuscular delivery was chosen based on emerging preclinical literature suggesting systemic paracrine effects via absorption into circulation, targeting endothelial repair and inflammatory modulation in a less invasive manner than intracavernosal injection. No local anesthesia or imaging guidance was required. Patients were monitored for adverse effects during and after each session.

Patients diagnosed with erectile dysfunction (ED) underwent a structured treatment regimen consisting of three biweekly injections of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell (UCMSC) secretome directly into the corpus cavernosum. The procedure was performed under strict aseptic conditions, following protocols aligned with Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, as certified by the Indonesian Food and Drug Authority (BPOM).

Patient eligibility criteria were carefully defined to minimize confounding factors, ensuring that only elderly males (≥ 60 years) with moderate to severe ED (IIEF-5 ≤ 21) were included. Participants were closely monitored for treatment efficacy, safety outcomes, and subjective satisfaction, with IIEF-5 scores serving as the primary endpoint. The choice of Klinik Naura Medika and Hopkins Clinic as research sites was driven by their access to advanced biomedical facilities and their experience in conducting clinical studies in the field of regenerative medicine.

The inclusion of these two medical centers also provided a broader patient demographic, allowing for a diverse evaluation of secretome therapy's effectiveness across different patient populations. This setting strengthens the study's clinical relevance and applicability, particularly in the context of real-world regenerative interventions for ED. Statistical analysis involved standard software packages (SPSS Ver 30). Data were distributed underwent paired t-tests. Effect size determination (Cohen's d) quantified therapeutic impact magnitude.

Before study initiation, ethics approval was obtained from Hopkins Clinic Ethical Committee, with number 03/II/2024/HCEC accompanied by informed consent from each participant.

RESULTS

Patient demographic data presented in Table 1 indicates a mean age of 73.21 ± 6.80 years (range 60–84). Baseline mean IIEF-5 scores measured 9.37 ± 2.64 , rising notably post-therapy to 14.86 ± 2.86 . Patient-reported satisfaction scores averaged impressively high (8.03 ± 0.83), perhaps reflecting a broadly positive treatment experience.

Descriptive data regarding the International Index of Erectile Function (IIEF-5) scores before and after treatment, as well as patient satisfaction scores, are summarized as follows. The mean IIEF-5 score prior to therapy was 9.37 with a standard deviation of 2.64, indicating a relatively low baseline erectile function. However, after secretome injection therapy, the average IIEF-5 score notably increased

to 14.86 (SD=2.86), reflecting substantial improvement. The variability of scores before and after the intervention remained similar, suggesting consistent treatment effects across patients. Moreover, the patient satisfaction score averaged at 8.03 out of 10 (SD=0.83), implying a high level of subjective satisfaction with the administered therapy.

Table 1. Patient Demographics and Clinical Characteristics (n = 64)

Variable	Mean $\pm$ SD / n (%)
Age (years)	73.21 $\pm$ 6.80
Age range	60–84
Body Mass Index (BMI, kg/m ²)	24.7 $\pm$ 2.9
Duration of ED (years)	4.3 $\pm$ 2.1
Marital status	
— Married	56 (87.5%)
— Single	8 (12.5%)
Comorbidities	
— Hypertension	39 (60.9%)
— Type 2 Diabetes Mellitus	26 (40.6%)
— Dyslipidemia	18 (28.1%)
Smoking history	
— Current smoker	12 (18.8%)
— Former smoker	22 (34.4%)
— Never smoker	30 (46.8%)
Baseline IIEF-5 score	9.37 $\pm$ 2.64

Table 2. IIEF-5 Scores Pre and Post Treatment

Variables	Mean	SD
IIEF-5 (Pre Treatment)	9.37	2.64
IIEF-5 (Post Treatment)	14.86	2.86
Satisfaction Score (0-10)	8.03	0.83

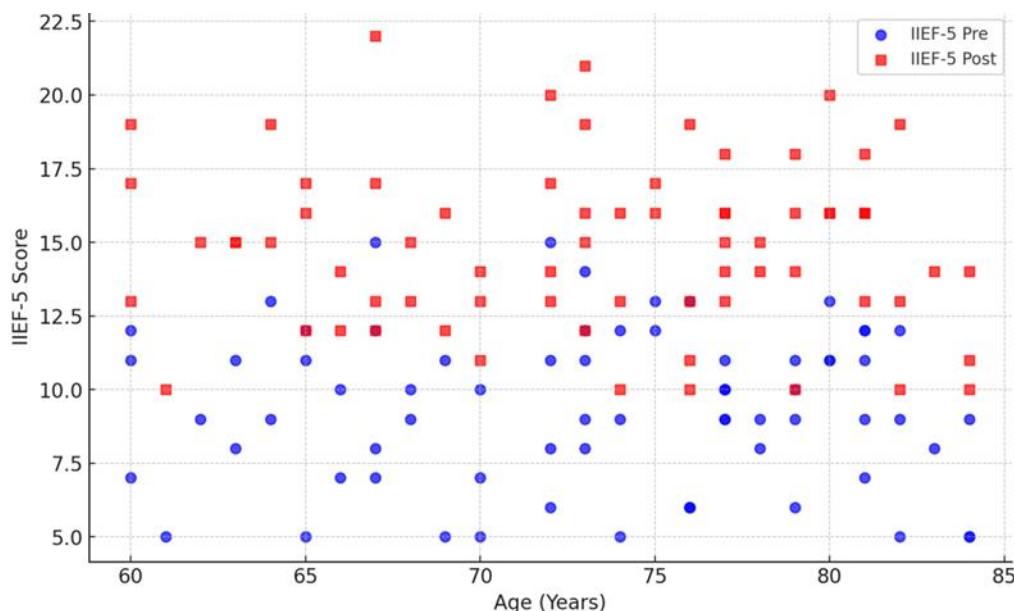


Figure 2. Pre and Post Treatment IIEF-5 Scores by Age

Paired T-Test Statistical Analysis

To statistically assess differences between pre- and post-treatment outcomes, a paired t-test was conducted. The analysis yielded a t-statistic value of -39.86, accompanied by a highly significant p-value of 2.27×10^{-49} ($p < 0.001$). Furthermore, the calculated Cohen's d was 1.99, indicating a very large effect size (greater than 0.8). These results strongly support that the improvement in IIEF-5 scores post-intervention is statistically significant and not due to random chance.

Interpretation of Findings

The observed increase in the IIEF-5 scores by an average of 5.49 points clearly demonstrates a clinically meaningful and robust therapeutic response. Given the substantial Cohen's d value, the effectiveness of secretome injection therapy appears to hold significant clinical implications. Additionally, the high patient satisfaction scores reflect that therapy not only objectively improved erectile function but also provided considerable positive subjective experiences for patients.

DISCUSSION

An improvement in erectile function among elderly men diagnosed with erectile dysfunction (ED) was achieved through injections of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell (UCMSC) secretome. Indeed, it suggested from the existing literature that secretome therapy possibly offers

foundational therapeutic benefits beyond symptomatic relief commonly observed with conventional treatments like phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i). (18,19) Endothelial repair, enhanced angiogenesis, and improved vasodilation mediated by increased nitric oxide (NO) levels contribute significantly to these observed benefits.^{7,17}

Vascular dysfunction, systemic inflammation, and heightened oxidative stress frequently accompany ED, especially in aging and diabetic cohorts, according to prior studies.^{1,20} Endothelial impairment and hormonal disturbances compound these issues.^{12,19} Interestingly, secretome derived from MSCs reportedly mitigates such pathologies differently compared to PDE-5 inhibitors, primarily symptomatic treatments.^{17,19}

Moreover, when examined closely, the data aligns well with preclinical evidence showing increased cavernous blood flow and restoration of erectile function in diabetic animal models treated with secretome.^{6,17} Anti-inflammatory and antifibrotic properties of secretome, based on preliminary observations, contribute to reversing chronic pathological changes associated with ED.^{2,5}

The clinical significance of the observed 5.49-point average increase in IIEF-5 scores surpasses the minimal clinically important difference (MCID), often cited as approximately 4 points.¹⁰ Patient-reported satisfaction, averaging 8.03 out of 10, further suggests subjective therapeutic benefits possibly extending beyond purely physiological improvements.

The present study observed a 5.49-point increase in IIEF-5 scores following intramuscular UCMSC-secretome injection, surpassing the minimal clinically important difference (MCID) of approximately 4 points. This magnitude of improvement aligns with previous preclinical and clinical observations. For instance, Hasannuri et al. (2024) reported increased VEGF expression and enhanced wound healing in diabetic rat models treated with hypoxic MSC-secretome gel, indicating pro-angiogenic properties comparable to our findings in erectile tissue vascularization.⁶ Similarly, Ormazabal et al. (2022) demonstrated that MSC-endothelial cell secretome significantly improved vascular repair and perfusion in a type-2 diabetes mouse model, reinforcing the regenerative capacity of secretome in endothelial dysfunction—one of the key mechanisms underlying ED.⁷

While our approach utilized systemic intramuscular injection, previous studies, such as those reviewed by He & von Schwarz (2021), mostly investigated intracavernosal stem cell delivery and noted mixed clinical responses due to variability in cell viability and immune compatibility¹². In contrast, secretome-based therapy, as suggested by Trigo et al. (2024), offers a cell-free alternative with more consistent pharmacological behavior and reduced immunogenicity.⁴

Furthermore, our results parallel the findings of Digambiro et al. (2024), who applied secretome therapy in diabetic patients with ED and reported improvements in both erectile function and biomarkers

like D-Dimer.²⁰ Although their protocol may have differed in administration method and population, the congruent outcomes support the biological plausibility of secretome's effects across metabolic and age-related ED etiologies.

Nevertheless, limitations must be noted—small sample size, lack of a placebo-controlled group, and absence of long-term follow-up data. Further comprehensive randomized controlled trials are therefore required, hypothetically, to confirm secretome therapy's effectiveness and define optimal patient profiles.

CONCLUSION

Findings suggest secretome injections could effectively enhance erectile function among elderly men diagnosed with erectile dysfunction. Beyond physiological effects, patient satisfaction reports seemingly confirm therapeutic success. Larger, rigorously designed randomized controlled trials may therefore be recommended. Such further studies might substantiate and expand upon these encouraging preliminary results.

Conflicts of Interest

There is no conflict of interest.

Funding Sources

-

Aknowledgments

-

REFERENCES

1. Zhuang B, Zhuang C, Jiang Y, Zhang J, Zhang Y, Zhang P, et al. Mechanisms of erectile dysfunction induced by aging: A comprehensive review. *Andrology*. John Wiley and Sons Inc; 2024.
2. Liu MC, Chang ML, Wang YC, Chen WH, Wu CC, Yeh S Der. Revisiting the Regenerative Therapeutic Advances Towards Erectile Dysfunction. Vol. 9, *Cells*. NLM (Medline); 2020.
3. Kaltsas A, Zikopoulos A, Dimitriadis F, Sheshi D, Politis M, Moustakli E, et al. Oxidative Stress and Erectile Dysfunction: Pathophysiology, Impacts, and Potential Treatments. Vol. 46, *Current Issues in Molecular Biology*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024. p. 8807–34.
4. Trigo CM, Rodrigues JS, Camões SP, Solá S, Miranda JP. Mesenchymal stem cell secretome for regenerative medicine: Where do we stand? *Journal of Advanced Research*. Elsevier B.V.; 2024.
5. Li X, Zhang D, Yu Y, Wang L, Zhao M. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell secretome promotes skin regeneration and rejuvenation: From mechanism to therapeutics. Vol. 57, *Cell Proliferation*. John Wiley and Sons Inc; 2024.

6. Hasannuri TR, Syamsunarno MRAA, Putra A. The Effect of Gel Secretome Hypoxia Mesenchymal Stem Cells to Increase P38 and VEGF Expression in Rats' Diabetic Wounds. *Hayati*. 2024 Sep 1;31(5):988–95.
7. Ormazabal V, Nova-Lampeti E, Rojas D, Zúñiga FA, Escudero C, Lagos P, et al. Secretome from Human Mesenchymal Stem Cells-Derived Endothelial Cells Promotes Wound Healing in a Type-2 Diabetes Mouse Model. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 1;23(2).
8. Kavaldzhieva K, Mladenov N, Markova M, Belemezova K. Mesenchymal Stem Cell Secretome: Potential Applications in Human Infertility Caused by Hormonal Imbalance, External Damage, or Immune Factors. *Biomedicines* [Internet]. 2025 Feb 27;13(3):586. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/13/3/586>
9. Laksita TB, Kloping YP, Hakim L, Rizaldi F. Translation validity and reliability of the Indonesian version of the 5-item International Index of Erectile Function (IIEF-5). *Turk J Urol*. 2021 Nov 1;47(6):489–94.
10. Bilal A, Abbasi N ul H. International Index of Erectile Functioning-5: A Critical Appraisal. *Journal of Psychosexual Health*. 2020 Jul;2(3–4):270–2.
11. Otaola-Arca H, Cabrera-Chamba AE, Niño-Taravilla C, Osorio-Martini FJ. Proper Use of the International Index of Erectile Function 5 (IIEF-5) Questionnaire in Patients Undergoing Transurethral Resection of the Prostate (TURP). *J Mens Health*. 2022 Aug 1;18(8).
12. He M, von Schwarz ER. Stem-cell therapy for erectile dysfunction: a review of clinical outcomes. Vol. 33, *International Journal of Impotence Research*. Springer Nature; 2021. p. 271–7.
13. Zhou T, Yuan Z, Weng J, Pei D, Du X, He C, et al. Challenges and advances in clinical applications of mesenchymal stromal cells. Vol. 14, *Journal of Hematology and Oncology*. BioMed Central Ltd; 2021.
14. Chouaib B, Haack-Sørensen M, Chaubron F, Cuisinier F, Collart-Dutilleul PY. Towards the Standardization of Mesenchymal Stem Cell Secretome-Derived Product Manufacturing for Tissue Regeneration. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
15. Ghasemi M, Roshandel E, Mohammadian M, Farhadihosseinabadi B, Akbarzadehlaleh P, Shamsasenjan K. Mesenchymal stromal cell-derived secretome-based therapy for neurodegenerative diseases: overview of clinical trials. Vol. 14, *Stem Cell Research and Therapy*. BioMed Central Ltd; 2023.
16. Pataky MW, Young WF, Nair KS. Hormonal and Metabolic Changes of Aging and the Influence of Lifestyle Modifications. Vol. 96, *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2021. p. 788–814.
17. Mikłosz A, Chabowski A. Efficacy of adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of chronic micro- and macrovascular complications of diabetes. Vol. 26, *Diabetes, Obesity and Metabolism*. John Wiley and Sons Inc; 2024. p. 793–808.
18. Giagulli VA, Lisco G, Tullio A De, Guastamacchia E, Triggiani V, Jirillo E. The pathogenic role of the immune system in erectile dysfunction and Peyronie's disease: focusing on immunopathophysiology and potential therapeutic strategies. Vol. 12, *Sexual Medicine Reviews*. Oxford University Press; 2024. p. 210–20.
19. Serap G. Potential therapeutic applications of mesenchymal stem cells for erectile dysfunction in diabetes mellitus: From preclinical/clinical perspectives. *Studies on Stem Cells Research and Therapy*. 2021 May 5;001–11.
20. Digambiro RA, Marsiati H, Syamsul Hadi R, Parwanto E. The influence of secretome therapy on erectile dysfunction and D-Dimer levels in patients with Type-2 Diabetes Mellitus. *Al-Iqra Medical Journal*. 2024;07(2):78–93.

ORIGINAL ARTIKEL

Open Access

Pengaruh Penambahan Reagen Anti-Rh terhadap Pemeriksaan Kolesterol CHOD-PAP pada Serum yang Mengandung Eritrosit

Riska Dwi Putri^{1*}, Alya Rahmaditya Arfan², Astrid Siska Pratiwi²

¹Departemen Analis Kesehatan, Fakultas Kesehatan, Institut Kesehatan dan Teknologi Kartini Batam, Batam, Indonesia

²Departemen Teknologi Bank Darah, Fakultas Kesehatan, Institut Kesehatan dan Teknologi Kartini Batam, Batam, Indonesia

*Corresponding Author. E-mail: riskadwiputri0@gmail.com, Mobile number: +62 82179795608

DOI: 10.33096/umj.v10i1.360

ABSTRAK

Latar belakang: Hemolisis dalam specimen serum menyebabkan pelepasan hemoglobin yang dapat mengganggu akurasi hasil pemeriksaan kimia klinik, termasuk kadar kolesterol. Penambahan reagen anti-Rh diharapkan dapat mengendapkan eritrosit dan menurunkan kadar hemoglobin bebas sehingga hasil pemeriksaan kolesterol tidak terpengaruh. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh penambahan reagen anti-Rh terhadap hasil pemeriksaan kolesterol pada serum yang mengandung eritrosit.

Metode: Jenis penelitian adalah eksperimental dengan desain *static group comparison*. Serum hemolisis dengan kadar hemoglobin 0,53 g/dL, 0,81 g/dL dan 1,03 g/dL diberi tambahan reagen anti-Rh sebanyak 50 µL, 100 µL dan 200 µL. Kadar kolesterol diperiksa menggunakan metode CHOD-PAP [2]. Data dianalisis dengan uji ANOVA satu arah dan uji lanjut *Post Hoc Duncan*.

Hasil: Reagen Anti-Rh dapat mengendapkan dan memisahkan eritrosit dalam serum yang mengandung eritrosit; Reagen anti-Rh mempengaruhi secara signifikan dalam pemeriksaan kolesterol pada sampel yang mengandung eritrosit dengan nilai Sig < 0,05 terhadap sampel yang mengandung eritrosit yang tidak ditambahkan reagen anti-Rh. Kadar Hb 0,53 g/dL dengan penambahan reagen anti-Rh 200 µL di sampel yang mengandung eritrosit, memberikan kadar kolesterol yang sama (tidak berbeda signifikan) terhadap kolesterol yang diukur pada serum normal.

Kesimpulan: Penambahan reagen anti-Rh efektif menurunkan kadar hemoglobin bebas dan mengurangi interferensi pada pemeriksaan kolesterol, tetapi kadar kolesterol tidak berbeda signifikan dengan serum normal ($p > 0,05$).

Kata kunci: Kolesterol; anti-Rh; eritrosit; hemolisis; CHOD-PAP

Article history:
Received: 19 Mei 2025
Accepted: 14 Mei 2025
Published: 29 Juni 2025

ABSTRACT

Background: Hemolysis in serum specimens leads to the release of hemoglobin, which can interfere with the accuracy of clinical chemistry test results, including cholesterol levels. The addition of anti-Rh reagent is expected to precipitate erythrocytes and reduce free hemoglobin levels, thereby minimizing interference in cholesterol measurement. This study aims to evaluate the effect of anti-Rh reagent addition on cholesterol test results in serum containing erythrocytes.

Methods: This was an experimental study with a static group comparison design. Hemolytic serum samples with hemoglobin concentrations of 0.53 g/dL, 0.81 g/dL, and 1.03 g/dL were treated with 50 μ L, 100 μ L, and 200 μ L of anti-Rh reagent. Cholesterol levels were measured using the CHOD-PAP method. Data were analyzed using one-way ANOVA followed by Duncan's Post Hoc test.

Results: The anti-Rh reagent was able to precipitate and separate erythrocytes from serum samples containing erythrocytes. The addition of anti-Rh reagent significantly affected cholesterol test results in erythrocyte-containing samples, with a significance value of $p < 0.05$ compared to samples without anti-Rh reagent. A hemoglobin level of 0.53 g/dL treated with 200 μ L of anti-Rh reagent resulted in cholesterol levels that were not significantly different from those measured in normal serum.

Conclusion: The addition of anti-Rh reagent is effective in reducing free hemoglobin levels and minimizing interference in cholesterol testing. However, the measured cholesterol levels did not differ significantly from those in normal serum ($p > 0.05$).

Keywords: Cholesterol levels; serum containing erythrocytes; CHOD-PAP

PENDAHULUAN

Proses pengujian total laboratorium meliputi fase praanalitik, analitis, dan pascaanalitik. Terdapat bukti yang tak terbantahkan bahwa sebagian besar kesalahan laboratorium terjadi pada fase praanalisis (61,9 - 68,2%), yang kemudian diikuti oleh kesalahan pada bagian pascaanalisis (18,5 - 23,1%) dan analisis (13,3 - 15%) dari keseluruhan proses pengujian.¹ Kesalahan terbesar dalam tahap praanalitik adalah yang berhubungan dengan kualitas spesimen yaitu hemolisis, kasus hemolisis ini menyumbangkan kesalahan paling besar diantara kasus kasus yang lain.¹

Hemolisis adalah proses patologis yang ditandai dengan hilangnya integritas membran sel darah merah secara prematur yang menyebabkan pelepasan kandungan sitosol, yang sebagian besar terdiri dari hemoglobin, ke dalam ruang ekstraseluler.² Berbagai proses penyakit dapat menyebabkan hemolisis seperti anemia hemolitik, hemoglobinopati, sepsis, dan infeksi parasit (faktor in vivo).³ juga Penyebab terjadinya hemolisis salah satunya diakibatkan kesalahan praanalitik.

Faktor yang paling umum dikaitkan dengan teknik flebotomi dan pemrosesan/transportasi sampel (faktor in vitro). Ini termasuk penggunaan jarum suntik sempit, penggunaan spuit yang kuat, pengocokan tabung darah yang terlalu kuat, suhu transportasi spesimen yang tidak tepat, keterlambatan dalam memisahkan serum/plasma dari sel, dan gaya dan/atau waktu sentrifugasi yang tidak optimal.^{4,5} Faktor in vitro dipengaruhi oleh pengalaman dan keterampilan orang yang melakukan flebotomi dan

juga oleh kepatuhan terhadap praktik yang baik sehubungan dengan transportasi dan pemrosesan spesimen.³

Plasma atau serum biasanya bening (yaitu, tidak keruh atau berawan) dan berwarna kuning kekuning-kuningan. Pada spesimen yang diperoleh dengan venipuncture, hemolisis terlihat jelas dengan warna merah muda atau kemerahan pada plasma atau serum yang telah dipisahkan dari eritrosit.^{6,7}

Hemolisis memengaruhi pengujian laboratorium melalui 3 mekanisme utama. Pertama, lisis eritrosit melepaskan konstituen intraseluler seperti aspartat aminotransferase, laktat dehidrogenase, dan kalium, yang mengakibatkan konsentrasi analit ini meningkat secara palsu. Kedua, hemolisis melepaskan protease dari eritrosit yang dapat mendegradasi protein seperti insulin dan troponin jantung, yang mengakibatkan konsentrasi yang lebih rendah secara palsu. Ketiga, adanya kelebihan hemoglobin dan konstituen lain dalam plasma/serum (terlihat dari perubahan warna) dapat mengganggu pengukuran spektrofotometri. Hasil yang tidak akurat dikarenakan warna merah penyebab hemolisis dapat mengganggu penyerapan cahaya pada saat melewati spesimen pada tes spektrofotometri sehingga dapat mempengaruhi hasil pengukuran kimia, seperti halnya pengukuran kolesterol diakibatkan pigmen merah hemoglobin.^{3,8}

Sistem penggolongan darah yang biasa dikenal adalah sistem ABO (golongan darah A, B, AB, dan O). Selain itu, ada sistem rhesus yang membagi darah berdasarkan pada ada-tidaknya protein antigen D (faktor rhesus/Rh) di permukaan sel darah merah. Protein Rh adalah protein transmembran (melintasi membran sel) yang terdapat di permukaan sel darah merah. Antigen Rh merupakan bagian dari protein yang diekspresikan pada permukaan membran sel darah merah, fungsi antigen berperan dalam stabilitas membran sel darah merah.^{9,10}

Penambahan reagen anti-Rh pada serum yang mengalami hemolisis dilakukan dengan tujuan untuk mengikat hemoglobin bebas yang dilepaskan ke dalam serum akibat pecahnya sel darah merah. Proses ini dimaksudkan untuk meminimalkan gangguan atau interferensi hemoglobin terhadap hasil pemeriksaan laboratorium.¹¹ Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan terdapat peningkatan kadar asam urat pada serum yang mengalami hemolisis, dan ditemukan perbedaan yang signifikan antara kadar asam urat pada serum tanpa hemolisis dan serum hemolisis, termasuk jika dibandingkan dengan serum hemolisis yang telah ditambahkan reagen anti-Rh.¹²

Penelitian ini dilakukan untuk mengatasi masalah tersebut dengan menambahkan reagen anti-Rh ke dalam serum hemolisis. Reagen ini diharapkan dapat mengikat dan menurunkan kadar hemoglobin bebas pada sampel hemolisis, sehingga hasil pemeriksaan kolesterol menjadi lebih akurat.^{11,13}

METODE

Penelitian ini bersifat eksperimen, yaitu mengumpulkan data, melakukan pengujian, dan melihat hasil pemeriksaan kolesterol darah menggunakan serum dan serum yang mengandung eritrosit dengan penambahan anti – Rh. Dengan desain penelitian yang digunakan adalah *static group comparison* yaitu perbandingan hasil pemeriksaan serum dan serum yang mengandung eritrosit dengan penambahan anti – Rh dengan volume yang bervariasi.

Sampel terdiri dari serum normal dan serum hemolisis dengan kadar Hb: 0,53 g/dL (Serum A), 0,81 g/dL (Serum B), dan 1,03 g/dL (Serum C). Penambahan reagen anti-Rh dilakukan sebanyak 50 µL, 100 µL, dan 200 µL per 100 µL serum.

Pengukuran kadar kolesterol dilakukan menggunakan metode CHOD-PAP¹⁴, sementara kadar hemoglobin dianalisis dengan metode cyanmethemoglobin.¹⁵ Data dianalisis menggunakan ANOVA satu arah dan uji lanjut Post Hoc Duncan.

HASIL

Tabel 1. Rata-rata Kadar Hb Setelah Penambahan Anti-Rh

Serum	Hb Awal	50 µL	100 µL	200 µL
A	0,53 g/dL	0,08	0,33	0,36
B	0,81 g/dL	0,20	0,30	0,43
C	1,03 g/dL	0,30	0,38	0,52

Tabel 2. Rata-rata Kadar Kolesterol (mg/dL)

Serum	50 µL	100 µL	200 µL	Serum Normal
A	205,7	182,2	152,4	150,1
B	225,9	195,4	165,5	
C	245,6	210,9	178,7	

Kolesterol												
			Subset for alpha = 0.05									
Perlakuan	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Duncan ^a												
Serum hemolisis kadar Hb 0,53g/dL + Anti Rh 50 mL	5	40,6940										
Serum hemolisis kadar Hb 0,81 g/dL + Anti Rh 50 mL	5		43,4980									
Serum hemolisis kadar Hb 1,03 g/dL + Anti Rh 50 mL	5			57,9060								
Serum hemolisis kadar Hb 0,81 g/dL + Anti Rh 200 mL	5				147,4620							
Serum hemolisis kadar Hb 0,81 g/dL + Anti Rh 100 mL	5				148,2320							
Serum hemolisis kadar Hb 0,53g/dL + Anti Rh 100 mL	5					151,4080						
Serum hemolisis kadar Hb 0,53g/dL + Anti Rh 200 mL	5					152,6760	152,6760					
Serum normal	5						152,9880					
Serum hemolisis kadar Hb 1,03 g/dL + Anti Rh 200 mL	5							54,3980				
Serum hemolisis kadar Hb 1,03 g/dL + Anti Rh 100 mL	5								156,9920			
Serum hemolisis kadar Hb 0,5g/dL	5									181,3600		
Serum hemolisis kadar Hb 0,7g/dL	5										201,8520	
Serum hemolisis kadar Hb 1 g/dL	5											251,3840
Sig.		1,000	1,000	1,000	,233	,052	,627	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.
a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5,000.

Gambar 1. Uji Post Hoc Duncan

PEMBAHASAN

Uji post hoc Duncan dilakukan karena hasil dari uji ANOVA dengan nilai Sig. (0,001) < 0,05 sehingga ada perbedaan yang signifikan, karena adanya perbedaan yang signifikan pada setiap perlakuan terhadap kadar kolesterol dilakukan uji post hoc duncan. Uji post hoc duncan dilakukan untuk mengetahui perlakuan terhadap kadar kolesterol yang sama ataupun berbeda terhadap serum hemolisis dan serum normal. Uji post hoc duncan yang dilakukan mendapatkan hasil bahwa kadar kolesterol pada serum yang mengandung eritrosit (Hb = 0,53 g/dL) dengan penambahan anti – Rh 200µl memberikan kadar kolesterol yang tidak berbeda signifikan terhadap serum normal karena berada di subset yang sama yaitu subset 6. Jika data yang didapat pada uji post hoc duncan berada pada subset yang sama maka tidak ada perbedaan yang signifikan antara serum hemolisis (Hb = 0,53 g/dL) dengan penambahan anti – Rh 200µl dengan serum normal. Sedangkan jika berada di subset yang berbeda menandakan rata – rata hasil kadar kolesterol berbeda signifikan yang artinya belum mampu memberikan kadar kolesterol yang sama dengan serum normal. Uji post hoc duncan yang dilakukan semakin kekanan subsetnya kadar kolesterolnya semakin meningkat dan semakin ke kiri subsetnya kadar kolesterolnya semakin menurun.

Berdasarkan hasil analisis data dan uji *post hoc* maka dapat disimpulkan bahwa : (1) reagen Anti-Rh dapat mengendapkan dan memisahkan eritrosit dalam serum yang mengandung eritrosit; (2) Reagen anti-Rh mempengaruhi secara signifikan dalam pemeriksaan kolesterol pada sampel yang mengandung

eritrosit dengan nilai Sig < 0,05 terhadap sampel yang mengandung eritrosit yang tidak ditambahkan reagen anti-Rh; (3) Pada penelitian ini kadar Hb 0,53 g/dL dengan penambahan reagen anti-Rh 200 µL di sampel yang mengandung eritrosit, memberikan kadar kolesterol yang sama (tidak berbeda signifikan) terhadap kolesterol yang diukur pada serum normal.

KESIMPULAN

Penambahan reagen anti-Rh efektif menurunkan kadar hemoglobin bebas dan mengurangi interferensi pada pemeriksaan kolesterol. Volume 200 µL anti-Rh pada serum dengan kadar Hb 0,53 g/dL memberikan hasil yang setara dengan serum normal.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan dalam penelitian ini. Seluruh proses penelitian, analisis data, penulisan artikel, dan publikasi dilakukan secara independen tanpa adanya pengaruh dari pihak ketiga, baik dari lembaga, institusi, maupun produsen reagen yang digunakan dalam penelitian ini.

Sumber Dana

-

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Institut Kesehatan dan Teknologi Kartini Batam, khususnya Fakultas Kesehatan, Departemen Analis Kesehatan dan Departemen Teknologi Bank Darah, atas dukungan fasilitas dan sarana yang diberikan selama pelaksanaan penelitian ini. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada seluruh pihak yang telah membantu, baik secara langsung maupun tidak langsung, dalam proses penelitian dan penyusunan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mrazek C, Lippi G, Keppel MH, et al. Errors within the total laboratory testing process, from test selection to medical decision-making – A review of causes, consequences, surveillance and solutions. *Biochem Medica*. 2020;30(2):1-19. doi:10.11613/BM.2020.020502
2. Dimitrov JD, Roumenina LT, Perrella G, Rayes J. Basic Mechanisms of Hemolysis-Associated Thrombo-Inflammation and Immune Dysregulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2023;43(8):1349-1361. doi:10.1161/ATVBAHA.123.318780
3. Krasowski MD. Educational Case: Hemolysis and Lipemia Interference With Laboratory Testing. *Acad Pathol*. 2019;6. doi:10.1177/2374289519888754

4. Köhne I. Haemolysis induced by mechanical circulatory support devices: unsolved problems. *Perfus (United Kingdom)*. 2020;35(6):474-483. doi:10.1177/0267659120931307
5. Lima-Oliveira G, Volanski W, Lippi G, Picheth G, Guidi GC. Pre-analytical phase management: a review of the procedures from patient preparation to laboratory analysis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017;77(3):153-163. doi:10.1080/00365513.2017.1295317
6. Lippi G, Plebani M, Di Somma S, Cervellin G. Hemolyzed specimens: A major challenge for emergency departments and clinical laboratories. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2011;48(3):143-153. doi:10.3109/10408363.2011.600228
7. Febryani N, Kunci K. Studi Kadar Hemoglobin pada Sampel Hemolisis. Published online 2019:74-79.
8. Koseoglu Mehmet, Hur Aysel, Atay Aysenur, Çuhadar Serap. Effects of hemolysis interferences on routine biochemistry parameters. *Biochem Medica*. 2011;21(1):79-85.
9. Gooch JW. Rh Antigen. *Encycl Dict Polym*. 2011;(Md):921-921. doi:10.1007/978-1-4419-6247-8_14704
10. Booth C, Allard S, Robinson S. Blood transfusion. *Med (United Kingdom)*. 2021;49(4):238-242. doi:10.1016/j.mpmed.2021.01.012
11. Atika I, Rahmawati I, Anggraeni N. Pengolahan Serum Hemolisis Menggunakan Reagen Anti-Rh Pada Pemeriksaan Glukosa Darah Metode GOD-PAP. *J Anal Med Biosains*. 2020;7(2):93. doi:10.32807/jambs.v7i2.185
12. Hartati D. PERBANDINGAN KADAR ASAM URAT PADA SERUM NON HEMOLISIS, HEMOLISIS DAN SERUM HEMOLISIS DENGAN PENAMBAHAN REAGEN ANTI-Rh. *Masker Med*. 2024;12(1):88-93. doi:10.52523/maskermedika.v12i1.606
13. Permenkes RI No 14 Tahun 2021. Tentang Standar Kegiatan Usaha dan Produk Pada Penyelenggaraan Perizinan Berusaha Berbasis Risiko Sektor Kesehatan. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 14 Tahun 2021 Tentang Standar Kegiatan Usaha dan Produk Pada Penyelenggaraan Perizinan Berusaha Berbasis Risiko Sektor Kesehatan. *Menteri Kesehat Republik Indones Peratur Menteri Kesehat Republik Indones*. 2021;69(1496):1-13.
14. Anisa Fitri B, Aldi Setiawan W, Loga S, Rahmatul Aini S. Pemeriksaan Kolesterol Total. *Innov J Soc Sci Res*. 2024;Vol.4 No.4:13069-13080.
15. Anggraeni ID, Wulan WS, Nugraha G. The difference of hemoglobin examination results in normal and hemolysis samples using cyanmethemoglobin methods. *Surabaya Int Heal Conf*. 2019;1(1):356-361.

ORIGINAL ARTIKEL

Open Access

Uji Efektivitas Antijamur Ekstrak Kunyit (*Curcuma Domestica Val.*) terhadap Jamur *Malassezia Furfur* secara in Vitro

Andi Atikah Zhahirah Hamka^{1,2*}, Andi Alamsyah Irwan^{1,3}

¹Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Makassar, Makassar, Indonesia

²Mahasiswa Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Makassar, Makassar, Indonesia

³Dosen Departemen Anestesi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Makassar, Makassar, Indonesia

*Corresponding Author. E-mail: atika16122002@gmail.com, Mobile number: +62 81356189391

DOI: 10.33096/umj.v10i1.338

ABSTRAK

Latar belakang: *Malassezia furfur* adalah penyebab *Pityriasis Versicolor* dengan prevalensi tinggi di daerah tropis seperti Indonesia. Kunyit (*Curcuma domestica Val.*) mengandung kurkumin, minyak atsiri, dan fenol yang berpotensi sebagai antijamur. Penelitian ini bertujuan mencari alternatif pengobatan antijamur berbasis herbal.

Metode: Penelitian *true experimental* dengan desain *Post-test Only Control Group* menggunakan metode sumuran. Ekstrak kunyit diperoleh melalui maserasi etanol 96% dengan konsentrasi 1%, 2,5%, dan 5%. Ketokonazol digunakan sebagai kontrol positif dan DMSO 10% sebagai kontrol negatif. Data dianalisis dengan *One Way ANOVA* dan *Post Hoc Bonferroni*.

Hasil: Konsentrasi 1% dan 2,5% tidak menghambat jamur, sedangkan 5% menghasilkan zona hambat lemah (10,50 mm). Kontrol positif menunjukkan daya hambat tinggi (28,13 mm), sementara kontrol negatif tidak menunjukkan zona hambat.

Kesimpulan: Ekstrak kunyit 5% memiliki daya hambat lemah terhadap *Malassezia furfur*, sedangkan konsentrasi 1% dan 2,5% tidak efektif secara in vitro.

Kata kunci: Ekstrak kunyit; antijamur; *malassezia furfur*

Article history:
Received: 19 Mei 2025
Accepted: 14 Mei 2025
Published: 29 Juni 2025

ABSTRACT

Background: *Malassezia furfur* is a major cause of Pityriasis Versicolor, with high prevalence in tropical regions like Indonesia. Turmeric (*Curcuma domestica* Val.) contains curcumin, essential oils, and phenols with potential antifungal properties. This study explores herbal-based antifungal alternatives.

Methods: A true experimental study with a Post-test Only Control Group design using the well diffusion method. Turmeric extract was obtained through maceration with 96% ethanol at concentrations of 1%, 2.5%, and 5%. Ketoconazole served as a positive control, and 10% DMSO as a negative control. Data were analyzed using One Way ANOVA and Post Hoc Bonferroni.

Results The 1% and 2.5% concentrations did not inhibit fungal growth, while 5% produced a weak inhibition zone (10.50 mm). The positive control showed strong inhibition (28.13 mm), while the negative control showed none.

Conclusion: A 5% turmeric extract weakly inhibited *Malassezia furfur*, while 1% and 2.5% were ineffective *in vitro*.

Keywords: Turmeric extract; antifungal; *malassezia furfur*

PENDAHULUAN

Infeksi adalah masalah kulit yang paling umum di negara berkembang. Jamur, bakteri, dan virus dapat menyebabkan infeksi kulit. Di Indonesia, penyakit kulit akibat infeksi jamur, juga dikenal sebagai mikosis. Insiden penyakit kulit yang disebabkan oleh jamur (mikosis) berada di urutan kedua di negara Indonesia. Akibat kelembapan dan suhu yang tinggi di iklim tropis Indonesia, menyebabkan jamur lebih mudah untuk tumbuh. Pitiriasis versicolor (PV) adalah salah satu jenis infeksi jamur.¹

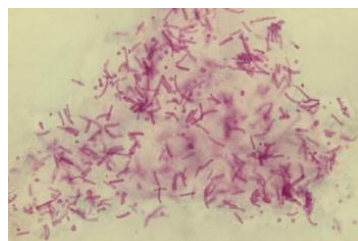
Pityriasis versicolor merupakan infeksi jamur dengan prevalensi kejadian didunia yang masih tergolong sangat tinggi, dari populasi diperkirakan sekitar 40-50% dinegara tropis yang terinfeksi oleh penyakit ini, tetapi hanya 0,5% di Swedi dan di perkirakan $\pm$ 2-8% pada negara Amerika Serikat dari total penduduk

Penyakit Pityriasis versicolor ini sering didapatkan pada daerah tropis lantaran tingginya temperature dan kelembapan lingkungan, termasuk di Indonesia sendiri. Penyakit kulit ini telah menginfeksi 20-25% dari penduduk dunia. Laporan jumlah pasien yang menderita dermatomikosis superfisial, khususnya untuk kasus pitiriasis versikolor (PV), di Indonesia belum ada insiden yang akurat, tetapi informasi dari beberapa rumah sakit menunjukkan bahwa cukup banyak orang yang menderita pitiriasis versikolor sekitar 40%-50% dari semua penduduk. Dari data WHO menyatakan bahwa kejadian pitiriasis versikolor sekitar 8-18% pada usia 14-15 tahun. Akan tetapi penyakit Pityriasis Versicolor ini bisa menyerang semua usia dan paling sering didapatkan pada rentang usia 16-20 tahun atau pada dewasa muda dan remaja, dicurigai karena produksi dari sebum yang lebih tinggi

pada usia ini. Pada pria khususnya lebih sering didapatkan dibandingkan dengan perempuan hal ini diperkirakan karena aktivitas kelenjar sebaceous yang lebih tinggi pada pria.²⁻⁶

Pityriasis Versicolor (PV), juga dikenal sebagai tinea versicolor atau panu merupakan Infeksi jamur superfisial yang ringan, kronis, dan tidak menular yang disebabkan oleh jamur *Malassezia* yang mirip ragi yang bergantung pada lipid. Kelainan yang muncul umumnya berupa makula, plak, atau papula folikular dengan variasi warna, seperti hipopigmentasi, hiperpigmentasi, hingga eritematosa, disertai skuama halus di permukaannya dan dikelilingi oleh kulit normal. Lesi ini biasanya terjadi pada area sebaceous pada kulit manusia, termasuk kulit kepala, wajah, dada, dan punggung atas ataupun pada daerah lengan. Pada daerah tersebut, genus *Malassezia* tetap tinggal karena banyaknya sumber nutrisi.^{2,7}

Penyakit ini disebabkan oleh berbagai spesies *Malassezia*, termasuk yang paling sering adalah *Malassezia furfur*. *Malassezia furfur* merupakan spesies yang paling sering dikaitkan dengan kondisi ini karena kemampuannya untuk tumbuh dan berkembang biak di permukaan kulit manusia.²



Gambar 1. Gambaran Mikroskopis Jamur *Malassezia Furfur*¹⁶

Ada beberapa terapi yang diberikan untuk mengobati pasien-pasien yang terinfeksi penyakit Pityriasis Versicolor, baik secara oral maupun topikal. Adapun beberapa macam pengobatan sebagai obat anti jamur yang sering digunakan, seperti selenium sulfida, ketokonazol, mikonazol, sulfur presipitatum, dan lain-lain, yang sering direkomendasikan dalam pengobatan pityriasis versicolor. Akan tetapi, pemakaian obat-obatan antijamur yang mengandung bahan kimia tersebut lama-kelamaan akan menyebabkan beberapa efek samping timbul, seperti gangguan fungsi hati, reaksi anafilaksis, mual, muntah, sakit kepala, dan pengeluaran biaya yang cukup tinggi. Oleh sebab itu, ada kebutuhan untuk mencari alternatif antijamur yang lebih efektif dan terjangkau. Obat-obatan tradisional sebagai alternatif pengobatan yang relatif digunakan oleh masyarakat, selain obat-obatan modern yang biasanya didapatkan di pasaran. Obat tradisional yang berbahan dasar tumbuhan dan bahan alami murni dipercaya memiliki efek samping, tingkat risiko, dan bahaya yang lebih rendah dibandingkan dengan obat berbahan kimia. Salah satu tanaman herbal yang sering digunakan sebagai pengobatan infeksi jamur *Malassezia* dan mudah ditemukan di lingkungan sekitar adalah kunyit (*Curcuma domestica Val*).^{7,10,11}

Kunyit telah digunakan sejak lama oleh nenek moyang kita sebagai obat tradisional. Tanaman ini merupakan semak tahunan yang banyak tumbuh di wilayah tropis dan sub-tropis. Di Indonesia, yang

berada di kawasan tropis, kunyit dapat tumbuh dengan subur. Kunyit termasuk dalam kelompok tanaman temu-temuan yang kaya akan zat aktif, seperti kurkumin, minyak atsiri, fenol, flavonoid, alkaloid, terpenoid, dan tanin. Senyawa metabolit sekunder tersebut memiliki berbagai manfaat yang diyakini memiliki potensi untuk menghambat pertumbuhan jamur, yang telah dibuktikan pada beberapa penelitian sebelumnya.^{12,15}



Gambar 2. Kunyi (*Curcuma domestica Val.*)¹⁷

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Sarah Yolanda Br Sinulingga mengungkapkan bahwa ekstrak kunyit (*Curcuma domestica Val.*) memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan *Candida albicans*. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya aktivitas antijamur pada kunyit, yang disebabkan oleh kandungan senyawa seperti kurkuminoid dan terpenoid yang berperan sebagai antijamur.¹³

Dalam penelitian lain juga didapatkan ekstrak kunyit (*Curcuma Domestica Val.*) dengan variasi konsentrasi 5%, 10%, 15%, dan 20% dapat menghambat pertumbuhan dari jamur *Malassezia Furfur*.⁴ Pada penelitian ini menggunakan konsentrasi yang lebih rendah, yaitu konsentrasi 5%, 2,5% dan 1% untuk mengetahui efektifitas ekstrak kunyit (*Curcuma Domestica Val.*) sebagai antijamur dalam menghambat pertumbuhan jamur *Malassezia Furfur* secara in Vitro.

METODE

Penelitian ini adalah sebuah eksperimen nyata yang melakukan uji coba pemberian ekstrak kunyit (*Curcuma Domestica Val.*) kepada jamur *Malassezia Furfur* yang ditumbuhkan pada media *Sabaroud Dextrose Agar* (SDA) yang diinkubasi selama 24 jam dengan suhu 37°C. Tujuannya adalah untuk diketahuinya efektivitas ekstrak kunyit sebagai antijamur terhadap jamur tersebut dengan menggunakan metode sumuran dengan konsentrasi 5%, 2,5%, dan 1%. Penelitian ini menggunakan sebanyak 25 sampel dan telah mengajukan persetujuan etik dengan nomor protokol 20240842100. Penelitian dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Program Studi Sarjana Farmasi Universitas Muslim Indonesia. Data yang diperoleh merupakan hasil pengukuran diameter zona hambat yang terbentuk

disekeliling lubang sumuran. Data tersebut akan dimasukkan dan diolah menggunakan aplikasi pengolahan data *Statistical Package For The Social Sciences* (SPSS) dengan *Uji Post Hoc Bonferoni* yang bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang signifikan di antara kelompok perlakuan ekstrak kunyit.

Pengolahan Sampel

Kunyit (*Curcuma Domestica Val.*) dengan kualitas yang baik, lalu dicuci dengan air untuk menghilangkan tanah dan kotoran yang menempel. Setelah dicuci bersih, kemudian dikupas, lalu diiris tipis-tipis, dan dikeringkan dengan menggunakan oven simplisia selama 24 jam pada suhu 55°C. Kunyit yang telah dikeringkan kemudian akan dihaluskan dengan menggunakan blender sampai terbentuk serbuk yang halus. Serbuk kunyit tersebut diayak dengan saringan mesh 40 untuk mendapatkan serbuk kunyit yang lebih halus.

Ekstrak Sampel

Sebanyak 200 mg simplisia kering kemudian dimaserasi dengan cara menyimpan simplisia dalam toples yang ditambahkan 2,5 L etanol 96% dan diaduk tiap 24 jam selama 3 hari. Selanjutnya akan dilakukan evaporasi dari hasil maserasi tersebut dengan menggunakan alat *Rotary Evaporator* pada suhu 40°C selama 24 jam untuk mendapatkan ekstrak yang kental.

Pengenceran

Pengenceran ekstrak kunyit dihitung menggunakan rumus pengenceran dan pengenceran dibuat dengan konsentrasi 5%, 2,5% dan 1% dengan menggunakan pelarut DMSO 10%.

Pembuatan Suspensi Jamur

Jamur *Malassezia furfur* dikultur dalam media Sabouraud Dextrose Agar (SDA) yang dibuat dengan melarutkan 6,5 gram bubuk SDA dalam 100 ml akuades, kemudian alat dan media disterilisasi pada 121°C selama 15 menit. Media dituangkan ke dalam cawan petri, dibiarkan mengeras, lalu diinokulasi dengan suspensi *Malassezia furfur* dalam NaCl 0,9% yang telah dikocok hingga sesuai standar McFarland 0,5. Setelah inokulasi, cawan petri diinkubasi pada 37°C selama 24 jam.

Uji Aktivitas Antijamur Metode Sumuran

Lima lempeng petri berisi 10 ml SDA dibiarkan mengeras, lalu lima cangkir silinder diletakkan untuk membentuk sumur tanpa tumpang tindih. Media penyemaian SDA dicampur dengan suspensi jamur, kemudian 25 cc campuran ini ditambahkan ke dalam cawan petri sebelum cangkir silinder

diangkat secara aseptik. Sumur yang terbentuk digunakan untuk uji antijamur dengan larutan ekstrak kunyit (*Curcuma domestica Val.*) berkonsentrasi 5%, 2,5%, dan 1%, serta ketokonazol sebagai kontrol positif dan DMSO 10% sebagai kontrol negatif, masing-masing sebanyak 8 µl. Cawan petri diinkubasi pada 37°C selama 24 jam, dan hasilnya dinilai dari ada atau tidaknya zona bening di sekitar sumur. Diameter zona hambat yang terbentuk akan diukur dengan menggunakan jangka sorong dengan resolusi milimeter.

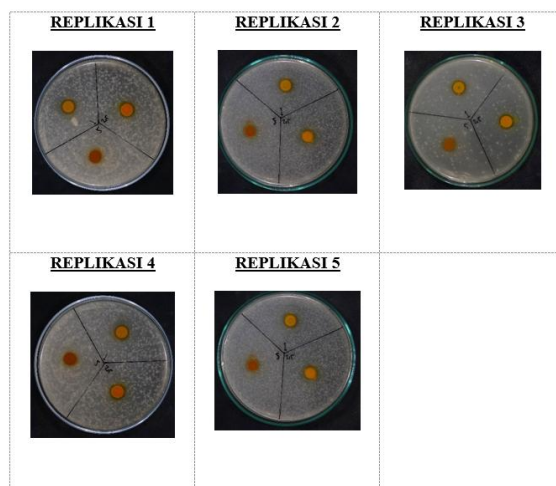
HASIL

Pada uji Aktivitas Anti jamur Dengan menggunakan metode Sumuran pada konsentrasi yaitu 5%, 2,5% 1% serta kontrol positif menggunakan Ketokonazol serta DMSO 10% sebagai kontrol negatif. Adapun hasil yang didapatkan sebagai berikut:

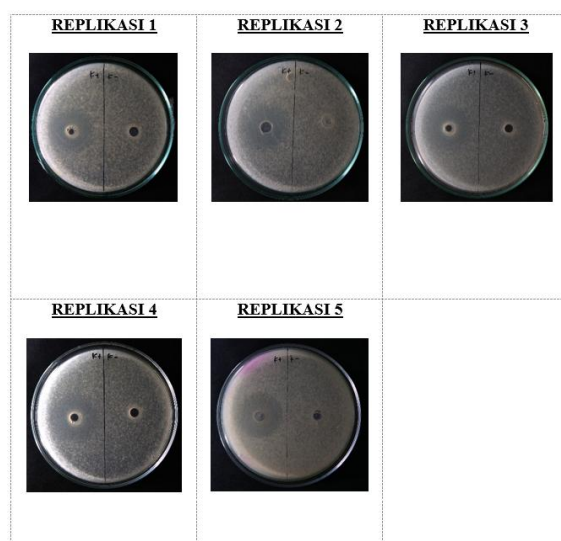
Tabel 1. Hasil pengukuran Zona Hambat yang Dihasilkan Tiap Kelompok Konsentrasi dan Kontrol

Konsentrasi (%)	Diameter Zona Hambat (mm)					Rata-Rata	Klasifikasi Greenwood
	1	2	3	4	5		
1%	9,33	9,62	9,43	9,36	9,79	9,50 mm	Tidak ada
2,5%	9,57	9,89	10,28	9,58	9,88	9,84 mm	Tidak ada
5%	10,08	10,41	10,88	10,62	10,54	10,50 mm	Lemah
Ketokonazol	28,36	27,36	26,81	28,97	29,17	28,13 mm	Kuat
DMSO 10%	0	0	0	0	0	0	Tidak ada

Dari tabel diatas, dapat disimpulkan bahwa pada konsentrasi 5% yang menunjukkan efektivitas dalam membentuk zona hambat pada ekstrak Kunyit (*Curcuma Domestica Val.*) terhadap Jamur *Malassezia furfur* pada media *Sabouraud Dextrose Agar*. Pada konsentrasi 1%, zona hambat yang terbentuk memiliki rerata ukuran sebesar 9,50 mm, konsentrasi 2,5% sebesar 9,84 mm, dan pada konsentrasi 5% mencapai 10,50 mm. Zona hambat terbesar terlihat pada konsentrasi 5% dengan rerata 10,50 mm. Tabel tersebut juga mencantumkan kontrol positif menggunakan Ketokonazol (200 µg), yang menghasilkan rerata zona hambat sebesar 28,13 mm. Sementara itu, kontrol negatif yang menggunakan DMSO 10% tidak menunjukkan adanya zona hambat terhadap jamur tersebut.



Gambar 3. Hasil Zona Hambat pada Kelompok Konsentrasi pada Medium SDA



Gambar 4. Hasil Zona Hambat pada Kelompok Kontrol pada Medium SDA

Analisis Data

Analisa data pada penelitian dilakukan statistika Uji *One Way Anova*, dengan uji lanjut *Post Hoc Bonferoni* agar lebih mengetahui apakah dari kelima kelompok perlakuan tersebut terdapat perbedaan yang signifikan dengan $P\text{-Value} < 0,05$ dari hasil uji post hoc bonferoni.

Tabel 2. Uji Post-hoc Bonferroni Konsentrasi 1%, 2,5% dan 5%

Perlakuan		Perbedaan	Interval Kepercayaan 95%		P-Value
I	II	Rerata	Min	Max	
K1	K2	-0.334	-1.33	0.66	1.000
	K3	-1.000*	-2.00	0.00	0.049
	K+	-18.628*	-19.63	-17.6 3	<0.001
	K-	9.506*	8.51	10.50	<0.001

K2	K1	0.334	-0.66	1.33	1.000
	K3	-0.666	-1.66	0.33	0.482
	K+	-18.294*	-19.29	-17.30	<0.001
	K-	9.840*	8.84	10.84	<0.001
K3	K1	1.000*	0.00	2.00	0.049
	K2	0.666	-0.33	1.66	0.482
	K+	-17.628*	-18.63	-16.63	<0.001
	K-	10.506*	9.51	11.50	<0.001

Keterangan. K1 : Kelompok ekstrak kunyit konsenstrasi 1%, K2: Kelompok ekstrak kunyit konsenstrasi 2,5% , K3: Kelompok ekstrak kunyit konsenstrasi 5%, K (+): Kontrol positif (Ketokonazol) , K (-): Kontrol negatif (DMSO 10%) , P*-*Value*: nilai bermakna bila $p < 0,05$.

Dari ketiga tabel diatas dengan menggunakan Uji Statistika *Post Hoc Bonferroni*, diperoleh hasil perbandingan masing-masing konsentrasi yaitu antara konsentrasi 1% dan 2,5% dengan perbandingan konsentrasi 2,5% dan 5%, begitupun sebaliknya tidak terdapat perbedaan yang signifikan. etapi, perbandingan antara konsentrasi 1% dan 5% memiliki perbedaan yang signifikan ($P\text{-Value} < 0,05$) dari hasil uji post hoc bonferoni.

PEMBAHASAN

Dari hasil Uji aktivitas antijamur ekstrak kunyit (*Curcuma domestica Val.*) terhadap jamur *Malassezia furfur* dengan metode sumuran dengan lima kali replikasi. Hasil pengujian aktivitas antijamur menunjukkan zona hambat di sekitar sumuran yang kemudian diukur diameternya dengan menggunakan jangka sorong untuk melihat ada tidaknya pertumbuhan pada jamur.

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa menurut klasifikasi Menurut *Greenwood*, daya hambat pertumbuhan jamur diklasifikasikan menjadi 4 yaitu; <10 mm tidak memberikan efek zona hambat, 10-15 mm lemah, 16-20 mm sedang dan, >20 mm kuat. Berdasarkan klasifikasi tersebut maka daya hambat ekstrak kunyit terhadap jamur *Malassezia Furfur* pada ekstrak dengan konsentrasi 1% dan 2,5% dengan rata-rata 9,50 mm dan 9,84 mm (termasuk tidak ada daya hambat) dan untuk konsentrasi 5% didapatkan zona hambat rata-rata 10,50 mm (termasuk kategori dengan daya hambat lemah). Hal ini sejalan dengan penelitian Eliya Mursyida, Senny Shirleen, Nurmaliza Hasan (2024) yang menyatakan bahwa ekstrak kunyit konsentrasi 5% memiliki aktivitas antijamur dalam menghambat pertumbuhan dari *Malassezia Furfur*.⁴

Serta penelitian Kadek Harianto, Pieter L. Suling, dan Christy Mintjelungan (2017) dan Linda Permatasari (2021) menegaskan bahwa ekstrak kunyit mengandung senyawa aktif seperti kurkumin, minyak atsiri, dan fenol yang berperan dalam aktivitas antijamur.

Pada pengujian kelompok kontrol, ketokonazol 200 µg digunakan sebagai kontrol positif karena merupakan agen fungisidal dengan spektrum luas terhadap berbagai spesies jamur. Penggunaan ketokonazol menghasilkan zona hambat sebesar 28,13 mm (termasuk kategori kuat), yang merupakan zona hambat terbesar dibandingkan dengan kelompok konsentrasi lainnya. Sementara itu, kontrol negatif menggunakan DMSO 10% sebagai pelarut untuk senyawa polar dan nonpolar. Namun, DMSO tidak memiliki sifat antijamur sehingga tidak menghasilkan zona hambat.

Dari hasil penelitian yang dilakukan dan studi literatur, dapat diketahui bahwa terbentuknya diameter zona hambat disekitar lubang sumuran yang menunjukkan adanya aktivitas antijamur ekstrak kunyit terhadap jamur *Malassezia furfur* dan diameter zona hambat yang terbentuk berbanding lurus dengan tingkat konsentrasi ekstrak kunyit. Berarti peningkatan zona hambat seiring dengan peningkatan konsentrasi.

Hasil penelitian ini sejalan dengan analisa data statistik dengan nilai p yang bermakna pada kelompok konsentrasi 1% dengan 5% dan kelompok kontrol (positif dan negative), hal ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Eliya Mursyida, Senny Shirleen, Nurmaliza Hasandan (2024) untuk analisa data dengan uji *Post Hoc Bonferroni* menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara kontrol positif dengan semua kelompok perlakuan.⁴

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa ekstrak kunyit (*Curcuma Domestica Val.*) dengan konsentrasi 5% dapat menghambat pertumbuhan jamur *Malassezia furfur* secara *in vitro*, meskipun hanya dengan daya hambat yang lemah berdasarkan klasifikasi *Greenwood*. Sementara itu, ekstrak kunyit pada konsentrasi 1% dan 2,5% tidak menunjukkan adanya daya hambat terhadap pertumbuhan jamur tersebut.

Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan.

Sumber Dana

-

Ucapan Terima Kasih

-

DAFTAR PUSTAKA

1. Ummu Ainun Sajida Sukses Hadi Didik Swi Yanto, "Profil Pasien Pitiriasis Versikolor," Pp. 265–276, 2023.
2. S. Ghosh, S. Dey, I. Saha, J. Barbhuiya, A. Ghosh, And A. Roy, "Pityriasis Versicolor: A Clinicomycological And Epidemiological Study From A Tertiary Care Hospital," *Indian J. Dermatol.*, Vol. 53, No. 3, Pp. 182–185, 2008, Doi: 10.4103/0019-5154.44791.
3. S. Marlita, Hartati, And N. Taufiq, "Penderita Pityriasis Versicolor Penghuni Lembaga Identification Of Fungi (Malassezia Furfur) On The Women's," *J. Ris. Teknol. Lab. Medis*, Vol. 1, No. 1, Pp. 1–5, 2024.
4. S. P. Sari, "Prevalensi Dan Faktor Resiko Terjadinya Pityriasis Versicolor Pada Polisi Lalu Lintas Kota Semarang ,," *Pontif. Univ. Catol. Del Peru*, Vol. 8, No. 33, P. 44, 2014.
5. Suriyani Januwarsih, F. Assa, N. Munanda Putri, And A. Cahyono, "Pitiriasis Versikolor," *C. Fk Ums*, Pp. 2721–2882, 2022.
6. D. Novita And N. Andriani, "The Effectiveness Of Garlic Squar (Allium Sativum L.) On The Growth Of The Malassiezia Furfur Causes Pitiriasis Versicollor (In Vitro)," *J. Ilm. Simantek*, Vol. 7, No. 3, Pp. 178–182, 2023.
7. Taylor, "Pitiriasis Versikolor: Diagnosis Dan Terapi Annisa Shafira Pramono, Dr.Tri Umiana Soleha, M.Kes,," *Notes Queries*, Vol. S8-Vi, No. 154, Pp. 443–444, 2018, Doi: 10.1093/Nq/S8-Vi.154.443.
8. M. Karray And W. P. Mckinney, "Tinea , Versicolor Pathophysiology Treatment / Management," *Statpearls Publ.*, Pp. 1–5, 2022.
9. D. Visiadina, "Literature Review: Hubungan Hygiene Dengan Kejadian Penyakit Kulit Pityriasis Versicolor," *J. Cahaya Mandalika*, Vol. 3, No. 2, Pp. 1261–1269, 2023.
10. M. Octaviani, D. Fikrani, And E. Susanti, "Aktivitas Antijamur Ekstrak Etanol Kulit Buah Ananas Comosus (L) Merr. Terhadap Trichophyton Mentagrophytes Dan Malassezia Furfur," *Jfionline | Print Issn 1412-1107 | E-Issn 2355-696x*, Vol. 12, No. 2, Pp. 159–165, 2020, Doi: 10.35617/Jfionline.V12i2.35.
11. S. W. Y. Herkamela, "Jurnal Kedokteran Syiah Kuala,Jks Edisi Khusus Oktober 2022,Berbagai Bahan Alam Sebagai Antijamur Malassezia Sp.,," *J. Kedokt. Syiah Kuala*, Vol. 20, No. 10, Pp. 121–127, 2022.
12. S. S. Pulungan, "Aktivitas Antijamur Ekstrak Etanol Daun Kunyit (Curcuma Longa Linn.) Terhadap Jamur Candida Albicans," *Biolink (Jurnal Biol. Lingkung. Ind. Kesehatan)*, Vol. 3, No. 2, Pp. 124–128, 2017, Doi: 10.31289/Biolink.V3i2.843.
13. Kedokteran, G. Dan, F. Kedokteran, And U. Sriwijaya, "(Curcuma Longa Linn) Terhadap Candida Albicans Sebagai Cairan Irigasi Perawatan Efektivitas Antijamur Ekstrak Kunyit (Curcuma Longa Linn) Terhadap Candida Albicans," 2021.
14. E. Mursyida, S. Shirleen, N. Hasan, And U. Abdurrah, "Aktivitas Antijamur Ekstrak Kunyit (Curcuma Domestica) Terhadap Penghambatan Pertumbuhan Malassezia Furfur," Vol. 13, No. 1, Pp. 104–112, 2024
15. Cruz, E. Sánchez-Hernández, A. Teixeira, P. Martín-Ramos, A. Cunha, and R. Oliveira, "Antifungal and Antioomycete Activities of a Curcuma longa L. Hydroethanolic Extract Rich in Bisabolene Sesquiterpenoids," *Horticulturae*, vol. 10, no. 2, 2024, doi: 10.3390/horticulturae10020124.
16. PHIL 3938 lores.jpg. Wikimedia Commons. 2006. Malassezia furfur in skin scale from a patient with tinea versicolor [cited 2025 May 15]. Available from: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Malassezia_furfur_in_skin_scale_from_a_patient_with_tinea_versicolor PHIL 3938 lores.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Malassezia_furfur_in_skin_scale_from_a_patient_with_tinea_versicolor_PHIL_3938_lores.jpg)
17. Kurkuma Wurzeln liegen aufeinander vor weißem Hintergrund - Creative Commons Bilder. [cited 2025 May 15] Available from: <https://foto.wuestenigel.com/kurkuma-wurzeln-liegen-aufeinander-vor-weiszem-hintergrund/>

Luaran Pasien Geriatri dengan Sepsis di Unit Perawatan Intensif: Analisis Rasio Neutrofil Limfosit

Farah Ekawati Mulyadi^{1*}, Muh. Wirawan Harahap², Faisal Sommeng², Berry Erida Hasbi³

¹Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

²Departemen Anestesi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

³Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

*Corresponding Author. E-mail: farah.ekawatim@umi.ac.id, Mobile number: +62 82150045575

DOI: 10.33096/umj.v10i1.333

ABSTRAK

Latar belakang: Sepsis merupakan kondisi mengancam jiwa yang ditandai dengan disfungsi organ akibat inflamasi sistemik sebagai respon disregulasi host terhadap infeksi yang dapat terjadi pada semua usia. Angka kematian pada satu tahun pertama pasien sepsis mencapai 31%. Namun, usia tua meningkatkan risiko mortalitas pada pasien geriatrik dengan sepsis dikaitkan dengan penurunan fungsi sistem imun. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) dengan luaran pasien geriatrik dengan sepsis.

Metode: Studi ini termasuk penelitian analitik observasional dengan pendekatan kohort retrospektif yang melibatkan sampel 40 orang. Data diolah dan dianalisis menggunakan SPSS 26.0. Uji *Mann-whitney U test* digunakan untuk menilai perbandingan NLR berdasarkan luaran pasien geriatri dengan sepsis.

Hasil: Pasien geriatri dengan sepsis yang meninggal memiliki nilai NLR yang lebih tinggi dibandingkan yang hidup (25,27 (13,84 - 40,15); 7,14 (0,88 - 14,38)) dengan nilai signifikansi $p < 0,05$.

Kesimpulan: Kadar NLR yang tinggi berhubungan dengan mortalitas pada pasien geriatri dengan sepsis.

Kata kunci: Geriatri; *neutrophil lymphocyte ratio*; sepsis

Article history:
Received: 14 Desember 2023
Accepted: 14 Mei 2025
Published: 30 Juni 2025

ABSTRACT

Background: Sepsis is a life-threatening condition characterized by organ dysfunction due to a systemic inflammatory response caused by a dysregulated host reaction to infection, which can occur at any age. The one-year mortality rate among patients with sepsis reaches 31%. However, advanced age increases the risk of mortality in geriatric patients with sepsis, likely due to a decline in immune system function. This study aims to examine the association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and outcomes in geriatric patients with sepsis.

Methods: This study is an observational analytic study with a retrospective cohort approach, involving a sample of 40 individuals. Data were processed and analyzed using SPSS version 26.0. The Mann–Whitney U test was employed to assess the differences in NLR based on the outcomes of geriatric patients with sepsis.

Results: NLR levels in geriatric patients with sepsis who died were higher than those who lived (25.27 (13.84 - 40.15); 7.14 (0.88 - 14.38)), which was statistically significantly different ($p < 0.05$).

Conclusion: High Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) levels are associated with mortality in geriatric patients with sepsis.

Keywords: Geriatrics; neutrophil lymphocyte ratio; sepsis

PENDAHULUAN

Setiap tahun, sekitar 750.000 pasien di Amerika Serikat mengalami sepsis berat. Lebih dari 60% pasien dengan sepsis ini berusia 65 tahun. Insiden sepsis di antara individu berusia >85 tahun adalah 26,2 kasus/1000 populasi, yang >100 kali lebih besar daripada insiden yang tercatat di antara individu berusia 5-14 tahun.¹ Data dari studi terkait identifikasi pasien sepsis di RS Ibnu Sina Makassar menemukan angka kejadian sepsis di RS tersebut cukup tinggi, dan mayoritas (30%) pasien yang dirawat dengan sepsis berusia 58-67 tahun.² Studi yang menilai mortalitas jangka panjang pasien lanjut usia dengan sepsis menemukan angka kematian sebesar 55%, dengan angka kematian pada satu tahun pertama adalah 31% dan pada tahun ke-2 43%.³ Realitas ini memerlukan tingkat kesadaran yang lebih tinggi tentang kompleksitas yang terkait dengan perawatan pasien lanjut usia dengan sepsis.

Sepsis adalah bentuk disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh respons host yang tidak teratur terhadap infeksi yang sebagian dapat dikaitkan dengan disfungsi imun. Meskipun sepsis dapat terjadi pada pasien dari segala usia, individu lanjut usia menunjukkan peningkatan kerentanan dan mortalitas. Hal ini sebagian disebabkan oleh imunosenesensi, penurunan fungsi sistem imun normal yang terkait dengan penuaan fisiologis yang memengaruhi hampir semua jenis sel dalam sistem imun bawaan dan adaptif. Pada pasien lanjut usia dengan sepsis, perubahan pada sel imun seperti makrofag, sel dendritik, neutrofil, monosit, sel natural killer, limfosit T, dan limfosit B, sebagian besar

bertanggung jawab atas prognosis yang buruk dan peningkatan mortalitas.⁴

Beberapa faktor risiko sepsis pada populasi lansia meliputi adanya penyakit penyerta, malnutrisi, paparan terhadap instrumentasi dan prosedur invasif, dan *imunosenescence*. Contohnya, dibandingkan dengan pasien yang lebih muda, pasien berusia >75 tahun yang terdaftar dalam studi terkait sepsis baru-baru ini memiliki tingkat komorbiditas yang lebih tinggi, dan pasien berusia >65 tahun yang terdaftar dalam penelitian sepsis lainnya dua kali lebih mungkin memiliki setidaknya 1 kondisi medis penyerta, dibandingkan dengan pasien yang lebih muda dengan sepsis.^{5,6} Penatalaksanaan kondisi tersebut sering kali memerlukan instrumentasi (misalnya, pemasangan kateter urin, trakeotomi, dan kateter vena sentral) yang membahayakan barier alami imunitas bawaan dan menciptakan portal masuk untuk infeksi. Selain itu, hingga sepertiga pasien berusia >80 tahun tinggal di fasilitas perawatan jangka panjang di mana flora bakteri menunjukkan tingkat resistensi yang lebih tinggi daripada yang terlihat di masyarakat.⁷

Diagnosis sepsis pada pasien geriatri bisa sangat sulit karena pasien geriatri dengan sepsis sering kali menunjukkan gejala yang tidak khas dan tidak spesifik. Contoh yang paling umum adalah adanya perubahan status mental, yang merupakan penanda infeksi yang tidak spesifik pada pasien yang lebih tua dan tidak selalu menunjukkan infeksi sistem saraf seperti pada orang dewasa yang lebih muda. Pada pasien lanjut usia sering kali ditemukan keluhan tidak khas seperti malaise, takipnea, kehilangan nafsu makan, dehidrasi, kelemahan, pusing, jatuh, dan inkontinensia⁸. Adanya demam sebagai salah satu penanda infeksi tidak dapat diterapkan pada populasi geriatri, karena suhu tubuh dasar yang lebih rendah pada orang dewasa yang lebih tua, dipengaruhi oleh produksi sitokin yang menurun, sensitivitas reseptor hipotalamus yang menurun, dan gangguan adaptasi termoregulasi perifer.⁹ Penggunaan obat-obatan, seperti obat antiinflamasi nonsteroid, kortikosteroid, penghambat reseptor beta, antihistamin, dan ranitidin, semakin melemahkan respons inflamasi dan semakin menyulitkan penilaian tanda inflamasi pada pasien geriatri dengan sepsis.¹⁰ Banyaknya komorbiditas yang menyertai dan peningkatan insiden delirium pada populasi pasien ini juga menyebabkan sulit untuk memperoleh riwayat penyakit saat ini secara menyeluruh yang biasanya akan membantu dalam diagnosis awal infeksi.¹¹

NLR, rasio sederhana antara jumlah neutrofil dan limfosit yang diukur dalam darah perifer, dapat dijadikan biomarker untuk diagnosis bakteremia dan sepsis. NLR menggambarkan kondisi dua sistem imun yakni respons imun bawaan, yang tercermin melalui kadar neutrofil, dan imunitas adaptif yang diperantarai oleh limfosit.^{12,13} NLR dapat menjadi biomarker prognosis yang bermanfaat bagi pasien dengan sepsis dan nilai NLR yang lebih tinggi dapat mengindikasikan prognosis yang tidak baik pada pasien tersebut.¹⁴ Studi yang melibatkan 130 pasien dengan syok septik, menemukan bahwa peningkatan nilai NLR dalam 5 hari pertama perawatan berhubungan dengan tingginya angka kematian.¹⁵ Untuk itu, penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan nilai NLR pada pasien geriatri yang dirawat di unit

perawatan intensif dengan luaran pasien apakah meninggal atau hidup. Hasil penelitian ini dapat dijadikan dasar untuk menggunakan nilai NLR sebagai bahan evaluasi kondisi pasien dan derajat pemberatan sepsis.

METODE

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan pendekatan *cohort* pada pasien geriatri yang didiagnosis sepsis dan dirawat di unit perawatan intensif dengan menilai NLR. Data diperoleh dari rekam medis pasien geriatri yang didiagnosis sepsis di unit perawatan intensif dengan jumlah sampel 40 pasien. Penelitian dilakukan di RS Ibnu Sina Makassar bulan Juli- Agustus 2023. Kriteria inklusi: Semua pasien geriatri usia > 60 tahun yang didiagnosis sepsis. Kriteria eksklusi: Pasien yang menderita AIDS, keganasan, syok kardiogenik, luka bakar, dan cedera akibat kecelakaan, pankreatitis akut, pasien yang dilakukan operasi besar dan pasien yang mendapat terapi sitostatika, glukokortikoid, atau terapi imunosupresanlain sebelum masuk rumah sakit.

Pengukuran NLR dilakukan saat pertama kali terdiagnosis sepsis di unit perawatan intensif. Diagnosa sepsis ditentukan berdasarkan skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) yang tercantum pada data rekam medis pasien. Kondisi pasien dievaluasi dan ditelusuri untuk mengetahui luaran pasien yakni meninggal atau hidup. Kemudian data dianalisa menggunakan SPSS 26.0 dengan uji *Mann Whitney U test*.

HASIL

Hasil penelitian pada tabel 1 menunjukkan karakteristik sampel dengan umur pasien rata-rata 66,15 tahun, persentase jenis kelamin laki-laki 52,5% (21 pasien), perempuan 47,5 % (19 pasien) dan GDS rata-rata 164,25 mg/dl.

Tabel 1. Karakteristik sampel

Umur (tahun)^a	66,15 (57 - 87)
Jenis Kelamin^b	
Laki-laki	21 (52,5%)
Perempuan	19 (47,5%)
GDS (mg/dl)^a	164,25 (44 - 605)

^adinyatakan dalam rerata (nilai minimum – maksimum) karena data yang diperoleh tidak berdistribusi normal

^bdinyatakan dalam frekuensi (%)

Hubungan NLR terhadap luaran pasien geriatri dengan sepsis terlihat pada Tabel 2 berikut ini.

Tabel 2. Hubungan NLR terhadap Luaran Pasien Geriatri dengan Sepsis

Luaran	Kadar NLR*	nilai <i>p</i>
Hidup	7,62 (0,88 - 14,38)	0,000
Meninggal	25,27 (13,84 - 40,15)	

*Dinyatakan dalam mean (nilai minimum – nilai maksimum) karena data yang diperoleh tidak berdistribusi normal.

Tabel 2 memperlihatkan bahwa pasien geriatri dengan sepsis yang meninggal memiliki nilai NLR lebih tinggi dibandingkan yang hidup (25,27 (13,84 - 40,15); 7,14 (0,88 - 14,38)) yang secara statistik berbeda signifikan ($p < 0,05$).

PEMBAHASAN

Kelompok geriatri sangat rentan terhadap sepsis karena adanya penyakit penyerta, gangguan fungsi imun, sarkopenia, malnutrisi, dan polifarmasi. *Imunosenescence* dan *inflammaging* memainkan peran penting dalam membuat individu yang lebih tua lebih rentan terhadap sepsis.¹⁶ *Imunosenescence* melibatkan penurunan bertahap dalam sistem kekebalan tubuh, terutama fungsi sel T. Involusi timus terjadi seiring bertambahnya usia orang dewasa yang tidak hanya menyebabkan penurunan massa timus, tetapi juga penurunan produksi sel T naif. Faktor-faktor ini menurunkan jumlah sel T yang menyebabkan penurunan aktivasi interleukin-2 (IL-2), sekresi, dan efek proliferasi untuk mengaktifkan limfosit. Dengan aktivasi limfosit yang kurang efektif, sistem imun menjadi sulit untuk membasmi invasi patogen.¹¹ *Inflammaging* ditandai dengan peradangan tingkat rendah yang terus-menerus. *Imunosenescence* dan *inflammaging* saling terkait, membentuk siklus yang meningkatkan kerentanan kelompok lanjut usia terhadap berbagai penyakit termasuk sepsis.^{11,10}

Sepsis merupakan interaksi kompleks dari respons inflamasi dan antiinflamasi, serta gangguan hemostasis dan trombosis. Cedera seluler primer dapat terjadi secara langsung akibat infeksi, tetapi lebih sering terjadi ketika stimulus mikroba toksik (misalnya, lipopolisakarida, atau peptidoglikan) memicu respons inflamasi host yang merugikan. Berbagai mediator inflamasi kemudian dihasilkan, seperti TNF- α , IL-1, dan sitokin serta kemokin yang mengaktifkan leukosit, meningkatkan adhesi endotelium vaskular-leukosit, dan menyebabkan kerusakan endotel. Kerusakan endotel ini

menyebabkan ekspresi faktor jaringan dan aktivasi kaskade pembekuan yang bergantung pada faktor jaringan dengan pembentukan trombin berikutnya, sehingga mikroagregat fibrin, trombosit, neutrofil, dan sel darah merah mengganggu aliran darah kapiler, sehingga mengurangi pengiriman oksigen dan nutrisi, dan pada akhirnya berkaitan dengan disfungsi berbagai organ.¹⁷

Penelitian ini menemukan bahwa nilai NLR berhubungan dengan luaran pasien geriatri dengan sepsis dimana kadar NLR pada pasien geriatri dengan sepsis yang meninggal lebih tinggi dibandingkan yang hidup. Hasil penelitian ini sejalan dengan sebuah studi metanalisis yang menunjukkan bahwa NLR yang lebih tinggi dikaitkan dengan prognosis yang buruk pada pasien dengan sepsis dan NLR lebih tinggi pada pasien yang tidak selamat dibandingkan pada pasien yang selamat dari sepsis.¹⁴ Studi lain yang juga mengevaluasi nilai prognostik NLR terhadap pasien geriatri dengan sepsis yang memiliki komorbid diabetes melitus menemukan kelompok pasien yang hidup memiliki NLR jauh lebih rendah daripada mereka yang berada dalam kelompok meninggal. Pasien dengan NLR tinggi merespons pengobatan dengan lebih buruk dan sulit untuk menurunkan denyut jantung dan laju pernapasan, serta meningkatkan MAP selama pengobatan untuk mempertahankan tanda-tanda vital dasar.¹⁸ Studi retrospektif yang juga menilai peran NLR sebagai biomarker pada sepsis yang diinduksi ulkus kaki diabetik menemukan bahwa NLR penting untuk deteksi dini sepsis yang disebabkan oleh ulkus kaki diabetik dan merupakan penanda prediktif independen dari prognosisnya.¹⁹ Perbedaan NLR antara kelompok meninggal dan kelompok bertahan hidup terutama disebabkan oleh kadar neutrofil yang lebih tinggi dan kadar limfosit yang lebih rendah pada kelompok meninggal.¹⁸

Pada sepsis terjadi inflamasi sistemik yang memicu peningkatan jumlah neutrofil, yang seringkali disertai limfositopenia sehingga menyebabkan meningkatnya nilai NLR.²⁰ Mekanisme yang mendasari terjadinya limfositopenia pada sepsis meliputi terjadi marginasi dan redistribusi limfosit dalam sistem limfatik dan apoptosis yang meningkat.¹² Dalam darah pasien syok septik, apoptosis limfosit meningkat dengan cepat - yang menyebabkan limfositopenia yang parah dan terus-menerus yang terkait dengan hasil yang buruk.²⁰ Pada beberapa kondisi tertentu yang menyertai sepsis seperti cachexia atau immunosupresi seringkali ditemukan ketidaksesuaian antara jumlah neutrofil yang meningkat dan tingkat keparahan infeksi. Oleh karena itu, NLR merupakan prediktor yang lebih komprehensif dan andal daripada jumlah neutrofil saja. NLR mencerminkan hubungan dinamis antara respons imun seluler intrinsik (neutrofil) dan adaptif (limfosit) pada penyakit dan berbagai kondisi patologis.¹⁹ NLR dikaitkan dengan risiko tinggi terjadinya sepsis, dengan sensitivitas lebih dari 80%.²⁰

KESIMPULAN

Kadar *Neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) yang tinggi berhubungan dengan mortalitas pasien geriatri dengan sepsis. Penelitian selanjutnya yang mengkombinasikan biomarker metabolik dengan penanda inflamasi penting untuk dilakukan agar dapat menjadi landasan baru dalam diagnosis dini maupun penetapan prognosis pasien geriatri dengan sepsis.

Konflik Kepentingan

-

Sumber Dana

-

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terimakasih disampaikan pada Pimpinan RSP Ibnu Sina YW UMI yang telah memfasilitasi selama melakukan penelitian serta petugas ICU RSP Ibnu Sina yang membantu dalam proses pengambilan data penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ramoni D, Tirandi A, Montecucco F, Liberale L. Sepsis in elderly patients: the role of neutrophils in pathophysiology and therapy. *Intern Emerg Med* 2024;19:1-17. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03515-1>
2. Qarinah M, Mangarengi Y, Mulyadi FE, Wiriansya EP, Abdi DA. Identifikasi Pasien Sepsis Rumah Sakit Ibnu Sina Makassar. *Indones J Heal*. 2024;3(2):94-100. doi:10.33368/inajoh.v3i2.82
3. Remelli F, Fogagnolo A, Zurlo A, et al. Prognostic factors in older patients admitted in ICU with diagnosis of abdominal sepsis (sepsis-3 criteria). *JGG* 2020;68:152-8. DOI: <https://doi.org/10.36150/2499-6564-391>
4. He W, Xiao K, Fang M, Xie L. Immune cell number, phenotype, and function in the elderly with sepsis. *Aging Dis*. 2021;12(1):277-296. doi:10.14336/AD.2020.0627
5. Carbone F, Liberale L, Preda A, et al. Septic cardiomyopathy: from pathophysiology to the clinical setting. *Cells* 2022;11:2833. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11182833>
6. Preau S, Vodovar D, Jung B et al. Energetic dysfunction in sepsis: a narrative review. *Ann Intensive Care* 2021;11:104.
7. Rajagopalan S, Yoshikawa TT. Antimicrobial therapy in the elderly. *Med Clin North Am*. 2001;85(1):133-147. doi:10.1016/S0025-7125(05)70308-4
8. Girard TD, Ely EW. Bacteremia and Sepsis in Older Adults. *Clin Geriatr Med*. 2007;23(3):633-647. doi:10.1016/j.cger.2007.05.003
9. Shimazui T, Nakada T-A, Walley KR, et al. Significance of body temperature in elderly patients with sepsis. *Crit Care*. 2020;17:1-9.
10. Ibarz M, Haas LEM, Ceccato A, Artigas A. The critically ill older patient with sepsis: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2024;14(1). doi:10.1186/s13613-023-01233-7

11. Clifford KM, Dy-Boarman EA, Haase KK, Maxvill K (Hesch), Pass S, Alvarez CA. Challenges with Diagnosing and Managing Sepsis in Older Adults. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(2):231-241. doi:10.1586/14787210.2016.1135052.Challenges
12. Mazeraud A, Righy C, Bouchereau E, et al. Septic-associated encephalopathy: a comprehensive review. *Neurotherapeutics* 2020;17:392-403. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00862-1>
13. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7). doi:10.3390/ijms23073636
14. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2020;38(3):641-647. doi:10.1016/j.ajem.2019.10.023
15. Iba T, Umemura Y, Wada H, et al. Roles of coagulation abnormalities and microthrombosis in sepsis: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Arch Med Res* 2021;52:788-97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.07.003>
16. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2016;31:1-8. doi:10.1016/j.arr.2016.08.006
17. Lee HY, Lee J, Jung YS, et al. Preexisting clinical frailty is associated with worse clinical outcomes in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2022;50:780-90.
18. Jin S, Yin J Bin, Li W, Zang LL. Effect of neutrophil to lymphocyte ratio on prognosis of elderly patients with severe sepsis combined with diabetes mellitus. *BMC Geriatr.* 2024;24(1):1-8. doi:10.1186/s12877-024-04757-0
19. Sun B, Chen Y, Man Y, Fu Y, Lin J, Chen Z. Clinical value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and prognostic nutritional index on prediction of occurrence and development of diabetic foot-induced sepsis. *Front Public Heal.* 2023;11(October):1-8. doi:10.3389/fpubh.2023.1181880
20. Martins EC, Da Fe Silveira L, Viegas K, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in the early diagnosis of sepsis in an intensive care unit: A case-control study. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2019;31(1):63-70. doi:10.5935/0103-507X.20190010

Tatalaksana Nyeri Paska Operasi Seksio Saesarea

Amiruddin Hidayatullah^{1*}, Noviardi^{1,2}

¹Departemen Obstetrik dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia

²Subdivisi Obstetrik Sosial, Departemen Obstetrik dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia

*Corresponding Author. E-mail: amiruddin.hidayatullah6794@grad.unri.ac.id,
Mobile number: +62 85280807775

DOI: 10.33096/umj.v10i1.341

ABSTRAK

Latar belakang: Seksio sesarea (SC) merupakan prosedur bedah yang sering dilakukan untuk mengatasi komplikasi obstetri. Namun, nyeri pasca SC menjadi tantangan utama yang dapat memperlambat pemulihan dan meningkatkan risiko nyeri kronis. Manajemen nyeri yang efektif diperlukan untuk mengoptimalkan hasil pascaoperasi. Artikel ini bertujuan merangkum pendekatan terkini manajemen nyeri pasca seksio sesarea secara farmakologis, regional, dan non-farmakologis untuk mendukung pengendalian nyeri yang efektif.

Isi: Nyeri pasca SC bersifat nosiseptif dan neuropatik, memerlukan pendekatan multimodal yang mencakup terapi farmakologis dan non-farmakologis. Obat seperti OAINS, opioid, dan anestesi lokal terbukti efektif, sementara teknik regional seperti morfin intratekal memberikan analgesia jangka panjang. Terapi non-farmakologis, termasuk CBT dan TENS, juga berperan dalam mempercepat pemulihan.

Kesimpulan: Manajemen nyeri pasca SC sangat penting untuk mempercepat pemulihan dan mengurangi risiko nyeri kronis. Pendekatan terapi multimodal efektif mengurangi morbitas pasien pasca SC.

Kata kunci: Seksio sesarea; manajemen nyeri; puerperium

Article history:
Received: 28 April 2025
Accepted: 14 Mei 2025
Published: 30 Juni 2025

ABSTRACT

Background: Cesarean section (CS) is a commonly performed surgical procedure to manage obstetric complications. However, postoperative pain remains a major challenge that can delay recovery and increase the risk of chronic pain. Effective pain management is essential to optimize postoperative outcomes. This article aims to summarize current pharmacological, regional, and non-pharmacological approaches to post-cesarean pain management to support effective pain control.

Content: Post-CS pain is both nociceptive and neuropathic, requiring a multimodal approach that includes pharmacological and non-pharmacological therapies. Medications such as OAINS, opioids, and local anesthetics have proven effective, while regional techniques like intrathecal morphine provide long-term analgesia. Non-pharmacological therapies, including cognitive behavioral therapy (CBT) and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), also contribute to faster recovery.

Summary: Effective post-CS pain management is crucial to accelerating recovery and reducing the risk of chronic pain. A multimodal therapeutic approach has been shown to effectively reduce patient morbidity after CS.

Keywords: Cesarean section; pain management; puerperium

PENDAHULUAN

Operasi seksio sesarea (SC) merupakan prosedur pembedahan yang paling sering dilakukan di dunia, dengan perkiraan 30 juta prosedur dilakukan setiap tahun secara global. Di sebagian besar negara, angka persalinan melalui SC berkisar antara 5–20%, baik secara elektif maupun darurat.¹ SC berperan sebagai intervensi penyelamatan hidup bagi ibu dan bayi baru lahir dalam menghadapi komplikasi seperti perdarahan antepartum, gawat janin, presentasi janin abnormal, dan penyakit hipertensi. Tren peningkatan angka SC bervariasi di berbagai wilayah, dengan prevalensi tertinggi di Amerika Latin (43%) dan terendah di wilayah Sub-Sahara (4%). Data global terbaru menunjukkan bahwa hampir 20% wanita hamil melahirkan melalui SC, dengan insidensi mencapai 18,5 juta prosedur per tahun. Namun, meskipun SC menjadi prosedur yang umum, nyeri pascaoperasi tetap menjadi tantangan utama, dengan tingkat kejadian nyeri akut segera setelah operasi berkisar antara 77,4–100%. Insidensi nyeri pascaoperasi kronis berkisar antara 4–9%, dengan 2% wanita mengalami nyeri hebat.^{1–3}

Nyeri bekas luka umumnya bersifat neuropatik, dengan prevalensi mencapai 50–60% dalam enam bulan pertama dan masih tersisa 26% dalam satu tahun. Nyeri visceral yang dalam juga ditemukan, khususnya nyeri panggul kronis, meskipun persalinan caesar tampaknya memiliki risiko lebih rendah terhadap nyeri panggul kronis dibandingkan dengan persalinan pervaginam. Sejak tahun 2012, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) merekomendasikan penerapan protokol *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) di unit obstetri. ERAS Society telah mengembangkan pedoman untuk perawatan antenatal, intraoperatif, dan pascaoperasi pada wanita yang menjalani SC. Protokol *Enhanced*

Recovery After Cesarean Surgery (ERACS) bertujuan untuk meningkatkan hasil klinis pasien dengan mengurangi peradangan dan perubahan metabolisme akibat operasi melalui intervensi multimodal berbasis bukti.^{4,5}

Pendekatan multimodal dalam kontrol nyeri *opioid-sparing* yang diadopsi dalam protokol *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) memberikan berbagai manfaat tambahan, termasuk pemulihan fungsi gastrointestinal yang lebih cepat, ambulasi dini, perlindungan terhadap janin, serta pengurangan risiko penyalahgunaan opioid pada ibu. Edukasi perioperatif dan konseling psikologis yang diterapkan dalam ERAS berperan penting dalam mengantisipasi keparahan nyeri, mengurangi kecemasan, serta secara signifikan menurunkan kebutuhan penggunaan opioid dan skor nyeri pascaoperasi. Keberhasilan pemulihan setelah operasi SC sangat bergantung pada kontrol nyeri yang optimal. Namun, pencapaian kontrol nyeri yang efektif sering kali terhambat oleh kekhawatiran ibu terhadap efek negatif obat analgesik pada bayi, yang menyebabkan inkonsistensi dalam konsumsi obat pereda nyeri ringan. Oleh karena itu, pendekatan yang terstruktur dalam manajemen nyeri pasca-SC menjadi esensial untuk memastikan pemulihan yang lebih cepat dan optimal bagi ibu.^{1,3}

Komplikasi pasca operasi SC dapat terjadi dalam dua kategori, yaitu komplikasi awal dan komplikasi tertunda. Komplikasi awal mencakup nyeri pascaoperasi serta berbagai kondisi pasca prosedural yang terjadi dalam 30 hari pertama setelah persalinan. Tingkat komplikasi dini secara keseluruhan mencapai sekitar 14,5%, dengan infeksi seperti endometritis dan infeksi luka sebagai bentuk komplikasi yang paling umum, sementara komplikasi yang lebih parah seperti ruptur uteri jarang terjadi. Selain itu, komplikasi tertunda dapat muncul beberapa tahun setelah operasi dan terutama berdampak pada kehamilan berikutnya. Salah satu komplikasi tertunda yang paling sering terjadi, namun sering diabaikan, adalah cacat bekas luka sesar (*caesarean scar defect/CSD*). Pada pasien hamil dengan riwayat SC sebelumnya, CSD yang parah dapat meningkatkan risiko komplikasi baik dalam bentuk ruptur uteri pada kehamilan berikutnya maupun masalah jangka panjang lainnya yang berpotensi membahayakan ibu dan janin.⁶

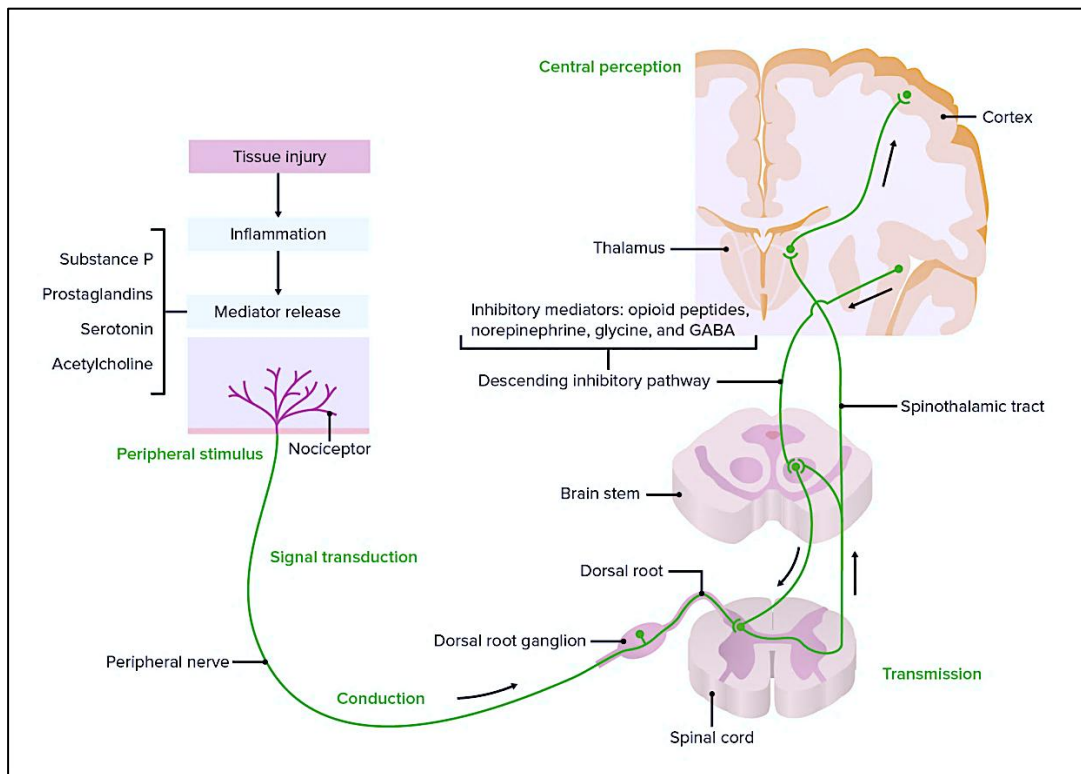
Dampak jangka panjang dari seksio sesarea meliputi pembentukan adhesi di daerah panggul, obstruksi usus kecil, perdarahan menstruasi berlebihan (*menoragia*), nyeri haid (*dismenore*), nyeri kronis, gangguan fungsi seksual, penurunan kesuburan (*subfertilitas*), serta gangguan kontrol urin dan feses, termasuk inkontinensia. Namun, berdasarkan tinjauan sistematis dan meta-analisis tahun 2018, tidak ditemukan perbedaan signifikan antara seksio sesarea dan persalinan pervaginam dalam hal risiko terjadinya nyeri kronis, *menoragia*, *dismenore*, maupun inkontinensia feses.²

NYERI PASCA SECTIO CAESAREA

Nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan, yang terjadi akibat atau berisiko menyebabkan kerusakan jaringan. Sensasi nyeri melibatkan aspek objektif dan subjektif, sehingga persepsi terhadap nyeri dapat bervariasi pada setiap individu. Lebih dari 80% pasien yang menjalani prosedur pembedahan mengalami nyeri akut setelah operasi, dan sekitar 75% di antaranya melaporkan tingkat nyeri dengan intensitas sedang hingga sangat berat. Pengendalian nyeri yang tidak optimal dapat berdampak negatif pada kualitas hidup, mengganggu aktivitas sehari-hari, memperlambat proses pemulihan, serta meningkatkan risiko terjadinya komplikasi pascaoperasi.⁷

Mekanisme nyeri melibatkan berbagai proses, termasuk nosisepsi, sensitisasi perifer, dan sentral, serta perubahan struktural saraf. Nyeri terjadi melalui empat tahap utama: transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi. Transduksi mengubah stimulus cedera menjadi impuls nosiseptif melalui serabut saraf A-delta dan C. Transmisi membawa impuls tersebut ke kornu dorsalis medula spinalis dan kemudian ke otak. Modulasi mengatur intensitas sinyal nyeri melalui sistem saraf pusat, melibatkan reseptor opioid dan jalur desendens yang dapat memperkuat atau menghambat nyeri. Persepsi nyeri adalah kesadaran subjektif yang dipengaruhi oleh faktor neurologis dan psikologis.⁸

Berdasarkan penyebabnya, nyeri dibagi menjadi tiga jenis utama. Nyeri nosiseptif terjadi akibat lesi jaringan dan dibagi menjadi nyeri somatik, yang berasal dari kerusakan langsung pada jaringan tubuh, serta nyeri visceral, yang disebabkan oleh aktivasi reseptor nyeri akibat mediator inflamasi, kompresi, atau distensi organ dalam. Nyeri inflamasi muncul sebagai respons tubuh dalam memperbaiki jaringan yang rusak dan sering disertai gejala seperti panas, nyeri, kemerahan, dan pembengkakan. Nyeri neuropatik terjadi akibat disfungsi atau kerusakan sistem saraf perifer, yang ditandai dengan nyeri spontan, hiperalgesia (sensasi nyeri berlebihan), dan *allodynia* (nyeri akibat stimulus yang biasanya tidak menyakitkan).⁹



Gambar 1. Fisiologi terjadinya nyeri. ⁸

Nyeri pasca operasi SC umumnya bersifat nosiseptif akibat kerusakan jaringan, tetapi dapat berkembang menjadi nyeri neuropatik jika terjadi cedera saraf, regangan, atau kompresi. Nyeri ini menjadi perhatian utama bagi pasien, terlepas dari usia, ras, pendidikan, atau riwayat obstetri. Sebagai pengalaman subjektif yang kompleks, nyeri pasca SC dapat dijelaskan berdasarkan kualitas, lokasi, intensitas, serta dampak emosional, dan dinilai melalui deskripsi verbal atau skala numerik.^{8,9}

Rangsangan nosiseptif mekanis atau termal selama operasi dapat merusak jaringan dan memicu pelepasan zat algogenik di ujung saraf. Sensitisasi saraf menyebabkan depolarisasi membran, sehingga sinyal nyeri diteruskan ke pusat pemrosesan nyeri di otak. Proses peradangan yang terjadi selanjutnya memperkuat respons nyeri, menyebabkan hiperalgesia primer di area cedera dan hiperalgesia sekunder di sekitarnya.⁹

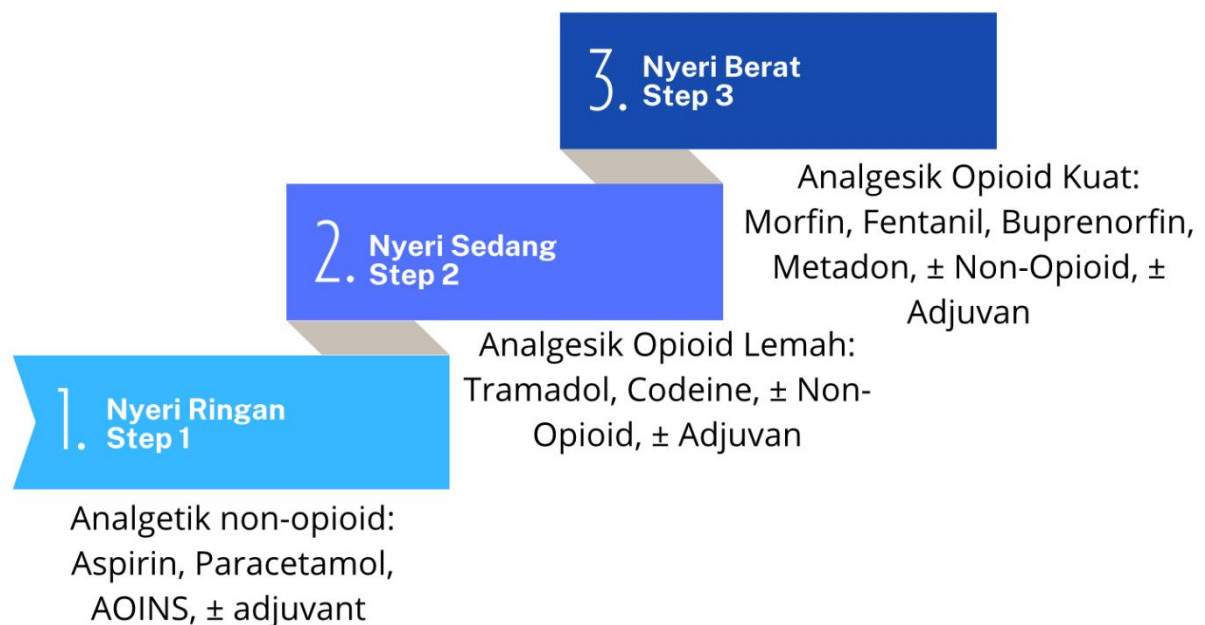
Nyeri pasca operasi persisten dipengaruhi oleh berbagai faktor yang terbagi dalam tiga tahap utama: fase preoperatif, intraoperatif dan penyembuhan, serta fase pasca operasi tertunda. Pada fase preoperatif, kondisi seperti kecemasan, depresi, gangguan modulasi nyeri, trauma hidup, gangguan tidur, dan stres dapat meningkatkan risiko nyeri berkepanjangan. Selama fase intraoperatif dan penyembuhan, faktor seperti cedera saraf, iskemia jaringan, teknik bedah dan anestesi, serta proses peradangan turut berkontribusi dalam memperparah nyeri. Sementara pada fase pasca operasi tertunda, hiperalgesia, terapi kemoradiasi, prosedur bedah berulang, dan faktor psikososial dapat memperpanjang atau memperburuk nyeri. Kompleksitas interaksi antara faktor pasien, lingkungan, prosedur

pembedahan, serta perawatan pasca operasi menunjukkan perlunya pendekatan multimodal dalam mencegah dan mengelola nyeri setelah operasi.¹⁰

Nyeri akut pasca operasi caesar dapat memperlambat pemulihan pasien dan memperpanjang masa perawatan di rumah sakit. Selain itu, nyeri akut yang tidak terkelola dengan baik meningkatkan risiko berkembangnya nyeri kronis, yang berhubungan dengan tingginya kejadian depresi postpartum. Nyeri setelah operasi caesar juga mempengaruhi kualitas interaksi antara ibu dan bayi, sehingga dapat menimbulkan dampak psikologis dan sosial ekonomi yang luas.⁸

Nyeri kronis pasca operasi caesar didefinisikan sebagai nyeri yang berlangsung lebih dari tiga bulan setelah persalinan dan tidak berkaitan dengan nyeri haid. Kondisi ini sering disebabkan oleh trauma bedah yang merusak saraf *ilioinguinal*, *iliohypogastric*, atau *genitofemoral*, yang dapat menimbulkan *parestesia* dan *dysaesthesia*. Sekitar 6–18% pasien mengalami nyeri kronis pasca SC, dengan 11% masih merasakan nyeri setelah satu tahun. Nyeri ini terkait dengan rendahnya tingkat menyusui dan meningkatnya risiko depresi pascapersalinan. Proses kronifikasi nyeri melibatkan sensitisasi perifer dan sentral, inflamasi, serta gangguan sistem saraf, yang menyebabkan gejala seperti *hiperalgesia*, *allodynia*, dan *dysaesthesia*.^{8,11}

Manajemen Nyeri



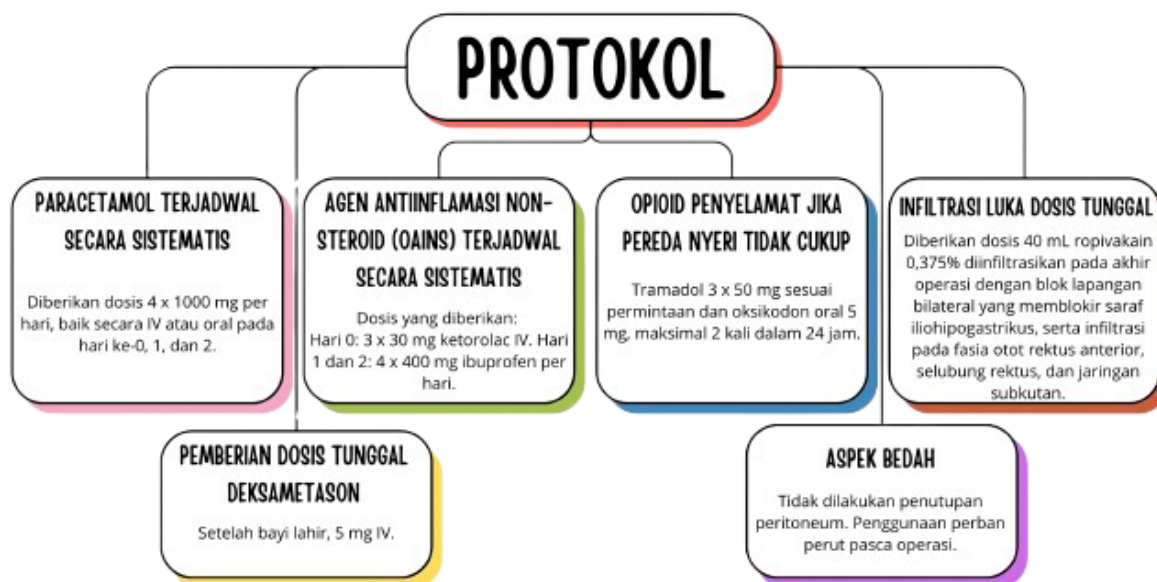
Gambar 2. WHO Step Ladder Pain.¹²

The American Pain Society merekomendasikan bahwa perencanaan manajemen nyeri pasca operasi harus dimulai pada periode pra operasi, dengan dokter yang fokus pada individualisasi manajemen nyeri perioperatif melalui pendekatan multimodal. Untuk persalinan sesar, perencanaan

anestesi dan analgesia yang optimal memerlukan beberapa pertimbangan berbeda dibandingkan operasi lain, yaitu bahwa anestesi bedah hampir secara eksklusif bersifat neuraksial dan dilakukan pada pasien yang sadar, penggunaan analgesik preventif dibatasi karena kekhawatiran transfer obat ke janin dalam uterus, potensi transfer obat analgesik ke neonatus menyusui harus dipertimbangkan, serta mobilitas ibu pasca operasi yang maksimal sangat penting untuk mendukung perawatan neonatal yang optimal.¹³

WHO analgesic ladder adalah strategi manajemen nyeri yang awalnya dikembangkan pada tahun 1986 untuk meredakan nyeri pada pasien kanker, tetapi telah mengalami modifikasi sehingga kini juga dapat digunakan untuk nyeri akut dan kronik non-kanker. Strategi ini terdiri dari tiga tahap, yaitu tahap pertama untuk nyeri ringan dengan pemberian OAINS atau acetaminophen dengan atau tanpa adjuvan, tahap kedua untuk nyeri sedang dengan pemberian opioid lemah seperti hydrocodone, codeine, atau tramadol yang dapat dikombinasikan dengan analgesik non-opioid dan adjuvan, serta tahap ketiga untuk nyeri berat dengan pemberian opioid poten seperti *morfin*, *methadone*, *fentanyl*, dan *oxycodone* dengan atau tanpa analgesik non-opioid dan adjuvan. Nyeri pasca operasi seksio sesarea umumnya bersifat sedang hingga berat dengan intensitas akut, sehingga sesuai dengan tangga nyeri WHO tahun 2015, penanganannya dimulai dengan analgetik kuat yang dosisnya kemudian dikurangi secara bertahap.¹⁴

Analgesia multimodal direkomendasikan dalam manajemen nyeri pasca operasi, meskipun beberapa penelitian menunjukkan bahwa skor nyeri rata-rata pada pasien yang menerima analgesik tunggal sebanding dengan mereka yang menggunakan kombinasi analgesik. Pethidine efektif jika diberikan segera setelah operasi, sedangkan tramadol lebih optimal jika diberikan 4–6 jam setelahnya. Morfin intratekal terbukti memberikan kontrol nyeri yang lebih baik dalam 24 jam pascaoperasi. PROSPECT merekomendasikan pendekatan bedah dengan insisi tipe Joel-Cohen, tidak menutup peritoneum, serta penggunaan perban perut pasca operasi. Selain itu, terapi rutin dengan parasetamol dan OAINS dikombinasikan dengan dosis tunggal deksametason setelah persalinan, serta penggunaan opioid neuraksial *long-acting*, infiltrasi luka, atau blok dinding abdomen untuk meningkatkan efektivitas manajemen nyeri.^{3,15}



Gambar 3. Protokol UZ Leuven.³

Pada Desember 2020, diterbitkan protokol terbaru untuk manajemen nyeri pasca operasi sectio caesarea yang diterapkan oleh tim kebidanan, bedah, dan anestesi. Protokol ini disusun berdasarkan rekomendasi PROSPECT. Beberapa komponen dari rekomendasi tersebut telah diadopsi dalam protokol UZ Leuven, termasuk penggunaan parasetamol dan OAINS, abdominal binder, non-closure peritoneum, serta teknik analgesia regional seperti blok Transversus Abdominis Plane (TAP). Inovasi yang diperkenalkan dalam protokol ini meliputi pemberian rutin deksametason sistemik 5 mg setelah persalinan, penggunaan infiltrasi luka dengan suntikan tunggal sebagai pengganti blok TAP, serta pemberian parasetamol dan OAINS secara rutin dan berkelanjutan.³

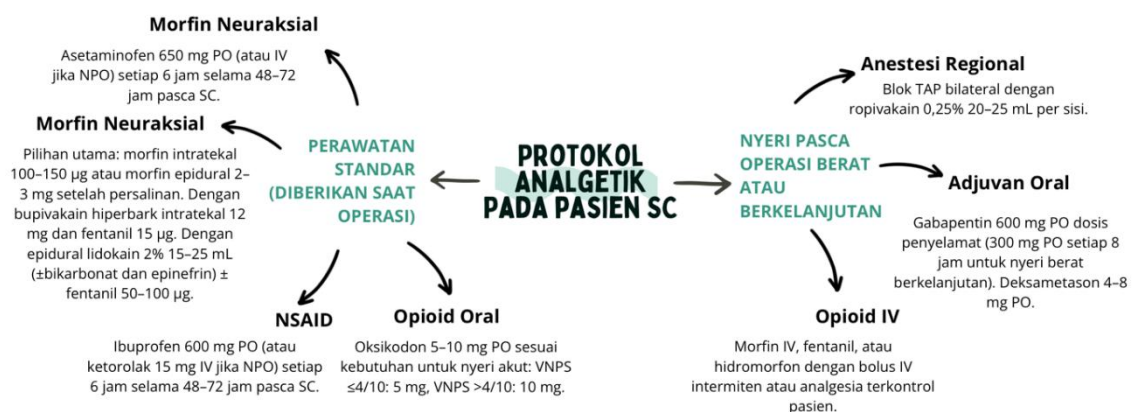
Rejimen standar untuk anestesi sesar intraoperatif terdiri dari kombinasi anestesi lokal dan opioid lipofilik (misalnya *fentanyl*). Meskipun tidak ada obat yang menghasilkan analgesia pasca operasi yang berkepanjangan, namun analgesia pada periode awal pemulihan pasca operasi hingga timbulnya opioid neuraksial *long acting* direkomendasikan yaitu morfin neuraxial memiliki onset analgesik sekitar 60 sampai 90 menit.¹³

Rejimen anestesi intraoperatif untuk seksio sesarea biasanya mengombinasikan anestesi lokal dan opioid lipofilik seperti *fentanyl*. Untuk analgesia pasca operasi, **morfin intratekal** menjadi standar emas dengan efek jangka panjang 14–36 jam, meskipun dosis optimalnya belum pasti. Meta-analisis menunjukkan bahwa dosis >100 µg memperpanjang analgesia sekitar 4,5 jam, dengan kebutuhan analgesia tambahan antara 9,7 hingga 39,5 jam tergantung dosis. **Morfin epidural**, digunakan pada

operasi caesar tidak terencana dengan epidural in situ, diberikan melalui kateter epidural dengan dosis optimal 2–4 mg, tanpa bukti bahwa dosis lebih tinggi memberikan efek analgesia yang lebih baik.¹³

Analgesik oral dan IV, termasuk adjuvan, memainkan peran penting dalam manajemen nyeri pasca operasi seksio sesarea. **Acetaminophen** sering digunakan karena memiliki efek *opioid-sparing* sekitar 20%, dengan dosis harian maksimum yang direkomendasikan sebesar 3250 mg. Mekanisme kerjanya melibatkan penghambatan sintesis prostaglandin sentral, enzim siklooksigenase, dan kemoreseptor nyeri perifer. **OAINS** juga merupakan komponen utama dalam strategi multimodal, terutama untuk mengatasi nyeri kram visceral, dengan efek *opioid-sparing* mencapai 30–50%. Penggunaan kombinasi acetaminophen dan OAINS lebih efektif dibandingkan penggunaan tunggal, terutama pada pasien tanpa kontraindikasi. **Deksametason** dosis tunggal (5 mg) selama operasi dapat mengurangi mual dan muntah serta meningkatkan analgesia pada hari pertama pasca operasi, terutama bagi pasien yang menerima morfin intratekal dosis rendah. **Ketamin dosis rendah (10–15 mg)** memiliki efek analgesik dan *opioid-sparing* selama 24 jam pertama pasca operasi, namun manfaatnya tidak signifikan pada pasien yang menerima morfin intratekal. **Blok Transversus Abdominis Plane (TAP)** digunakan untuk analgesia pasca SC dengan durasi blokade sensorik sekitar 6–12 jam. Teknik ini efektif sebagai analgesia tambahan pada pasien dengan nyeri insisi yang tidak responsif terhadap analgesik rutin dan *opioid rescue*.¹³

Adjuvan mengacu pada sekumpulan besar obat-obatan yang termasuk dalam kelas yang berbeda. Meskipun pemberiannya biasanya untuk indikasi selain pengobatan nyeri, obat-obatan ini dapat sangat membantu dalam berbagai kondisi yang menyakitkan. Adjuvan, juga disebut co-analgesik, termasuk antidepresan, termasuk antidepresan trisiklik (TCA) seperti *amitriptyline* dan *nortriptyline*, *inhibitor reuptake serotonin-norepinefrin* (SNRI) seperti *duloxetine* dan *venlafaxine*, antikonvulsan seperti *gabapentin* dan *pregabalin*, anestesi topikal (misalnya, *patch lidokain*), terapi topikal (misalnya, *capsaicin*), kortikosteroid, bifosfonat, dan kanabinoid.¹⁶



Gambar 4. Protokol Analgetik pada Pasien SC.¹⁷

Modalitas pengobatan kognitif dan perilaku/ *cognitive behavioural therapy* (CBT) yaitu *guided imagery*, hipnosis, dan musik memiliki efek analgesik yang terbatas, tetapi tidak invasif dan tidak memiliki efek samping dan oleh karena itu dapat dianggap sebagai bagian dari rejimen analgesik multimodal yang dapat mengurangi kecemasan dan berpotensi memperbaiki rasa nyeri.¹³

Menyusui berperan dalam mengurangi nyeri pascaoperasi yang persisten. Hormon oksitosin, sebuah nonapeptida endogen yang dilepaskan dalam jumlah besar selama persalinan dan menyusui, diduga berkontribusi terhadap penurunan insidensi nyeri. Penelitian menunjukkan bahwa kondisi peripartum dan oksitosin memiliki efek perlindungan terhadap nyeri persisten, membuka peluang baru dalam pencegahan dan pengobatan nyeri kronis akibat trauma atau pembedahan.¹⁸

KESIMPULAN

Manajemen nyeri pasca SC perlu direncanakan sejak praoperatif dengan pendekatan analgesia multimodal. Morfin intratekal adalah standar emas, didukung opioid lain seperti pethidine dan tramadol. Kombinasi asetaminofen dan OAINS lebih efektif daripada penggunaan tunggal. Ketamin dosis rendah dan blok TAP memberikan analgesia tambahan. Pendekatan non-farmakologis seperti CBT, hipnosis, musik, dan TENS juga membantu mengurangi nyeri melalui modulasi sistem saraf pusat.

Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan.

Sumber Dana

Dana pribadi penulis.

Ucapan Terima Kasih

Kami menyampaikan apresiasi kepada dosen dan teman-teman residen di Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, atas dukungan, bimbingan, dan kerja sama yang telah diberikan dalam proses penyelesaian publikasi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Meng X, Chen K, Yang C, et al. The Clinical Efficacy and Safety of Enhanced Recovery After Surgery for Cesarean Section: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Observational Studies. *Front Med (Lausanne)* 2021;8; doi: 10.3389/fmed.2021.694385.
2. Sandall J, Tribe RM, Avery L, et al. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *The Lancet* 2018;392(10155):1349–1357; doi: 10.1016/S0140-6736(18)31930-5.
3. Gharae N, Roofthoof E, Fileticci N, et al. Postoperative pain after cesarean section: an audit of practice after implementation of the PROSPECT recommendations. *Acta Anaesthesiol Belg* 2021;72(3):109–113; doi: 10.56126/72.3.1.
4. Bollag L, Lim G, Sultan P, et al. Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology: Consensus Statement and Recommendations for Enhanced Recovery After Cesarean. *Anesth Analg* 2021;132(5):1362–1377; doi: 10.1213/ANE.0000000000005257.
5. Lavand'homme P. Long-Term Problems and Chronic Pain After Cesarean Section. In: *Anesthesia for Cesarean Section* Springer International Publishing: Cham; 2017; pp. 169–182; doi: 10.1007/978-3-319-42053-0_12.
6. Rosa F, Perugin G, Schettini D, et al. Imaging findings of cesarean delivery complications: cesarean scar disease and much more. *Insights Imaging* 2019;10(1):98; doi: 10.1186/s13244-019-0780-0.
7. Kintu A, Abdulla S, Lubikire A, et al. Postoperative pain after cesarean section: assessment and management in a tertiary hospital in a low-income country. *BMC Health Serv Res* 2019;19(1):68; doi: 10.1186/s12913-019-3911-x.
8. Stanisic DM, Kalezic N, Rakic A, et al. Comparison of Post-Cesarean Pain Perception of General Versus Regional Anesthesia, a Single-Center Study. *Medicina (B Aires)* 2022;59(1):44; doi: 10.3390/medicina59010044.
9. Carvalho Borges N, Costa e Silva B, Fortunato Pedroso C, et al. Dor pós-operatória em mulheres submetidas à cesariana. *Enfermería Global* 2017;16(4):354; doi: 10.6018/eglobal.16.4.267721.
10. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *The Lancet* 2011;377(9784):2215–2225; doi: 10.1016/S0140-6736(11)60245-6.
11. Rosenberger DC, Pogatzki-Zahn EM. Chronic post-surgical pain – update on incidence, risk factors and preventive treatment options. *BJA Educ* 2022;22(5):190–196; doi: 10.1016/j.bjae.2021.11.008.
12. Ramanjulu R, Thota R, Ahmed A, et al. The Indian Society for Study of Pain, Cancer Pain Special Interest Group guidelines on pharmacological management of cancer pain (Part I). *Indian Journal of Pain* 2019;33(4):11; doi: 10.4103/ijpn.ijpn_80_19.
13. Sutton CD, Carvalho B. Optimal Pain Management After Cesarean Delivery. *Anesthesiol Clin* 2017;35(1):107–124; doi: 10.1016/j.anclin.2016.09.010.
14. H A, Budi Santoso S, Suprptomo R. Perbandingan Efektivitas Kombinasi Fentanyl–Paracetamol dan Fentanyl–Ketorolac terhadap Numerical Rating Scale (NRS) Post Operasi Seksio Sesarea. *Jurnal Anestesi Obstetri Indonesia* 2020;3(2):80–8; doi: 10.47507/obstetri.v3i2.49.
15. Kintu A, Abdulla S, Lubikire A, et al. Postoperative pain after cesarean section: assessment and management in a tertiary hospital in a low-income country. *BMC Health Serv Res* 2019;19(1):68; doi: 10.1186/s12913-019-3911-x.
16. Anekar AA, Hendrix JM, Cascella M. WHO Analgesic Ladder. 2023.
17. Tapar H, Dogru S, Karaman S, et al. Chronic Pain Incidence After Elective and Emergency Cesarean Sections. *Van Medical Journal* 2019;26(3):346–352; doi: 10.5505/vtd.2019.03206.
18. Sun KW, Pan PH. Persistent pain after cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2019;40:78–90; doi: 10.1016/j.ijoa.2019.06.003.

ORIGINAL ARTIKEL

Open Access

Karakteristik Pasien Epistaksis di RSUD Malinau Kalimantan Utara Periode Juli – Desember 2023

Nugraheni Maralenisa Latelay¹, Andi Dika Gustri^{1*}, Syahrijuita Kadir², Riskiana Djamin³

¹Residen THTBKL, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

²Dosen THT Komunitas, Departemen THTBKL, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

*Corresponding Author. E-mail: dikagustri@yahoo.com, Mobile number: +62 8114060388

DOI: 10.33096/umj.v10i1.358

ABSTRAK

Latar belakang: Epistaksis merupakan kondisi darurat Telinga, Hidung dan Tenggorokan (THT) yang sering terjadi akibat factor local atau sistemik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik pasien epistaksis di RSUD Malinau, Kalimantan Utara.

Metode: Penelitian ini merupakan studi observasional retrospektif yang bertujuan mengetahui karakteristik pasien epistaksis di RSUD Malinau, Kalimantan Utara, periode Juli – Desember tahun 2023. Darah diambil dari 41 pasien yang memenuhi kriteria inklusi.

Hasil: Hasil menunjukkan epistaksis terjadi pada anak usia 5-11 tahun (29,3%), laki-laki (56,1%), dengan penyebab local (61%) dan perdarahan anterior (61%).

Kesimpulan: Mayoritas kasus epistaksis di RSUD Malinau terjadi pada anak laki-laki usia sekolah dengan etiologi lokal dan perdarahan anterior.

Kata kunci: Epistaksis; epistaksis anterior; epistaksis posterior

Article history:
Received: 19 Mei 2025
Accepted: 20 Juni 2025
Published: 18 Juli 2025

ABSTRACT

Background: Epistaxis is a common emergency condition in the field of Otorhinolaryngology (ENT) frequently resulting from either local or systemic factors. This study aims to identify the characteristics of epistaxis patients at Malinau Regional General Hospital, North Kalimantan.

Methods: This study is a retrospective observational analysis aimed at determining the characteristics of epistaxis patients treated at Malinau Regional General Hospital, North Kalimantan, during the period from July to December 2023. Data were obtained from 41 patients who met the inclusion criteria.

Results: The findings indicated that epistaxis most commonly occurred in children aged 5-11 years (29.3%), with a higher incidence in males (56.1%). The majority of cases were attributed to local etiologies (61%) and involved anterior nasal bleeding (61%).

Conclusion: Most cases of epistaxis at Malinau Regional General Hospital were observed in school aged boy, predominantly caused by local factors and characterized by anterior bleeding.

Keywords: Epistaxis; anterior epistaxis; posterior epistaxis

PENDAHULUAN

Epistaksis berasal dari istilah Yunani “*epistazein*” yang berarti perdarahan dari hidung.¹ “Epistaksis merupakan kasus yang sering ditemukan di layanan THT dan dapat menyerang semua kelompok usia, termasuk anak dan lansia. Epistaksis seringkali merupakan gejala atau manifestasi dari penyakit lain, kebanyakan kasus sembuh spontan, hanya 6% kasus yang memerlukan perhatian medis serius.”⁷

Epistaksis atau perdarahan dari hidung adalah keadaan yang sering dijumpai dalam kehidupan sehari-hari dan merupakan kondisi kegawatdaruratan yang umum ditemukan di bagian Telinga Hidung Tenggorokan.⁶ Epistaksis bisa disebabkan karena kelainan lokal maupun sistemik.^{8,13} Kelainan lokal misalnya trauma, kelainan anatomi, benda asing, tumor, dan pengaruh udara lingkungan. Kelainan sistemik seperti penyakit kardiovaskular, kelainan darah, infeksi sistemik, kelainan hormonal, kelainan kongenital, dan perubahan tekanan atmosfer.^{6,12}

Penelitian yang dilakukan oleh *Etnic Comittee of Hospital Clinicals, Faculty of Medicine in Brazil*, tercatat 40 pasien yang di diagnosis epistaksis, 23 pasien perempuan (67,5%) dan 13 pasien laki-laki (32,5%). Usia berkisar 4-78 tahun, tetapi rata-rata terjadi pada usia 20-40 tahun dan usia anak-anak.²

Epistaksis dapat terjadi disegala umur, terutama pada anak-anak dan usia lanjut. Prevalensi epistaksis meningkat pada anak-anak usia dibawah 10 tahun dan meningkat kembali di usia 35 tahun ke atas.¹¹ Umumnya terdapat dua sumber perdarahan dari hidung, yaitu dari bagian anterior dan bagian posterior. Epistaksis anterior lebih sering terjadi daripada epistaksis posterior, yaitu sekitar 80%-90% kasus.⁵ Pada epistaksis anterior, perdarahan terjadi pada pleksus *Kiesselbach*, biasanya perdarahan dapat

berhenti spontan dan mudah diatasi. Pada epistaksis posterior, perdarahan berasal dari arteri sphenopalatina dan arteri etmoidalis posterior, perdarahan biasanya hebat dan jarang berhenti sendiri.¹⁰ Namun penelitian yang dilakukan oleh Yenny (2014) di RSUP Adam Malik Medan, mendapatkan lokasi perdarahan epistaksis terbanyak adalah posterior sebanyak 55,6%.¹⁴

Dari data di atas menunjukkan bahwa masih tingginya angka kejadian epistaksis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik pasien epistaksis berdasarkan usia, jenis kelamin, etiologi, dan lokasi perdarahan di RSUD Malinau Kalimantan Utara.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional terhadap penderita epistaksis secara Penelitian deskriptif retrospektif yang memiliki tujuan untuk melihat karakteristik pasien epistaksis di RSUD Malinau Kalimantan Utara. *Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien epistaksis yang tercatat dalam rekam medis di RSUD Malinau periode Juli–Desember 2023. Sampel diambil dengan teknik total sampling berdasarkan kriteria inklusi.*

Kriteria inklusi penelitian ini adalah semua pasien rawat jalan dan rawat inap yang menderita epistaksis yang diambil dari rekam medis berupa nama, usia, jenis kelamin, etiologi dan lokasi pendarahannya. Kriteria eksklusi adalah pasien rawat jalan dan rawat inap yang menderita epistaksis yang tidak memiliki data lengkap pada rekam medik. Peneliti melakukan pencatatan data sekunder melalui telaah rekam medis pasien di bagian rekam medis RSUD Malinau.

Usia kronologis pasien dihitung berdasarkan tanggal lahir sampai saat ini (dalam tahun) yang tercatat di dalam rekam medis yang kemudian dikategorikan dengan berdasarkan kelompok usia menurut Depkes RI 2009 : balita (0 – 4 tahun), kanak-kanak (5 – 11 tahun), remaja awal (12 – 16 tahun), remaja akhir (17 – 25 tahun), dewasa Awal (26 – 35 tahun), dewasa akhir (36 – 45 tahun), lansia awal (46 – 55 tahun), lansia akhir (56 – 65 tahun), dan manula (>65 tahun). jenis kelamin yang dimiliki pasien rawat jalan maupun rawat inap seperti yang tercatat di status rekam medis dengan kategori laki-laki dan perempuan.

Dalam pelaksanaan penelitian ini, izin untuk pengambilan data diperoleh atas izin dari pihak RSUD Malinau Kalimantan Utara. Setelah mendapatkan izin dari pihak rumah sakit, peneliti melakukan survei awal untuk mengetahui kelengkapan data yang dibutuhkan melalui pengamatan catatan rekam medis dan mencatat semua data rekam medis pasien epistaksis yang dirawat di RSUD Malinau Kalimantan Utara. Kemudian melakukan penelitian tentang Karakteristik Pasien Epistaksis di RSUD Malinau Kalimantan Utara periode Juli – Desember 2023. Adapun data yang diambil yaitu nama, usia,

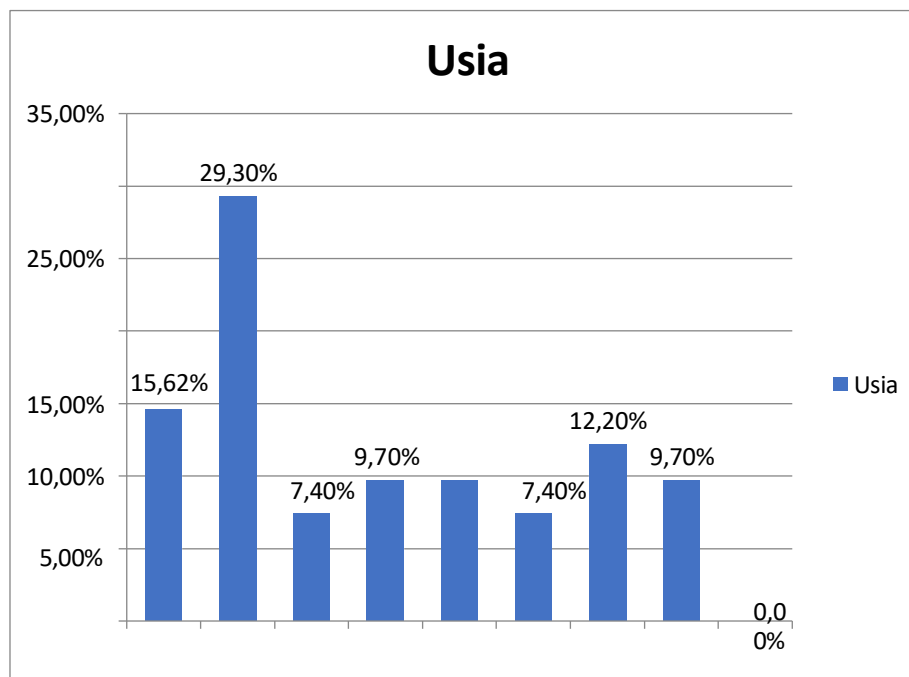
jenis kelamin, etiologi dan lokasi perdarahan. Setelah mendapatkan data tersebut, peneliti akan mengolah data untuk mendapat distribusi variable yang domain pada Pasien Epistaksis di RSUD Malinau Kalimantan Utara periode Juli – Desember 2023.

Dalam penelitian ini, data dianalisis menggunakan statistik deskriptif berupa distribusi frekuensi dan persentase melalui program SPSS versi20.0.

HASIL

Penelitian telah dilakukan di RSUD Malinau Kalimantan Utara dengan mengambil data pasien epistaksis pada periode Juli – Desember 2023 secara retrospektif (kohort). Dalam periode tersebut didapatkan 41 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Adapun karakteristik penderita epistaksis berdasarkan usia, jenis kelamin, etiologi dan lokasi perdarahan sebagai berikut:

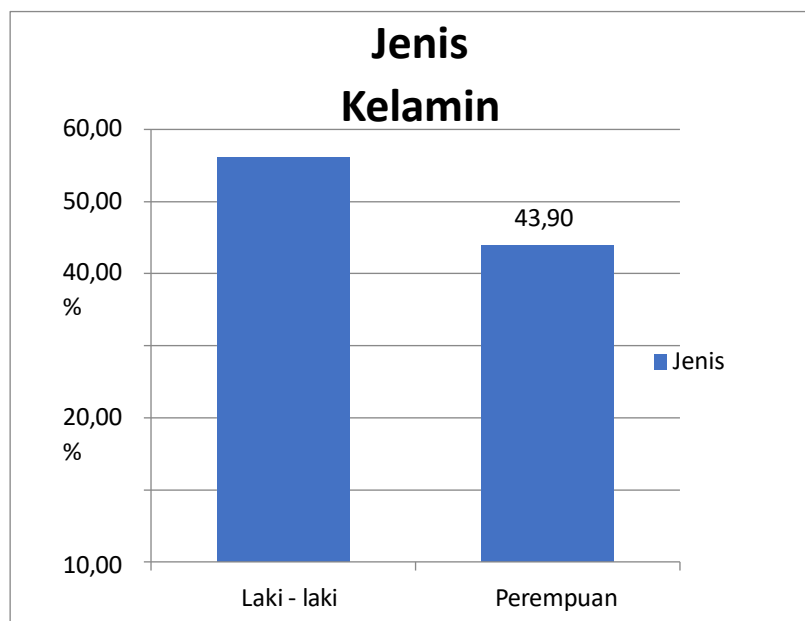
Grafik 1. Distribusi pasien epistaksis berdasarkan Usia di RSUD Malinau Kalimantan Utara Periode Juli – Desember 2023



Sumber data: rekam medis

Berdasarkan gambar di atas, dapat diketahui kasus epistaksis anterior lebih sering terjadi pada kelompok usia anak (5-11 tahun) dibanding kelompok usia lainnya.

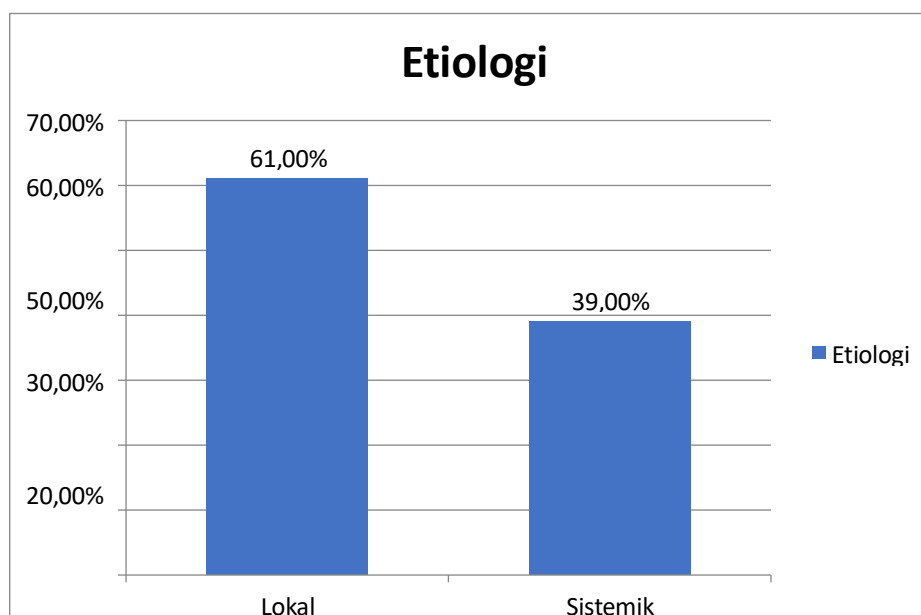
Grafik 2. Distribusi pasien Epistaksis berdasarkan Jenis Kelamin di RSUD Malinau Kalimantan Utara Periode Juli – Desember 2023



Sumber data: rekam medis

Berdasarkan gambar di atas dapat diketahui bahwa sebanyak 56,1% pasien epistaksis berjenis kelamin laki-laki, sedangkan 43,9% Perempuan.

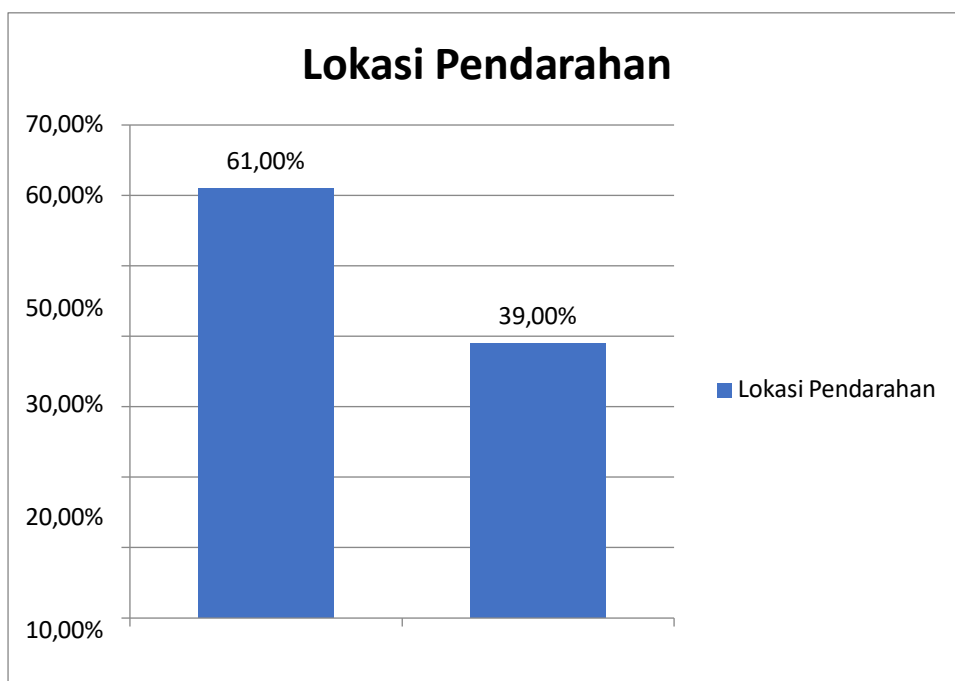
Grafik 3. Distribusi pasien epistaksis berdasarkan Etiologi di RSUD Malinau Kalimantan Utara Periode Juli – Desember 2023



Sumber data: rekam medis

Berdasarkan gambar di atas dapat diketahui bahwa pasien epistaksis terbanyak menurut etiologi adalah lokal yaitu sebanyak 25 orang (61,00%), sementara yang paling sedikit adalah sistemik sebanyak 16 orang (39,00%).

Grafik 4. Distribusi pasien epistaksis berdasarkan lokasi pendarahan di RSUD Malinau Kalimantan Utara Periode Juli – Desember 2023



sumber data: rekam medis

PEMBAHASAN

Berdasarkan gambar di atas dapat diketahui bahwa lokasi pendarahan paling banyak pada pasien epistaksis yaitu anterior sebanyak 25 orang (61,00%), sementara posterior sebanyak 16 orang (39,00%).

Dari hasil pada Grafik 1 didapatkan pasien epistaksis yang terbanyak adalah kelompok usia 5-11 tahun yaitu sebanyak 12 orang (29,3%), sementara yang paling sedikit adalah kelompok usia ≥ 65 tahun yaitu sebanyak 0 orang (0,00%).

Namun menurut teori, epistaksis dapat terjadi disegala umur terutama pada anak-anak dan usia lanjut. Prevalensi epistaksis meningkat pada anak-anak usia dibawah 10 tahun dan meningkat kembali di usia 35 tahun keatas. Kejadian epistaksis pada kelompok usia <20 tahun umumnya spontan dan dapat berhenti sendiri sehingga pasien dengan kelompok umur tersebut jarang dibawa ke rumah sakit, sedangkan pada pasien epistaksis dengan kelompok umur dewasa umumnya lebih berat dan jarang

berhenti sendiri sehingga pasien akan mencari pertolongan medis.¹¹

Dari hasil pada Grafik 2 menunjukkan bahwa jenis kelamin didapatkan paling banyak adalah laki – laki sebanyak 23 orang (56,10%), sementara perempuan hanya 18 orang (43,90%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Rifandy (2018) di Rumkit TK II Putri Hijau Kesdam I/BB Medan tahun 2016 bahwa kasus epistaksis paling banyak terjadi pada jenis kelamin laki – laki (56,8%).¹⁵

Menurut Gifford T.O (2018) prevalensi epistaksis cenderung lebih tinggi pada laki-laki (58%) dibandingkan pada perempuan (42%), hal ini juga dapat dikaitkan dengan pola hidup, dimana dikatakan bahwa pasien yang mengonsumsi alkohol tinggi secara teratur meningkatkan resiko terjadinya epistaksis dan kebanyakan kebiasaan mengonsumsi alkohol lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan.⁴

Dari hasil pada Grafik 3 menunjukkan pada penelitian ini pasien epistaksis terbanyak menurut etiologi adalah lokal yaitu sebanyak 25 orang (61,00%) sementara yang paling sedikit adalah sistemik sebanyak 16 orang (39,00%). Hasil penelitian ini sesuai oleh penelitian yang dilakukan oleh Rifandy (2018) di Rumkit TK II Putri Hijau Kesdam I/BB Medan tahun 2016 didapatkan etiologi pada epistaksis terbanyak adalah lokal (73,0%).¹⁵

Menurut Gifford T.O (2018) prevalensi epistaksis cenderung lebih tinggi pada laki-laki (58%) dibandingkan pada perempuan (42%), hal ini juga dapat dikaitkan dengan pola hidup, dimana dikatakan bahwa pasien yang mengonsumsi alkohol tinggi secara teratur meningkatkan resiko terjadinya epistaksis dan kebanyakan kebiasaan mengonsumsi alkohol lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan.⁴ Namun penelitian ini bertentangan dengan penelitian oleh Merry (2012) di RS Kandou Manado dimana etiologi terbanyak adalah sistemik. Menurut Pasha R. dan Golun J.S. (2014), epistaksis dengan kelainan sistemik sering ditemukan pada pasien dengan hipertensi, perdarahan biasanya hebat dan jarang berhenti sendiri.³

Dari hasil Grafik 4 menunjukkan berdasarkan lokasi pendarahan penderita epistaksis, lokasi terbanyak adalah anterior sebanyak 25 orang (61,00%), sementara posterior sebanyak 16 orang (39,00%). Serupa dengan penelitian oleh Rifandy (2018) di Rumkit TK II Putri Hijau Kesdam I/BB Medan tahun 2016 juga didapatkan lokasi epistaksis terbanyak adalah anterior (73,0%).¹⁵ Hal ini sejalan dengan teori dimana disebutkan bahwa lokasi epistaksis terbanyak adalah pada bagian anterior, yaitu pleksus Kiesselbach yang memiliki mukosa tipis sehingga rentan terhadap trauma.⁶

Namun, hasil penelitian ini bertentangan dengan penelitian yang dilakukan oleh Yenny (2014) di RSUP Adam Malik Medan, dimana peneliti mendapatkan lokasi pendarahan epistaksis terbanyak adalah posterior.¹⁶ Saran dari peneliti diharapkan untuk peneliti selanjutnya dapat melakukan penelitian

secara berkesinambungan terhadap pasien epistaksis dalam periode 1 tahun dengan menambahkan variable lainnya.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ditemukan bahwa kelompok usia pada pasien epistaksis di RSUD Malinau Kalimantan Utara periode Juli – Desember 2023 terbanyak adalah kelompok usia 5-11 tahun. Jenis kelamin pasien epistaksis di RSUD Malinau Kalimantan Utara periode Juli – Desember 2023 terbanyak adalah laki – laki yaitu sebanyak 23 orang.

Berdasarkan etiologi pasien epistaksis di RSUD Malinau Kalimantan Utara periode Juli – Desember 2023 terbanyak adalah lokal yaitu sebanyak 25 orang. Lokasi pendarahan pasien epistaksis di RSUD Malinau Kalimantan Utara periode Juli – Desember 2023 terbanyak adalah anterior sebanyak 25 orang.

Saran

Diharapkan kepada pihak rumah sakit agar tetap mempertahankan pelayanan yang sudah sangat baik untuk pasien epistaksis sehingga tidak menimbulkan komplikasi lebih lanjut. Selain itu, diharapkan juga kepada masyarakat untuk meningkatkan pengetahuan penanganan dini yang perlu dilakukan jika mengalami epistaksis sebelum membawa anggota keluarga atau orang terdekat ke pusat pelayanan kesehatan agar tidak timbul komplikasi lebih lanjut. Untuk peneliti selanjutnya, diharapkan dapat melakukan penelitian secara berkesinambungan terhadap pasien epistaksis dalam periode 1 tahun dengan menambahkan variabel lainnya.

Konflik Kepentingan

-

Sumber Dana

-

Ucapan Terima Kasih

-

DAFTAR PUSTAKA

1. Bleier BS, Schlosser RJ. Epistaxis. In: Johnson JT, Rosen CA, editors. *Bailey's Head and Neck Surgery – Otolaryngology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 504. Available from: <https://doi.org/10.1055/b-0034-78003>
2. Clarke R. *Diseases of the Ear, Nose and Throat*. 11th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2014. p. 187–90. Available from: https://books.google.co.id/books/about/Diseases_of_the_Ear_Nose_and_Throat.html?id=BXcGAQAAQBAJ
3. Erna MM. Etiologi, gejala dan penatalaksanaan epistaksis. *J Kedokteran Meditek*. 2017;23(62). Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/326447078.pdf>
4. Gifford TO, Orlandi RR. Epistaxis. In: Dornhoffer JL, Chandra RK, editors. *Otolaryngol Clin North Am*. USA: Elsevier Saunders Inc; 2018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18328365/>
5. Krulewitz AN, Fix LM. Epistaxis. *Emerg Med Clin North Am*. 2019;37(1):29–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.emc.2018.09.005>
6. Mangunkusumo E, Wardani R. Perdarahan hidung dan gangguan penghidu–epistaksis. In: Soepardi EA, et al., editors. *Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Kepala & Leher*. 7th ed. Jakarta: EGC; 2017.
7. Marbun E. Etiologi, gejala, dan penatalaksanaan epistaksis. *J Kedokteran Meditek*. 2017;23(62). Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/ETIOLOGI%2C-GEJALA-DAN-PENATALAKSANAAN-EPISTAKSIS-Marbun/a966cd9a6ed25fbbc176066e5e3f85c7de462196>
8. Bansal M. *Essentials of Ear, Nose & Throat*. North America: JP Medical Ltd; 2016. Available from: https://drive.google.com/file/d/0BxvjJ4mG_bfYUnFYbm1wckxYeGs/edit?resourcekey=0-ctzJbBQL0XPdh2a7IUL-dQ
9. Neto PS. Surgical treatment of severe epistaxis: an eleven-year experience. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23503909/>
10. Pasha R, Golub JS. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 4th ed. San Diego: Plural Publishing Inc; 2014. p. 25–32. Available from: <https://doi.org/10.1017/S0022215114000139>
11. Punagi AQ. *Epistaksis: Diagnosis dan Penatalaksanaan Terkini*. Makassar: Digi Pustaka; 2019. Vol. 2.
12. Soetjipto D, Mangunkusumo E. Hidung. In: Efia,ty A, Nurbaiti I, editors. *Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Kepala dan Leher*. 7th ed. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2012. p. 96–100.
13. Teuku HT, Zikral H. Pendekatan diagnosis dan tatalaksana epistaksis. *J Kedokteran Nanggroe Medika*. 2019;2(2). Available from: <https://www.jknamed.com/jknamed/article/view/38>
14. Sutanto YO. Karakteristik pasien epistaksis di RSUP H. Adam Malik Medan pada tahun 2014 [Skripsi]. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2015. Available from: <https://123dok.com/document/rz30mv9z-karakteristik-pasien-epistaksis-rsup-adam-malik-medan-tahun.html>
15. Rifandy. Gambaran karakteristik penderita epistaksis di Rumah Sakit TK II Putri Hijau Kesdam I/BB Medan periode Januari–Desember 2016 [Skripsi]. Medan: Universitas Prima Indonesia; 2020. Available from: <https://www.scribd.com/document/536991208/Skripsi-Rifandy-Semhas-Revisi>

Literature Review

Open Access

Farmakogenomik Metabolisme Obat: Menelusuri Variasi Genetik dan Dampaknya terhadap Respon terhadap Obat

Alauddin Syaifulanwar¹, Annisa Abdi Ghifari¹, Muhammad Yulis Hamidy^{2*}

¹Program Studi Magister Ilmu Biomedis, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia

²Departemen Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia

*Corresponding Author. E-mail: yulis.hamidy@gmail.com, Mobile number: +62 81933695060

DOI: 10.33096/umj.v10i1.371

ABSTRAK

Latar belakang: Farmakogenomik merupakan studi bagaimana susunan genetic memengaruhi responsnya terhadap pengobatan yang dapat menyebabkan variasi respons pengobatan. Farmakogenomik bertujuan untuk mengoptimalkan efektivitas pengobatan sekaligus meminimalkan reaksi obat yang merugikan. Namun, terdapat tantangan yang menghambat seperti keterjangkauan uji genetik, infrastruktur, seta edukasi bagi tenaga kesehatan.

Isi: Farmakogenomik menawarkan peluang besar dalam personalisasi terapi untuk penyakit kronis seperti gangguan psikiatri. Profiling genetic terhadap varian enzim cytochrome seperti CYP2C19 dan CYP2D6 telah terbukti meningkatkan pemilihan dan penyesuaian dosis obat, sehingga dapat menurunkan risiko efek samping. Pedoman klinis dari Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) semakin memfasilitasi penerjemahan riset farmakogenomik ke dalam praktik klinis yang aplikatif, dengan menyediakan kerangka kerja terstruktur untuk integrasi data genetic dalam layanan kesehatan.

Kesimpulan: Integrasi farmakogenomik ke dalam praktik klinis rutin menawarkan pendekatan yang transformatif dalam layanan kesehatan, dengan potensi untuk memperbaiki hasil terapeutik secara global.

Kata kunci: Farmakogenomika; hasil terapi; kedokteran presisi; metabolisme obat; variasi genetik

Article history:

Received: 28 Mei 2025

Accepted: 14 Mei 2025

Published: 30 Juli 2025

ABSTRACT

Background: Pharmacogenomics is the study of how genetic makeup affects response to treatment, which can lead to variations in treatment response. Pharmacogenomics aims to optimize treatment effectiveness while minimizing adverse drug reactions. However, challenges such as the affordability of genetic testing, infrastructure, and education for healthcare professionals remain barriers.

Content: Pharmacogenomics offers significant opportunities for personalized therapy in chronic diseases such as cardiovascular disorders, cancer, and psychiatric disorders. Genetic profiling of enzyme cytochrome such as CYP2C19 and CYP2D6 has been shown to improve drug selection and dose adjustment, thereby reducing the risk of side effects. Clinical guidelines from Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) organization further facilitate the translation of pharmacogenomics research into practical clinical practice by providing a structured framework for integrating genetic data into healthcare services.

Summary: The integration of pharmacogenomics into routine clinical practice offers a transformative approach to healthcare, with the potential to improve therapeutic outcomes globally.

Keywords: Pharmacogenomics; precision medicine; genetic variations; drug metabolism; therapeutic outcomes

PENDAHULUAN

Operasi Farmakogenomik merepresentasikan sebuah kemajuan krusial dalam bidang kedokteran presisi, dengan menawarkan pemahaman mendalam mengenai bagaimana variasi genetik memodulasi respons individu terhadap terapi obat.¹ Melalui integrasi profil genetik ke dalam pengambilan keputusan klinis, farmakogenomik menjanjikan peningkatan efektivitas terapeutik serta pengurangan risiko terjadinya reaksi obat yang merugikan.² Meskipun potensi transformatif ini sangat besar, penerapan farmakogenomik dalam praktik klinis rutin masih menghadapi sejumlah tantangan yang signifikan. Di sisi lain, peluang besar yang ditawarkan dapat merevolusi sistem pelayanan kesehatan secara menyeluruh.

Salah satu hambatan utama dalam penerapan farmakogenomik adalah keterbatasan akses terhadap pengujian genetik. Meskipun terjadi kemajuan pesat dalam teknologi *next-generation sequencing* (NGS) dan pengembangan metode uji yang lebih terjangkau, penerapan praktis dari inovasi-inovasi tersebut masih belum merata di berbagai sistem layanan kesehatan. Biaya pengujian genetik, meskipun secara bertahap menurun, tetap menjadi penghalang signifikan, khususnya di wilayah dengan sumber daya terbatas di mana anggaran kesehatan sudah sangat terbatas.³ Selain itu, cakupan asuransi untuk pengujian farmakogenetik masih belum konsisten, bahkan di sistem kesehatan yang lebih maju, sehingga membatasi akses pasien terhadap terapi yang dipersonalisasi ini.⁴ Lebih lanjut, infrastruktur yang diperlukan untuk mengintegrasikan data farmakogenomik ke dalam alur kerja klinis masih kurang berkembang di banyak institusi layanan kesehatan. Integrasi data genetik ke dalam *Electronic Health*

Records (EHR) menjadi sangat penting karena memungkinkan konversi informasi genetik menjadi wawasan klinis yang dapat ditindaklanjuti. Namun demikian, implementasi sistem EHR yang mampu menyimpan dan menganalisis data genetik yang kompleks masih menghadapi tantangan logistik dan teknis yang signifikan.⁵

Hambatan lain dalam integrasi klinis farmakogenomik terletak pada aspek pendidikan dan pelatihan tenaga kesehatan.⁶ Meskipun bidang farmakogenomik berkembang dengan pesat, banyak klinisi dan profesional kesehatan yang belum memperoleh pelatihan yang memadai untuk menginterpretasikan hasil uji genetik atau mengintegrasikan data farmakogenomik ke dalam strategi terapeutik mereka. Kesenjangan pengetahuan ini menjadi penghalang dalam mewujudkan potensi penuh farmakogenomik dalam praktik klinis. Tanpa pemahaman yang kuat mengenai bagaimana variasi genetik memengaruhi metabolisme obat, efektivitas, dan keamanannya, tenaga kesehatan menjadi kurang siap untuk memanfaatkan informasi genetik secara efektif dalam proses pengambilan keputusan klinis.⁶ Untuk mengatasi tantangan ini, diperlukan pengembangan program edukasi dan sumber daya yang komprehensif dan terarah bagi para klinisi guna mendukung penerapan praktis farmakogenomik dalam pelayanan pasien.

Terlepas dari berbagai tantangan yang ada, bidang farmakogenomik menawarkan peluang yang sangat luas, terutama dalam personalisasi terapi obat untuk kondisi kronis seperti penyakit kardiovaskular, kanker, dan gangguan psikiatri. Sebagai contoh, pengujian farmakogenetik terhadap varian *CYP2C19* telah secara signifikan meningkatkan penggunaan obat antiplatelet seperti *clopidogrel* pada pasien dengan penyakit kardiovaskular.⁸ Profiling genetik memungkinkan identifikasi pasien dengan metabolisme rendah terhadap *clopidogrel*, yang memiliki risiko lebih tinggi mengalami kejadian kardiovaskular merugikan seperti stroke atau infark miokard, sehingga klinisi dapat menyesuaikan rejimen terapi dengan lebih tepat.⁹ Demikian pula, genotipe *CYP2D6* telah memungkinkan penyesuaian dosis yang lebih presisi untuk antidepresan dan analgesik opioid, sehingga menurunkan kemungkinan terjadinya efek samping serta meningkatkan hasil pengobatan bagi pasien dengan gangguan psikiatri atau nyeri kronis.¹⁰

Penyusunan pedoman klinis oleh organisasi seperti *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) memainkan peran penting dalam menjembatani hasil penelitian farmakogenomik dengan praktik klinis. Pedoman ini memberikan rekomendasi yang jelas dan berbasis bukti kepada klinisi mengenai pemilihan obat dan penyesuaian dosis berdasarkan profil genetik pasien. Kerangka kerja yang terstruktur untuk integrasi farmakogenomik dalam perawatan klinis sangat penting, karena merupakan pedoman krusial dalam memastikan bahwa data genetik dapat dimanfaatkan secara efektif untuk mendukung terapi yang dipersonalisasi.³

Meskipun tantangan seperti biaya pengujian genetik, keterbatasan infrastruktur, dan kurangnya edukasi klinisi masih menjadi hambatan, potensi farmakogenomik dalam merevolusi pengobatan yang dipersonalisasi tidak dapat disangkal. Seiring meningkatnya akses terhadap pengujian genetik dan meningkatnya kompetensi tenaga kesehatan dalam menerapkan data farmakogenomik ke dalam praktik klinis, farmakogenomik berpotensi besar untuk secara signifikan meningkatkan keamanan dan efektivitas terapi obat, yang pada akhirnya akan memberikan manfaat luas bagi pasien di seluruh dunia.

FARMAKOGENOMIK METABOLISME OBAT: VARIASI GENETIK DAN PENGARUHNYA TERHADAP FARMAKOKINETIK DAN FARMAKODINAMIK

Farmakogenomik merupakan ilmu yang mengkaji bagaimana variasi genetik individu memengaruhi metabolisme dan respons terhadap berbagai jenis obat. Studi ini berfokus pada pemahaman hubungan kompleks antara faktor genetik dan metabolisme obat, serta menyoroti mekanisme yang mendasari beragam respons pasien selama terapi farmakologis.^{11,12,13} Inti dari disiplin ilmu ini adalah pengakuan bahwa metabolisme obat merupakan proses multifaset yang melibatkan berbagai enzim, transporter, dan reseptor, yang seluruhnya dikodekan oleh gen-gen tertentu.^{3,14} Variasi genetik, seperti *single nucleotide polymorphisms* (SNP), dapat secara signifikan memengaruhi fungsi dan efisiensi jalur metabolisme tersebut, yang pada akhirnya berdampak terhadap farmakokinetik dan farmakodinamik obat yang diberikan.^{15,16,17}

ENZIM: FONDASI UTAMA DALAM METABOLISME OBAT

Enzim-enzim yang terlibat dalam metabolisme obat diklasifikasikan dalam dua kategori utama: enzim fase I dan fase II. *Cytochrome P450* (CYP450) merupakan kelompok enzim fase I, berperan penting dalam tahap awal metabolisme obat dengan mengkatalisis berbagai reaksi oksidasi, reduksi, dan hidrolisis yang memodifikasi struktur kimia molekul obat.^{13,14} Enzim-enzim ini berperan sentral dalam biotransformasi berbagai obat dan senyawa asing (*xenobiotik*), dengan anggota yang paling signifikan secara klinis meliputi *CYP3A4*, *CYP2D6*, *CYP2C19*, dan *CYP2C9*.^{18,19} Enzim fase II, seperti *UDP-glucuronosyltransferase* (UGTs), memfasilitasi reaksi konjugasi yang bertujuan meningkatkan kelarutan obat, sehingga mempermudah proses ekskresinya.^{11,20}

Enzim berperan sebagai katalis biokimia fundamental dalam metabolisme obat, memfasilitasi konversi dan pemrosesan zat farmakologis di dalam tubuh. Metabolisme obat, yang sebagian besar berlangsung di hati, merupakan proses kompleks di mana molekul obat yang bersifat lipofilik diubah menjadi senyawa yang lebih hidrofilik, sehingga lebih mudah diekskresikan melalui jalur ginjal atau empedu. Transformasi ini, yang dikenal sebagai biotransformasi, terdiri atas dua fase metabolik yang

berbeda, yakni Fase I dan Fase II, yang masing-masing memberikan kontribusi khas terhadap farmakokinetik dan farmakodinamik obat.^{3,14}

Pada metabolisme Fase I, enzim-enzim yang berperan utama berasal dari kelompok *cytochrome P450* (CYP450) yang memediasi reaksi oksidatif. Melalui proses seperti oksidasi, reduksi, atau hidrolisis, enzim-enzim ini memperkenalkan atau mengekspos gugus fungsional pada molekul obat, sehingga meningkatkan polaritasnya. Peningkatan polaritas ini mempersiapkan obat untuk dimodifikasi lebih lanjut dalam Fase II. Di antara enzim CYP450 yang paling banyak diteliti adalah CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, dan CYP2C9, yang memiliki peran penting dalam metabolisme berbagai agen terapi, termasuk antidepresan, antipsikotik, dan *beta-blocker*.²¹ Variabilitas fungsi dari enzim-enzim ini sebagian besar ditentukan oleh adanya polimorfisme genetik, yang dapat secara signifikan memengaruhi aktivitas enzimatisnya.

Variasi genetik ini membagi individu ke dalam kategori metabolisme yaitu metabolizer buruk (*poor*), menengah (*intermediate*), ekstensif (*extensive*), atau sangat cepat (*ultrarapid*), yang masing-masing memiliki implikasi klinis yang berbeda. Individu *poor metabolizer* (PM) memiliki gen yang mengalami defek atau delesi (*null allele*), sehingga enzim pemetabolisme tidak berfungsi. Individu *intermediate metabolizer* (IM) hanya memiliki satu alel atau *copy* gen fungsional. Individu *extensive metabolizer* (EM) merupakan individu dengan fenotip normal yaitu memiliki 2 *copy* gen fungsional. Individu *ultrarapid metabolizer* (UM) memiliki lebih dari 2 *copy* gen fungsional (aktif mengkode enzim).¹⁴

Metabolisme Fase II memiliki peran penting melalui reaksi konjugasinya. Dalam fase ini, enzim-enzim seperti *UDP-glucuronosyltransferase* (UGTs) dan *glutathione-S-transferase* (GSTs) bertanggung jawab untuk menambahkan gugus polar, seperti asam glukuronat atau *glutathione* ke obat atau metabolit hasil Fase I. Langkah ini secara signifikan meningkatkan kelarutan obat, sehingga mempermudah proses ekskresi dari tubuh. Sebagai contoh, enzim UGT1A1 berperan penting dalam glukuronidasi bilirubin dan beberapa obat seperti irinotekan. Varian pada gen UGT1A1 dapat secara drastis memengaruhi eliminasi irinotekan, yang berpotensi meningkatkan toksisitas pada pasien yang menjalani kemoterapi.²⁰

Keberagaman genetik yang mendasari jalur metabolisme ini menegaskan pentingnya keterkaitan antara metabolisme obat dan farmakogenomik. Polimorfisme pada enzim metabolik, seperti yang ditemukan pada CYP2D6, memiliki dampak klinis yang mendalam.²² Individu dengan varian CYP2D6 tertentu, misalnya, dapat memetabolisme opioid seperti *codeine* secara terlalu cepat, mengubahnya menjadi morfin dalam jumlah berlebih yang berisiko menimbulkan efek toksik. Sebaliknya, metabolizer lambat mungkin hanya mengalami efek terapeutik yang minimal, sehingga memerlukan penyesuaian dosis atau penggunaan terapi alternatif untuk mencapai hasil klinis yang diinginkan.¹⁰ Dengan demikian,

kompleksitas metabolisme obat sangat terkait erat dengan sistem enzimatik yang mengaturnya, di mana setiap fase memainkan peran penting dalam memastikan bahwa obat dapat diproses dan dieliminasi secara efektif. Interaksi antara polimorfisme genetik dan aktivitas enzim mempertegas perlunya pendekatan yang dipersonalisasi dalam farmakoterapi klinis, di mana profil genetik dapat dimanfaatkan untuk merancang rejimen terapi yang lebih tepat, mengurangi risiko efek samping, dan mengoptimalkan keberhasilan pengobatan.^{3,20}

POLIMORFISME GENETIK DAN PERANNYA DALAM MEMODULASI METABOLISME OBAT SERTA HASIL

Terapeutik

Polimorfisme genetik merupakan variasi intrinsik dalam urutan DNA yang memberikan kontribusi signifikan terhadap variabilitas individu dalam metabolisme obat dan respons terapeutik.²³ Variasi ini, khususnya yang memengaruhi enzim-enzim metabolisme obat, merupakan determinan utama dalam bagaimana tubuh memproses zat farmakologis. Jenis variasi genetik yang paling umum dikaitkan dengan metabolisme obat adalah *single nucleotide polymorphism* (SNP), yaitu perubahan satu basa nitrogen yang dapat menyebabkan perbedaan fungsional dalam aktivitas enzim. Polimorfisme semacam ini bertanggung jawab atas keragaman efektivitas dan profil keamanan obat antar individu.³

Dalam konteks metabolisme obat, enzim-enzim dari *cytochrome P450* (CYP450), khususnya CYP2D6 dan CYP2C19, sangat dipengaruhi oleh adanya polimorfisme genetik. Enzim-enzim ini mengatur metabolisme obat Fase I melalui reaksi oksidatif yang dapat mengaktivasi atau menonaktifkan obat. Individu dengan variasi genetik berbeda pada enzim CYP450 masing-masing menunjukkan profil farmakokinetik yang berbeda. Klasifikasi ini bukan sekadar akademik, melainkan memiliki implikasi nyata terhadap hasil terapeutik, termasuk efektivitas obat dan risiko terjadinya reaksi obat yang merugikan.¹⁴

Salah satu contoh paling jelas dari fenomena ini terlihat pada polimorfisme *CYP2D6*. Individu yang merupakan *poor metabolizers* CYP2D6 tidak mampu secara efisien mengonversi prodrug seperti *codeine* menjadi metabolit aktifnya, yaitu *morphine*, yang berakibat pada tidak tercapainya efek analgesik yang diharapkan. Sebaliknya, *ultrarapid metabolizers* mengonversi *codeine* menjadi *morphine* dengan sangat cepat, yang dapat menyebabkan kadar *morphine* yang terlalu tinggi dan meningkatkan risiko toksisitas, termasuk depresi pernapasan.¹⁰ Dualitas ini menggambarkan pentingnya keseimbangan yang tepat dalam memahami variasi genetik dan menyesuaikan dosis obat secara individual.

Polimorfisme pada *CYP2C19* juga memiliki implikasi klinis yang signifikan, khususnya dalam metabolisme *clopidogrel*, obat antiplatelet yang banyak digunakan dalam terapi kardiovaskular. Individu dengan tipe *poor metabolizer CYP2C19* menunjukkan konversi yang rendah dari *clopidogrel* ke bentuk aktifnya, sehingga efektivitasnya menurun dan risiko kejadian kardiovaskular seperti trombosis atau stroke meningkat. Oleh karena itu, pengujian farmakogenetik terhadap varian *CYP2C19* telah menjadi standar klinis untuk memandu pemberian dosis *clopidogrel* atau mempertimbangkan terapi alternatif.⁹

Di luar metabolisme Fase I, polimorfisme genetik juga memodulasi jalur metabolisme Fase II yang sangat penting dalam eliminasi obat. Sebagai contoh, enzim *UGT1A1*, yang bertanggung jawab terhadap proses glukuronidasi—yakni penambahan gugus polar untuk mempermudah ekskresi obat dan senyawa endogen seperti bilirubin—memiliki varian genetik yang dapat berdampak besar terhadap keamanan obat. Pada pasien yang menerima agen kemoterapi *irinotecan*, polimorfisme pada gen *UGT1A1* dapat mengakibatkan penurunan eliminasi obat, yang meningkatkan risiko toksisitas berat, termasuk neutropenia, dan oleh karena itu memerlukan penyesuaian dosis atau penggunaan terapi alternatif.²⁰

Pengaruh mendalam dari polimorfisme genetik terhadap metabolisme obat menegaskan pentingnya peran farmakogenomik dalam kedokteran modern. Adanya penyesuaian strategi terapi berdasarkan profil genetik pasien memudahkan klinisi dalam mengoptimalkan efektivitas obat sekaligus meminimalkan risiko efek samping. Pendekatan ini menandai pergeseran menuju pengobatan yang dipersonalisasi, di mana pengujian genetik menjadi panduan dalam pengambilan keputusan klinis, memastikan bahwa setiap pasien menerima terapi yang paling sesuai berdasarkan kapasitas metaboliknya masing-masing.³

ENZIM CYTOCHROME P450: VARIABILITAS GENETIK DAN IMPLIKASINYA TERHADAP METABOLISME OBAT

Enzim *cytochrome P450* (CYP450) berperan sebagai sistem katalitik utama dalam metabolisme obat, dengan fungsi penting dalam biotransformasi oksidatif berbagai senyawa farmasi. Enzim-enzim ini sebagian besar terdapat di hati dan berkontribusi terhadap eliminasi metabolik sekitar 75% dari obat yang digunakan secara klinis. Hal ini menempatkan sistem CYP450 sebagai elemen sentral dalam farmakokinetik serta dalam pengembangan pengobatan yang dipersonalisasi.³ Namun, respons obat antarindividu sangat dipengaruhi oleh adanya polimorfisme genetik pada beberapa isoform spesifik CYP450, terutama *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, dan *CYP3A4*, yang menyebabkan perbedaan signifikan dalam farmakokinetik dan farmakodinamik antar pasien.

Polimorfisme pada enzim CYP450 dapat menghasilkan spektrum aktivitas enzimatis, mulai dari kehilangan fungsi total hingga metabolisme yang sangat cepat. *CYP2D6* merupakan salah satu isoform yang sangat polimorfik, dengan lebih dari 100 alel yang telah diidentifikasi dan menyebabkan variasi besar dalam kapasitas metaboliknya.²⁴ Individu yang diklasifikasikan sebagai *poor metabolizer* untuk *CYP2D6* menunjukkan aktivitas enzim yang rendah, sehingga memperlambat eliminasi obat dan meningkatkan konsentrasi plasma, yang dapat meningkatkan risiko terjadinya reaksi obat yang merugikan. Sebaliknya, *ultrarapid metabolizer* memetabolisme obat dengan sangat cepat, yang sering kali mengakibatkan kadar obat dalam darah menjadi subterapeutik dan kegagalan pengobatan. Perbedaan farmakogenetik ini sangat relevan terhadap obat-obatan seperti *codeine*, yang membutuhkan konversi melalui *CYP2D6* menjadi *morphine* untuk menghasilkan efek analgesik. *Poor metabolizers* dapat mengalami analgesia yang tidak memadai, sedangkan *ultrarapid metabolizers* berisiko mengalami toksisitas morfin akibat konversi yang terlalu cepat.^{10,14} Gen *CYP2D6* yang terletak di kromosom 22q13.1 mengkodekan enzim *CYP2D6*. Ada dua jenis polimorfisme pada gen ini yaitu substansi nukleotida tunggal dan insersi atau delesi segmen DNA tertentu.²⁵ *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) dan Copy Number Variation (CNV) adalah faktor penentu polimorfisme gen *CYP2D6*. CNV gen *CYP2D6* diketahui memiliki peran dalam menentukan respons dan toksisitas obat pada pasien.²²

Tamoksifen adalah obat farmakoterapi untuk kanker payudara yang memiliki reseptor estrogen. Tamoksifen adalah substrat enzim *CYP2D6* yang merupakan *prodrug*, sehingga perlu dimetabolisme oleh *CYP2D6* untuk dapat menjadi obat aktif. Fungsi *CYP2D6* adalah mengubah N-desmetiltamoksifen (metabolit primer tamoksifen) menjadi endoksifen. Endoksifen merupakan bentuk aktif tamoksifen dan memiliki afinitas terhadap reseptor estrogen 10 kali lipat dibandingkan tamoksifen.²²

Varian genetik *CYP2C8* dalam metabolisme asam arakidonat dan korelasinya dengan Tiazolindione (TZDs) memainkan peran penting dalam variabilitas risiko penyakit kardiovaskular. Edema yang diinduksi oleh TZDs terkait dengan SNP pada gen yang mengontrol permeabilitas vaskular seperti A/PV dan CCL2. SNP Leptin G-2548A dan TNF- α G-308A terkait dengan variabilitas risiko vaskular.²⁵

Variabilitas genetik pada *CYP2C19* memiliki implikasi klinis yang penting, khususnya dalam metabolisme *clopidogrel*, yaitu obat antiplatelet yang banyak digunakan dalam terapi kardiovaskular. Kondisi ini mendorong penerapan luas pengujian farmakogenetik dalam praktik klinis untuk menyesuaikan dosis *clopidogrel* atau merekomendasikan terapi alternatif.⁹ Demikian pula, polimorfisme pada *CYP2C9* memiliki dampak klinis yang signifikan dalam metabolisme *warfarin*. Aktivitas *CYP2C9* yang berkurang akibat variasi genetik dapat menyebabkan efek antikoagulan yang berlebihan, sehingga meningkatkan risiko perdarahan yang mengancam jiwa.²⁶ Meskipun *CYP3A4*

bertanggung jawab atas metabolisme lebih dari separuh obat yang diresepkan, enzim ini menunjukkan variabilitas genetik yang lebih rendah dibandingkan CYP2D6 atau CYP2C19. Namun, aktivitas CYP3A4 tetap dapat dipengaruhi oleh faktor genetik maupun lingkungan, yang memerlukan penyesuaian dosis untuk mencegah hasil terapi yang suboptimal.³

Variabilitas genetik yang luas pada enzim CYP450 menegaskan pentingnya pendekatan farmakogenomik dalam praktik klinis. Pengujian genetik memberikan wawasan penting mengenai fenotipe metabolik individu, sehingga memungkinkan personalisasi terapi obat berdasarkan profil genetik masing-masing pasien.

FAKTOR GENETIK YANG MENGATUR ABSORPSI, DISTRIBUSI, METABOLISME, DAN ELIMINASI OBAT

Farmakokinetik obat yang mencakup proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi (ADME) secara kompleks diatur oleh faktor-faktor genetik. Pengaruh genetik ini tidak hanya menentukan bagaimana obat diproses di dalam tubuh, tetapi juga memberikan kontribusi signifikan terhadap variabilitas antarindividu dalam respons terapeutik.²⁷ Interaksi antara faktor genetik dan proses farmakokinetik menjadi sangat krusial dalam upaya optimalisasi hasil klinis, karena memberikan pemahaman mendalam mengenai mekanisme di balik efektivitas obat maupun potensi terjadinya reaksi merugikan.

Proses absorpsi obat dimodulasi oleh berbagai variasi genetik, terutama yang memengaruhi protein-protein yang bertanggung jawab terhadap transportasi obat melintasi membran sel. Salah satu transporter utama adalah *P-glycoprotein*, yang dikodekan oleh gen *ABCB1*, dan memiliki peran krusial dalam proses *efluks* obat dari dalam sel. Polimorfisme genetik pada *ABCB1* dapat mengubah bioavailabilitas obat dengan memodulasi seberapa banyak obat yang dapat diserap ke dalam sirkulasi sistemik. Hal ini memiliki implikasi signifikan terhadap berbagai obat, terutama pada varian dalam gen *SLCO1B1* yang mengkode transporter *OATP1B1*, yang diketahui memengaruhi farmakokinetik obat golongan statin. Variasi ini dikaitkan dengan perbedaan respons terhadap statin, yang berdampak baik pada efektivitas terapi maupun risiko efek samping, seperti meningkatnya kerentanan terhadap miopati pada pasien tertentu.^{28,29} Dengan demikian, lanskap genetik dalam proses absorpsi obat memainkan peran penting dalam menentukan efektivitas klinis dan keamanan suatu pengobatan.

Setelah diserap, obat harus didistribusikan ke seluruh tubuh, suatu proses yang juga berada di bawah regulasi genetik. Polimorfisme pada transporter dan protein plasma yang mengikat obat dapat secara signifikan memengaruhi distribusi obat ke berbagai jaringan. Sebagai contoh, polimorfisme pada gen *SLCO1B1* telah terbukti mengubah pengambilan statin oleh hati, yang berdampak pada efektivitas

terapeutik serta profil efek samping obat tersebut. Selain itu, mutasi pada protein plasma seperti albumin dapat memodifikasi jumlah obat bebas yang bersirkulasi dalam darah, sehingga memengaruhi farmakodinamik dan keseluruhan efek klinis dari obat. Variasi genetik dalam proses distribusi ini sangat penting untuk memahami perbedaan respons terhadap terapi, khususnya pada obat-obatan dengan indeks terapi yang sempit.^{29,30}

Metabolisme merupakan salah satu komponen paling banyak dikaji dalam farmakogenetik, dengan enzim *cytochrome P450* (CYP450) yang memainkan peran sentral dalam proses biotransformasi obat. Polimorfisme pada CYP2D6, CYP2C9, dan CYP2C19 dikenal luas karena pengaruhnya yang besar terhadap variabilitas metabolisme obat antarindividu. Sebagai contoh, individu dengan status *poor metabolizer* untuk CYP2D6 dapat menunjukkan penurunan kemampuan dalam memetabolisme obat-obatan seperti antidepresan dan opioid, yang dapat menyebabkan respons terapeutik yang tidak memadai atau peningkatan risiko toksisitas.^{3,18} Signifikansi metabolisme dalam konteks farmakogenetik terletak pada kemampuannya untuk memprediksi interaksi antarobat dan membimbing klinisi dalam menyesuaikan rejimen dosis guna memberikan perawatan yang lebih individual dan tepat sasaran.

Regulasi genetik terhadap jalur eliminasi obat semakin menegaskan pentingnya peran farmakogenomik dalam praktik klinis. Eliminasi obat sebagian besar dimediasi melalui jalur ginjal dan hati, dan variasi genetik pada enzim serta transporter yang terlibat dalam proses ini dapat secara signifikan memengaruhi laju klirens obat. Polimorfisme pada gen yang mengkode transporter ginjal, seperti *ABCB1* dan *SLC22A1*, memengaruhi ekskresi obat dengan memodulasi transportasinya melalui tubulus ginjal. Selain itu, *UGT1A1*, yang berperan dalam proses glukuronidasi, memiliki peran penting dalam eliminasi obat seperti *irinotekan*. Varian pada *UGT1A1* yang mengganggu proses ini dapat menyebabkan akumulasi kadar obat yang bersifat toksik, sehingga menimbulkan efek samping berat seperti neutropenia pada pasien kanker yang menjalani terapi dengan *irinotekan*.^{20,30} Oleh karena itu, keberagaman genetik dalam jalur eliminasi sangat krusial untuk memahami risiko reaksi obat yang merugikan dan kebutuhan penyesuaian dosis secara individual.

Kompleksitas genetik yang mengatur proses ADME menyoroti peran fundamental farmakogenomik dalam kedokteran modern. Integrasi data genetik ke dalam pengambilan keputusan klinis dapat menyebabkan terapi obat yang dipersonalisasi dapat dioptimalkan untuk meningkatkan efektivitas sekaligus meminimalkan efek samping, yang pada akhirnya memperbaiki hasil klinis pasien dalam berbagai bentuk intervensi terapeutik.

PROFIL GENETIK UNTUK PREDIKSI YANG LEBIH AKURAT TERHADAP METABOLISME OBAT DAN HASIL TERAPEUTIK

Profil genetik telah menjadi komponen penting dalam farmakogenomik, dengan memberikan wawasan mengenai bagaimana variabilitas genetik memengaruhi metabolisme obat dan hasil terapeutik.³¹ Studi analisis gen-gen yang mengkode enzim metabolisme obat, transporter, dan reseptor memudahkan klinisi dalam merancang terapi farmakologis yang disesuaikan berdasarkan karakteristik genetik unik setiap individu. Personalisasi terapi obat ini bertujuan untuk mengoptimalkan efektivitas pengobatan sekaligus meminimalkan risiko reaksi obat yang merugikan, yang secara mendasar mengubah paradigma pengobatan modern.

Salah satu fokus utama dalam profil genetik adalah keluarga enzim *cytochrome P450* (CYP450). Polimorfisme genetik pada gen CYP2D6, CYP2C9, dan CYP2C19 telah banyak diteliti terkait perannya dalam metabolisme obat, dan memengaruhi berbagai agen terapi termasuk antidepresan, agen antiplatelet, dan antikoagulan.³ Sebagai contoh, *poor metabolizers CYP2D6* menunjukkan aktivitas enzimatis yang rendah, sehingga menyebabkan eliminasi obat yang lambat dan risiko toksisitas yang lebih tinggi. Sebaliknya, *ultrarapid metabolizers* dapat memetabolisme obat seperti *codeine* secara terlalu cepat, yang mengakibatkan efek terapi yang tidak memadai atau peningkatan risiko efek samping.¹⁰

Selain enzim CYP450, variasi genetik pada *UGT1A1*—enzim yang berperan dalam glukuronidasi obat—juga menunjukkan dampak signifikan dari faktor genetik terhadap metabolisme obat. Polimorfisme pada *UGT1A1* dapat menghambat eliminasi obat seperti *irinotekan*, agen kemoterapi yang umum digunakan, sehingga meningkatkan risiko toksisitas berat seperti neutropenia pada pasien dengan metabolisme yang lambat.²⁰ Demikian pula, polimorfisme *SLCO1B1* memengaruhi metabolisme statin, di mana varian tertentu dikaitkan dengan peningkatan risiko miopati yang diinduksi oleh statin, yaitu efek samping serius dari obat penurun lipid ini.²⁸

Profil genetik juga memiliki nilai penting dalam memprediksi potensi interaksi antarobat, terutama pada kasus *polypharmacy* ketika beberapa obat diresepkan secara bersamaan. Pasien dengan kapasitas metabolik yang rendah akibat varian genetik berisiko lebih tinggi mengalami interaksi obat yang merugikan, sehingga semakin menegaskan pentingnya pengobatan yang dipersonalisasi untuk menjamin keberhasilan terapi dan keselamatan pasien.³

Seiring kemajuan teknologi NGS, pemanfaatan data genetik dalam praktik klinis diperkirakan akan semakin meluas. Inovasi ini menjanjikan pengobatan yang lebih presisi dan berbasis informasi genetik, yang dapat memaksimalkan efektivitas terapi sekaligus meminimalkan risiko reaksi obat yang

merugikan, serta membuka jalan menuju pendekatan kedokteran yang lebih terpersonalisasi dan terarah di berbagai bidang medis.

FARMAKOGENOMIK DALAM PRAKTIK KLINIS: TANTANGAN DAN PELUANG

Farmakogenomik, yaitu studi tentang variasi genetik dan pengaruhnya terhadap respons obat, merupakan bidang yang berkembang pesat dan menawarkan pendekatan transformatif dalam pengobatan yang dipersonalisasi.³² Farmakogenomik bertujuan untuk meningkatkan efektivitas pengobatan sekaligus meminimalkan reaksi obat yang merugikan.³³ Namun, meskipun memiliki potensi besar untuk merevolusi praktik klinis, integrasi farmakogenomik secara luas masih menghadapi berbagai tantangan signifikan. Meski demikian, peluang untuk pengembangan dan dampaknya dalam sistem pelayanan kesehatan tetap sangat besar.

Salah satu hambatan utama dalam integrasi farmakogenomik ke dalam praktik klinis adalah terbatasnya akses terhadap pengujian genetik.³⁴ Meskipun kemajuan teknologi *next-generation sequencing* dan genetika telah membuat pengujian menjadi lebih efisien dan terjangkau, ketersediaan tes ini belum merata. Di banyak wilayah dengan sumber daya terbatas, biaya pengujian genetik masih tergolong tinggi, sehingga membatasi akses bagi masyarakat luas.³ Selain itu, cakupan asuransi untuk pengujian genetik sangat bervariasi antar sistem layanan kesehatan, yang menjadi kendala tambahan bagi pasien yang sebenarnya dapat memperoleh manfaat dari terapi berbasis farmakogenomik.⁴ Tantangan logistik dalam mengintegrasikan data genetik ke dalam *electronic health records* (EHR) juga menghambat penerapan farmakogenomik secara rutin, mengingat banyak institusi layanan kesehatan yang belum memiliki infrastruktur untuk menyimpan dan menginterpretasi data genetik yang kompleks.³⁵

Tantangan lainnya adalah keterbatasan dalam pendidikan dan pelatihan tenaga kesehatan. Genomik dan farmakogenomik masih merupakan bidang yang relatif baru, dan banyak klinisi belum memiliki pelatihan yang memadai untuk menginterpretasi data genetik serta menerapkan prinsip-prinsip farmakogenomik dalam pelayanan pasien. Kesenjangan pengetahuan ini membatasi pemanfaatan optimal farmakogenomik dalam praktik klinis. Pengembangan sumber daya edukatif dan program pelatihan yang terarah bagi tenaga kesehatan sangat diperlukan agar data pengujian genetik dan farmakogenomik dapat dimanfaatkan secara efektif.⁷

Meski dihadapkan pada berbagai tantangan, farmakogenomik menawarkan peluang besar, khususnya dalam personalisasi terapi obat untuk berbagai kondisi, termasuk penyakit kardiovaskular, kanker, dan gangguan kesehatan mental.³⁶ Pengujian farmakogenetik terhadap varian CYP2C19,

misalnya, telah secara signifikan meningkatkan pemberian terapi antiplatelet seperti *clopidogrel*.^{37,38} Pasien dengan varian genetik yang menurunkan fungsi CYP2C19 berisiko mengalami metabolisme obat yang buruk yang dapat menyebabkan hasil terapi yang suboptimal seperti peningkatan risiko kardiovaskular.³⁸ Pengujian genetik memungkinkan klinisi mengidentifikasi pasien semacam ini dan menyesuaikan terapinya secara tepat, sehingga meningkatkan keamanan dan efektivitas pengobatan.⁹ Demikian pula, profil genetik terhadap varian CYP2D6 meningkatkan ketepatan dalam pemberian dosis obat antidepresan dan opioid, yang dapat mengurangi risiko efek samping serta memperbaiki hasil pengobatan.⁴⁰

Pengembangan pedoman klinis semakin memfasilitasi penerjemahan hasil riset farmakogenomik ke dalam praktik. CPIC telah menyusun pedoman yang memberikan rekomendasi praktis kepada klinisi mengenai pemilihan obat dan penyesuaian dosis berdasarkan profil genetik pasien.⁴¹ Pedoman ini penting untuk menjembatani kesenjangan antara data genetik dan aplikasi klinis, serta memberikan kerangka kerja praktis dalam integrasi farmakogenomik ke dalam praktik sehari-hari.³

Meskipun tantangan terkait biaya pengujian, keterbatasan infrastruktur, dan pendidikan klinisi masih ada, potensi besar farmakogenomik dalam mendorong kemajuan pengobatan yang dipersonalisasi tidak dapat disangkal. Seiring meningkatnya akses terhadap pengujian genetik dan kesiapan tenaga kesehatan dalam memanfaatkan data genetik, farmakogenomik berpotensi untuk secara signifikan meningkatkan keamanan dan efektivitas terapi obat, serta memberikan manfaat yang luas bagi pasien secara global.

KESIMPULAN

Seiring meningkatnya akses terhadap pengujian genetik dan kesiapan tenaga kesehatan dalam mengadopsi farmakogenomik, potensi untuk meningkatkan keamanan dan efektivitas terapi obat melalui pendekatan pengobatan yang dipersonalisasi akan semakin dapat diwujudkan. Integrasi farmakogenomik ke dalam praktik klinis rutin menawarkan pendekatan yang transformatif dalam layanan kesehatan, dengan potensi untuk memperbaiki hasil terapeutik secara global.

Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan.

Sumber Dana

Dana pribadi penulis.

Ucapan Terima Kasih

Kami menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh individu dan institusi yang telah berkontribusi terhadap keberhasilan pelaksanaan penelitian ini. Ucapan terima kasih khusus kami sampaikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Riau atas dukungan dan penyediaan sumber daya yang diperlukan selama proses penelitian berlangsung. Kami juga sangat berterima kasih kepada Departemen Farmasi dan Biokimia atas wawasan berharga dan kolaborasi yang telah diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sadee W, Wang D, Hartmann K, Toland AE. Pharmacogenomics: Driving Personalized Medicine. *Pharmacol Rev.* 2023;75(4): 789-814.
2. Qahwaji R, Ashankyty I, Sannan NS, Hazzazi MS, Basabrain AA, Mobashir M. Pharmacogenomics: A Genetic approach to drug development and therapy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024;17(7): 940.
3. Roden DM, Relling MV. Pharmacogenomics: Challenges and opportunities in implementing personalized medicine. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2020; 19(6): 369-380.
4. Manolio TA. Implementing genomic medicine in the clinic: The future is here. *Genetics in Medicine.* 2020; 22(1): 101-110.
5. Chen YM, Hsiao TH, Lin CH. Membuka kunci pengobatan presisi: aplikasi klinis integrasi rekam medis, genetika, dan imunologi melalui kecerdasan buatan. *J Biomed Sci.* 2025; 32,16.
6. Omran S, Leong SL, Dlebil A, Mohan D, Teoh SL. Effectiveness of pharmacogenomics educational interventions on healthcare professionals and health professions students: A systematic review. *Research in Social and Administrative Pharmacy.* 2023; 19(11): 1399-1411
7. Takahashi PY. A multi-site randomized pragmatic clinical trial of pharmacogenomic testing for major depressive disorder: Design and rationale of PRIME Care (PRecision Medicine In MEntal health Care). *Contemporary Clinical Trials.* 2020; 93, 106012.
8. Behr MP, Gammal RS, Matthews ML, Wang VC. Healthcare professionals' knowledge, confidence and perceptions of pharmacogenomics in primary care and pain management. *Pharmacogenomics.* 2023;24:371–379
9. Mega JL, Close SL, Wiviott SD. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *The New England Journal of Medicine.* 2022; 385(4): 354-362.
10. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2D6 and codeine therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2021; 109(2): 321-326.
11. Aboul-Soud MA, Yassin AS, Saleh MM. Pharmacogenomics: A guide to personalized treatment in precision medicine. *Journal of Personalized Medicine.* 2021; 11(3): 182.
12. Butler AM, Maddox TM. Clinical pharmacogenomics in cardiovascular medicine. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020; 76(17): 2067-2075.
13. Ingelman-Sundberg M, Mkrtchian S, Zhou Y, Lauschke VM. Integrating pharmacogenomics into precision medicine: Today and beyond. *Human Molecular Genetics.* 2020; 29(R1): R44-R60.
14. Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Klein TE, Leeder JS. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations. *Genetics in Medicine.* 2020; 22(9): 1401-1410.
15. Fabbri C, Zohar J, Serretti A. Pharmacogenomic mechanisms in antidepressants response: A narrative review. *Journal of Affective Disorders.* 2020; 276: 753-765.
16. Lu R, Ma J, Lin S. Advances in pharmacogenomics of drug transporters. *Frontiers in Pharmacology.* 2021; 12, 637263.
17. Ma JD, Lu YF. Pharmacogenomics in personalized medicine. *Annual Review of Pharmacology and*

- Toxicology. 2020; 60: 221-237.
18. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*. 2021; 217, 107687.
 19. Esteves F, Rueff J, Kranendonk M. The central role of cytochrome p450 in xenobiotic metabolism-a brief review on a fascinating enzyme family. *J Xenobiot*. 2021 Jun 22;11(3):94-114.
 20. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene modify the risk of severe toxicity in cancer patients treated with irinotecan. *Journal of Clinical Oncology*. 2021; 39(14): 2804-2812.
 21. Shubbar Q, Alchakee A, Issa KW, Adi AJ, Shorbagi AI and Saber-Ayad M (2024), From genes to drugs: CYP2C19 and pharmacogenetics in clinical practice. *Front. Pharmacol*. 15:1326776
 22. Gayatri A, Ascobat P, Setiabudy R, Implikasi klinis variasi jumlah copy gen CYP2D6. *Generics : Journal of Research in Pharmacy*. 2023;3(2): 74-82.
 23. Zhao W, Meng H. Effects of genetic polymorphism of drug-metabolizing enzymes on the plasma concentrations of antiepileptic drugs in Chinese population. *Bioengineered*. 2022;13(3): 7709-7745.
 24. Durairaj P, Liu ZL. Brain Cytochrome P450: Navigating neurological health and metabolic regulation. *Journal of Xenobiotics*. 2025; 15(2):44
 25. Della-Morte D, Palmirotta R, Rehni AK, Pastore D, Capuani B, Pacifici F, De Marchis ML, Dave KR, Bellia A, Fogliame G, Ferroni P, Donadel G, Cacciatore F, Abete P, Dong C, Pileggi A, Roselli M, Ricordi C, Sbraccia P, Guadagni F, Rundek T, Lauro D. Pharmacogenomics and pharmacogenetics of thiazolidinediones: role in diabetes and cardiovascular risk factors. *Pharmacogenomics*. 2014 15(16):2063-82.
 26. Johnson JA, Cavallari LH.. Warfarin pharmacogenetics: A decade of progress. *Blood*. 2020; 135(8): 509-517.
 27. Alchakee, A., Ahmed, M., Eldohaji, L., Alhaj, H., and Saber-Ayad. Pharmacogenomics in psychiatry practice: the value and the challenges. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23: 13485.
 28. Mangravite LM, Wilke RA. Pharmacogenetics of statin response. *Nature Reviews Cardiology*. 2020; 17(4): 198-206.
 29. Niemi, M. (2010). Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 87(1), 130-133.
 30. Holtzman NA, Watson MS. Promoting safe and effective genetic testing in the United States. *The Journal of American Medical Association*. 2021; 326(12): 1172-1184.
 31. Borrego-Ruiz A, Borrego JJ. Pharmacogenomic and pharmacomicrobiomic aspects of drugs of abuse. *Genes*. 2025; 16(4):403.
 32. Motsinger-Reif A. Pharmacogenomics. In: Huang X, Moore JH, Zhang Y, eds. *Integrative Bioinformatics for Biomedical Big Data: A No-Boundary Thinking Approach*. Cambridge University Press. 2023: 87-134.
 33. Rollinson V, Turner R, Pirmohamed M. Farmakogenomik untuk Pelayanan Kesehatan Primer: Tinjauan Umum. *Genes* . 2020; 11(11): 1337.
 34. Allen JD, Pittenger AL, Bishop JR. A scoping review of attitudes and experiences with pharmacogenomic testing among patients and the general public: implications for patient counseling. *J Pers Med*. 2022;12(3):425-49.
 35. Stratton TP, Olson AW. Personalizing personalized medicine: the confluence of pharmacogenomics, a Person's medication experience and ethics. *Pharmacy (Basel)*. 2023;11(3):101.
 36. Bishop JR, Schneiderhan ME, Butler T, Carpentier RM, Heins KR, Formea CM. Pharmacogenomics to support mental health medication therapy management: Clinical practice considerations and a conceptual framework to enhance patient care. *J Am Coll Clin Pharm*. 2024;7(2):160-170.
 37. Al-Rubaish AM, Al-Muhanna FA, Alshehri AM, Al-Mansori MA, Alali RA, Khalil RM, Bedside testing of CYP2C19 gene for treatment of patients with PCI with antiplatelet therapy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020; 20(1): 268.
 38. Beitelshes AL, Thomas CD, Empey PE, Stouffer GA, Angiolillo DJ, Franchi F. CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in diverse clinical settings. *J. Am. Heart Assoc*. 2022; 11 (4), e024159
 39. Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, Ibrahim B. Risk of major adverse cardiovascular events for concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients inheriting CYP2C19 loss-of-function alleles: meta-analysis. *Int. J. Clin. Pharm*. 2021; 43 (5), 1360–1369.

40. Bahar MA, LantingP, Bos JHJ, Sijmons RH, Hak E, Wilffert B. Impact of drug-gene-interaction, drug-drug-interaction, and drug-drug-gene interaction on (Es)citalopram therapy: the pharmlines initiative. J. Pers. Med. 2020;10 (4), 256
- Wake DT, Smith DM, Kazi S, Dunnenberger HM. Pharmacogenomic clinical decision support: a review, how-to guide, and future vision. Clin Pharmacol Ther. 2022;112(1): 44-57.