

TESIS

**UJI KLINIK BEE POLLEN DAN DAUN KELOR (*Moringa oleifera*)
SEBAGAI TERAPI SUPORTIF UNTUK PERBAIKAN FUNGSI HATI DAN
STATUS NUTRISI PASIEN TB PARU**

***A CLINICAL TRIAL ON THE USE OF BEE POLLEN AND KELOR
LEAVES (*Moringa Oleifera*) AS SUPPORTIVE THERAPY FOR
REPAIRING LIVER FUNCTION AND NUTRITION AMONG TB
PATIENTS***



OLEH :

MARISSA MATINAHORU

P062182012

**SEKOLAH PASCASARJANA
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

TESIS

**UJI KLINIK BEE POLLEN DAN DAUN KELOR (*Moringa oleifera*)
SEBAGAI TERAPI SUPORTIF UNTUK PERBAIKAN FUNGSI HATI DAN
STATUS NUTRISI PASIEN TB PARU**

***A CLINICAL TRIAL ON THE USE OF BEE POLLEN AND KELOR
LEAVES (*Moringa Oleifera*) AS SUPPORTIVE THERAPY FOR
REPAIRING LIVER FUNCTION AND NUTRITION AMONG TB
PATIENTS***

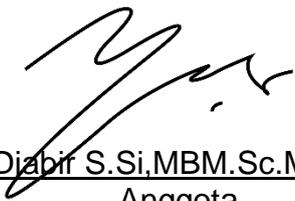
disusun dan diajukan oleh :

Marissa Matinahoru

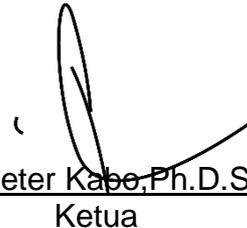
P062182012

Menyetujui

Komisi Penasihat



Yulia Y. Djafir S.Si,MBM.Sc.M.Si,PhD.Apt
Anggota

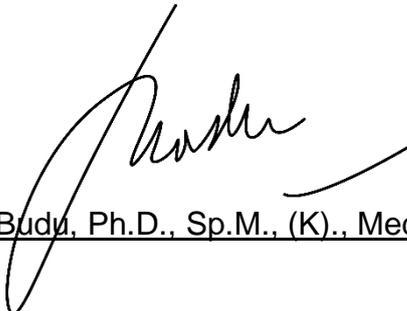


Prof.dr.Peter Kabe,Ph.D.Sp.FK
Ketua

Mengetahui,

Plt.Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik

Universitas Hasanuddin



Prof.dr. Budu, Ph.D., Sp.M., (K)., Med.Ed

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

UJI KLINIK BEE POLLEN DAN DAUN KELOR (*Moringa Oleifera*)
SEBAGAI TERAPI SUPORTIF UNTUK PERBAIKAN FUNGSI HATI
DAN STATUS NUTRISI PASIEN TB PARU

Disusun dan diajukan oleh

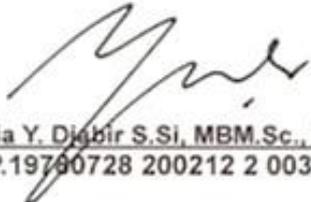
MARISSA MATINAHORU
P062182012

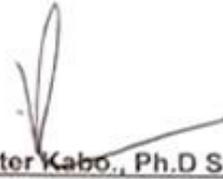
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Ilmu Biomeik Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin Pada tanggal 27 Desember 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Pendamping

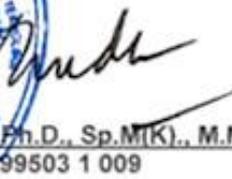
Pembimbing Utama

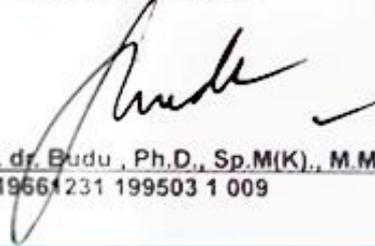

Yulia Y. Dighir S.Si, MBM.Sc., M.Si., PhD., Apt
NIP.19790728 200212 2 003


Prof. dr. Peter Kabo., Ph.D Sp.FK
NIP. 19500329 197612 1 001

Ketua Program Studi
Ilmu Biomedik

Dekan Sekolah pascasarjana
Universitas Hasanuddin


Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009


Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN PENULISAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Marissa Matinahoru
NIM : P062182012
Program Studi : Ilmu Biomedik Farmakologi
Sekolah Pascasarjana Unhas

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan saya.

Makassar, 27 Desember 2022

Yang Menyatakan,



Marissa Matinahoru

ABSTRAK

MARISSA MATINAHORU. *Uji Klinik Bee Pollen dan Daun Kelor (Moringa Oleifera) sebagai Terapi Suportif untuk Perbaikan Fungsi Hati dan Status Nutrisi Pasien TB Paru* (dibimbing oleh **Peter Kabo** dan **Yulia Yusrini Djabir**).

Pasien tuberkulosis (TB) seringkali menderita gangguan fungsi hati akibat mengkonsumsi regimen obat antituberkulosis (OAT) disertai dengan penurunan bobot badan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektifitas *bee pollen* dan daun kelor (*Moringa oleifera*) sebagai terapi suportif untuk perbaikan fungsi hati dan status nutrisi pasien tuberkulosis (TB) paru. Penelitian dilakukan dengan desain *double-blind randomized control trial*, dimana baik penderita TB maupun pemberi obat tidak mengetahui perlakuan yang diberikan. Penderita TB yang mendapatkan pengobatan TB standar merupakan pasien rawat jalan dari Puskesmas di Kota Ambon (Puskesmas Rijali, Puskesmas Air Besar, Puskesmas Waihaong, Puskesmas Air Salobar, Puskesmas Tawiri, Puskesmas Kilang, Puskesmas Nania) dengan kriteria inklusi Penderita TB yang bersedia mengikuti penelitian dari awal hingga selesai, usia ≥ 18 tahun, sementara menjalani pengobatan terapi OAT pertama kali (minimal 2 minggu pemakaian). Uji dilakukan terhadap 72 orang subyek pasien TB paru yang akan dibagi ke dalam 3 kelompok yaitu 32 subyek pada kelompok dengan pemberian *bee pollen* kapsul 3 gram, 18 subyek pada kelompok dengan pemberian ekstrak daun kelor kapsul 1,8g dan 20 subyek pada kelompok kontrol dengan pemberian plasebo. Ketiga kelompok dievaluasi dalam 30 hari kemudian dilakukan pengambilan darah di laboratorium untuk mengukur kadar serum glutamat oksaloasetat transferase (SGOT), serum glutamat piruvat transferase (SGPT), haemoglobin, eritrosit, leukosit, trombosit dan indeks massa tubuh (IMT) sebelum dan sesudah pemberian terapi suportif. Hasil penelitian menunjukkan terjadi penurunan kadar SGOT dan SGPT, peningkatan konsentrasi Haemoglobin, penurunan jumlah eritrosit dan leukosit, serta peningkatan jumlah trombosit dan IMT yang signifikan (nilai $p < 0.001$, pair T test) sesudah pemberian suplemen baik *bee pollen* maupun ekstrak daun kelor. Namun, hasil ini tidak berbeda signifikan (nilai $p > 0,005$, uji *anova*) dengan kelompok kontrol yang diberikan plasebo. Salah satu yang menjadi faktor perancu karena semua penderita TB sebelumnya juga mendapatkan multivitamin sehingga perbedaannya menjadi tidak signifikan setelah perlakuan 30 hari. Disimpulkan bahwa pemberian *bee pollen* dan ekstrak daun kelor dapat memperbaiki kondisi fungsi hati, hematologi dan IMT penderita TB yang menerima OAT, tetapi hasilnya tidak berbeda signifikan dengan penderita yang tidak diberikan terapi suplemen.

Kata kunci: *bee pollen, moringa oleifera, tb paru, fungsi hati, status nutrisi*



ABSTRACT

MARISSA MATINAHORU. *A Clinical Trial on the Use of Bee Pollen and Kelor Leaves (Moringa Oleifera) as Supportive Therapy for Repairing Liver Function And Nutrition Among TB Patients.* (Author by **Peter Kabo** and **Yulia Yusrini Djabir**)

Tuberculosis (TB) patients often suffer from impaired liver function as a result of taking anti-tuberculosis drug (OAT) regimens accompanied by weight loss. This study aims to evaluate the effectiveness of *bee pollen* and moringa leaves (*Moringa oleifera*) as a supportive therapy to improve liver function and nutritional status of pulmonary tuberculosis (TB) patients. The study was conducted as a double-blind randomized control trial design, in which neither the TB patient nor the drug provider knew the treatment given. Subjects were TB diagnosed outpatient receiving standard TB treatment from all health centers in Ambon City (Puskesmas Rijali, Puskesmas Air Besar, Puskesmas Waihaong, Puskesmas Air Salobar, Puskesmas Tawiri, Puskesmas Kilang, Puskesmas Nania) with inclusion criteria TB patients who were willing to take part in the study from start to finish, age ≥ 18 years, while undergoing OAT therapy for the first time (at least 2 weeks of use). A total of 72 subjects with pulmonary tuberculosis were divided into 3 groups, namely 32 subjects in the group given 3 grams of bee pollen capsules, 18 subjects in the group given 1.8 grams of Moringa leaf extract capsule and 20 subjects in the control group given placebo for 30 days. The three groups were evaluated within 30 days and then blood samples were taken in the laboratory to measure serum levels of glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT), serum glutamate pyruvate transaminase (SGPT), hemoglobin, erythrocytes, leukocytes, platelets and body mass index (BMI) before and after administration of therapy supportive. The results showed that there was a decrease in SGOT and SGPT levels, an increase in hemoglobin concentration, a decrease in the number of erythrocytes and leukocytes, and a significant increase in the number of platelets and BMI ($p = 0,001$, paired t test) after supplementation with both bee pollen and moringa leaf extract. However, these results were not significantly different ($p > 0,005$, annova test) from the control group that was given a placebo. One of the confounding factors was because all TB patients previously also received multivitamins so that the difference was not significant after 30 days of supplement treatment. In conclusion, bee pollen and moringa leaves are clinically effective in improving liver function and nutritional status in TB patients who received anti-TB drugs, but the results were not significantly difference from TB patients who were not given supplement therapy.

Keywords : *bee pollen, moringa oleifera, tuberculosis, liver function, nutritional status*



PRAKATA

Hanya karena anugerah kasih karunia Tuhan Yang Maha Esa selalu dan senantiasa melimpahkan nafas kehidupan bagi penulis agar bisa bermanfaat seluas luasnya bagi kehidupan sesama, sehingga bisa menuntaskan Tesis dengan judul UJI KLINIK BEE POLLEN DAN DAUN KELOR (*Moringa oleifera*) SEBAGAI TERAPI SUPORTIF UNTUK PERBAIKAN FUNGSI HATI DAN STATUS NUTRISI PASIEN TB PARU.

Tesis ini ditulis sebagai tugas akhir peneliti mencakup persyaratan menuntaskan Studi Program Strata Dua Jurusan Biomedik Konsentrasi Farmakologi dan mendapatkan gelar sebagai Magister Biomedik di Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin.

Tesis ini saya persembahkan untuk kedua orang tua terkasih yang telah menghadirkan saya di dunia ini Dada Prof.Dr.Ir. Johan Markus Matinahoru dan Mama Ir.Ivone Cicil Sopacua atas segala doa dan dukungan materi/non materi dari awal sampai menyelesaikan tesis ini. Untuk dua malaikat yang jauh di Wina Austria yang Tuhan utus untuk menemani masa-masa sulitku sejak 1996, mama Gerlinde dan Rolf Mistlberger. Untuk Suamiku, Imam, Raja dan Nabi Donny Amanso Siahaya, semua doa upaya jerih lelah, pengorbanan jatuh bangun yang tak tergantikan oleh apapun, tetap jadi support systemku. Untuk Keempat anak-anakku, mutiara titipan Tuhan tersayang yang paling banyak berkorban Gerlinde, Grimaldy, Grimaldo, dan Gerland, mama sayang dan akan selalu

berjuang untuk kalian. Untuk kedua orang tua terkasih Bapak Jonias Siahaya dan Mama Maria Ritiauw atas iringan doa dan dukungannya. Untuk semua Keluarga Besar Matinahoru – Sopacua (t.grace, t.edes, t.oya, om ateng, didi, venda, juan, chelsea, jojo, daniel, ela, bonso Yus, ma Bense, kk nyong, gabi, enjel, eges, alfa, junior, ocha, deey, elle, kk vani ritiauw alfons) atas semua doa dan dukungannya. Untuk tim Brownies Ambon (bagas, oncho, ka kia, ma santi, ira) danke untuk semuanya. Untuk semua guru-guru dan teman-teman seperjuangan mulai dari SD, SMP, SMA sampai Universitas terima kasih sedalam-dalamnya. Untuk atasan dan rekan-rekan sekerja di Kampus FK Unpatti Ambon, KK Uni Tuhan Yesus berkati kaka selalu. Untuk teman-teman seperjuangan selama kuliah di pascasarjana, Nuril dan Kak Ancha. Untuk kak Ayu sekretaris Dekan Sekolah Pascasarjana, dukungan doa dan bukunya luar biasa memotivasi di saat-saat down. Untuk seluruh pihak yang sudah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi tante An Sahupala, Kk dokter Gebi Seipala Sp.PK, kk Eki, Om Andre, Om Icat Sahertian, bunda Yam, kk Nel, Welly, Ka dr.Feby Ubro Sp.KJ, om Sayas Haurissa dan yang belum sempat penulis sebutkan satu per satu, terimakasih banyak untuk dukungannya. Untuk Pastor Imanuel Tanasale Gereja Masehi Advent Hari Ketujuh, ade Ester dan kk Sim untuk doa dan dukungannya. Untuk Ma Gembala Gekari Air Hidup Ambon Pastor Leny Subaeda, terima kasih untuk semua doa dan bimbingannya. Untuk keluarga Kak Mariska dan Kak Iki di Makasar dengan CG Victory Gereja Mawar Sharon Makassar terima kasih untuk doa dan

pelayanannya. Untuk Resyah, kk Mia dan ko Rofi untuk bantuan kendaraan selama penulis ada di Makassar. Tuhan Yesus berkatilah kalian semua.

Dalam susunan Tesis ini, penulis juga memperoleh bantuan dan bimbingan dari banyak pihak. Maka pada peluang ini penulis mengucapkan banyak terimakasih dan penghargaan yang setinggi tingginya kepada :

1. Bapak Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin beserta para Wakil Rektor.
2. Bapak Prof.dr. Budu, Ph.D., Sp.M., (K)., Med.Ed selaku Dekan Sekolah Pascasarjana UNHAS sekaligus menjabat Plt Ketua Prodi Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana UNHAS, beserta para Wakil Dekan yang terhormat.
3. Bapak Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D. Sp.FK.,Sp.JP., selaku Pembimbing 1 dan Ibu Yulia Yusrini Djabir S.Si, MBM.Sc., M.Si., PhD., Apt., selaku Pembimbing II atas segala masukan, bantuan, serta perhatian selama pendidikan dan penulisan Tesis ini.
4. Bapak Prof. Dr. M. Natsir Djide, M.Si, Apt selaku penguji 1, Ibu Prof.Dr. Sartini, M.Si., Apt selaku penguji II ,dan Bapak dr.M.Aryadi Arsyad, M.Biomed., Ph.D., selaku penguji III. Atas perkenaan penguji penulis baik saat Proposal, Hasil Penelitian Hingga Ujian Akhir Tesis.
5. Bapak Prof.Dr.Ir.Mursalim atas segala arahan yang diberikan.

6. Semua dosen serta para civitas akademika Sekolah Pascasarjana UNHAS (Ibu Irafani, Ibu Ida, Pa Andri, Ibu Irma, Pa Arman, Pa Amran) dan yang tidak bisa saya sebutkan namanya satu persatu.
7. Bapak Abdullah Asis Sangkala S.Hut, wakil ketua II DPRD Propinsi Maluku.
8. Pemerintah Propinsi Maluku
9. Pemerintah Kota Ambon
10. Ibu dr.Yusda Tuharea Dinas Kesehatan Kota Ambon atas bantuan dan kerjasamanya yang tak terhingga.
11. Kepala Puskesmas Rijali, Puskesmas Air Besar, Puskesmas Waihaong, Puskesmas Air Salobar, Puskesmas Tawiri, Puskesmas Kilang, Puskesmas Nania beserta staf atas bantuan dan kerjasamanya yang tak terhingga.

“Tak ada gading yang tak retak”, semua kekurangan adalah milik penulis, dan kesempurnaan hanya milik Tuhan Yang Maha Besar. Semua ilmu hanyalah pemberian cuma-cuma Tuhan Yang Maha Kuasa, susah payah penulis bukanlah yang menjadikannya bermanfaat.

Makassar, Desember 2022

Marissa Matinahoru

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGAJUAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN TESIS.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN PENULISAN.....	iv
ABSTRAK	v
PRAKATA	vii
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
 BAB I PENDAHULUAN	
A. LATAR BELAKANG	1
B. RUMUSAN MASALAH	8
C. TUJUAN PENELITIAN	8
D. MANFAAT PENELITIAN	9
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. PENGERTIAN TUBERCULOSIS PARU	11
B. ETIOLOGI TB PARU	11
C. PATOFISIOLOGI TB PARU	11

D. PENGOBATAN TB PARU	12
E. HEPATOKSISITAS TB PARU	15
F. METABOLISME OBAT	19
G. ISONIAZID	26
H. RIFAMPISIN	27
I. PYRAZINAMID	29
J. ETHAMBUTOL	30
K. STREPTOMISIN	31
L. STATUS GIZI PASIEN TB PARU	31
M. BEE POLLEN	39
N. DAUN KELOR (<i>Moringa oleifera</i>)	54
O. NUTRISI DAN TB	61
P. KERANGKA TEORI	67
Q. KERANGKA KONSEP	68
R. HIPOTESIS PENELITIAN	68
S. DEFINISI OPERASIONAL	68
BAB III METODE PENELITIAN	
A. RANCANGAN PENELITIAN	70
B. LOKASI DAN WAKTU PENELITIAN	70
C. POPULASI PENELITIAN	70
D. SAMPEL PENELITIAN	71
E. VARIABEL PENELITIAN	72
F. INSTRUMEN PENELITIAN	73

G. ALUR PENELITIAN	74
H. PENGOLAHAN DAN ANALISA DATA	74
I. ETIKA PENELITIAN	74
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. HASIL PENELITIAN.....	77
B. PEMBAHASAN	90
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
A. KESIMPULAN... ..	106
B. SARAN.....	107
DAFTAR PUSTAKA.....	108
LAMPIRAN.....	128

DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Panduan OAT-KDT.....	14
2.2 Derajat Hepatotoksisitas WHO.....	15
2.3 Kandungan Mineral Bee Pollen.....	41
2.4 Kandungan Gizi Daun Kelor.....	55
2.5 Bahan Makanan Yang Dianjurkan dan Tidak.....	63
4.1 Karakteristik Subyek Berdasarkan Jenis Kelamin.....	77
4.2 Karakteristik Subyek Berdasarkan Usia	78
4.3 Fungsi Hati SGOT.....	79
4.4 Fungsi Hati SGPT.....	81
4.5 Status Nutrisi Haemoglobin.....	83
4.6 Status Nutrisi Profil Darah Jumlah Eritrosit.....	84
4.7 Status Nutrisi Profil Darah Jumlah Leukosit.....	86
4.8 Status Nutrisi Profil Darah Jumlah Trombosit.....	87
4.9 Status Nutrisi Indeks Massa Tubuh.....	87

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Model Drug Induced Liver Injury.....	21
2.2 Mekanisme Apoptosis dan Nekrosis Sel.....	25
2.3 Bee Pollen dan Madu di dalam sarang.....	40
2.4 Produksi Bee Pollen.....	41
2.5 Kerangka Teori.....	67
2.6 Kerangka Konsep.....	68
4.1 Histogram Fungsi Hati SGOT.....	80
4.2 Histogram Fungsi Hati SGPT.....	81
4.3 Histogram Status Nutrisi Haemoglobin.....	83
4.4 Histogram Status Nutrisi Profil Darah Jumlah Eritrosit.....	85
4.5 Histogram Status Nutrisi Profil Darah Jumlah Leukosit.....	86
4.6 Histogram Status Nutrisi Profil Darah Jumlah Trombosit.....	88
4.7 Histogram Status Nutrisi Indeks Massa Tubuh.....	89

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1. Lembar Penjelasan Responden.....	
Lampiran 2. Formulir Persetujuan.....	
Lampiran 3. Susunan Tim Peneliti.....	
Lampiran 4. Biodata Peneliti Utama.....	
Lampiran 5. Gambar Bee Pollen, Kelor, Plasebo.....	
Lampiran 6. Rekomendasi Persetujuan Etik.....	
Lampiran 7. Data Sampel.....	
Lampiran 8. Data SPSS.....	

BAB 1

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Satu abad yang lalu tepatnya tanggal 2 Maret 1882, Robert Koch mendapatkan bakteri penyebab TBC lalu membuka jalan menuju diagnosis dan pemulihan penyakit ini. Tuberkulosis(TB) yaitu penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, menular dari penderita TBC bersama udara. Kuman TBC ini umumnya menyerang organ paru bisa juga di luar paru. Hampir seperempat penduduk dunia terkena kuman ini, sekitar 89% orang dewasa, dan 11% anak-anak. TBC masih menjadi penyebab kematian paling tinggi sesudah HIV/AIDS dan termasuk 20 penyebab utama kematian di dunia. Indonesia berada pada tingkat ke-3 penderita TBC paling tinggi di dunia sesudah India dan China. Secara global, ditafsir 9,9 juta orang terkena TBC pada tahun 2020. (WHO Global Tuberculosis Report, 2021).

Total kematian akibat TB global pada tahun 2020 adalah 1,3 juta, hal ini terjadi kenaikan jika dibanding tahun 2019 yakni sejumlah 1,2 juta. Pada tahun 2018, ada 11,1 juta kasus. Penyakit TB di Indonesia menduduki tingkat ketiga dengan jumlah kasus 842 ribu dan jumlah kematian 93 ribu per tahun atau sama dengan 11 kematian per jam. Visi yang di bangun mengenai penyakit ini yakni dunia bebas dari tbc, nol kematian akibat

penyakit dan penderitaan yang disebabkan oleh TBC. (Infodatin Tuberkulosis 2021)

Treatment Coverage (TC) yakni total kasus TBC yang diobati dan dilaporkan pada tahun tertentu dibagi perkiraan total kasus TBC pada tahun yang setara dan dinyatakan dalam presentase dan mencerminkan berapa banyak kasus tbc yang bisa dijangkau oleh program. Target Renstra >85%, saat ini angka TC Indonesia rata-rata masih di angka 47,1%, sedangkan Maluku berada di posisi ke 11 dengan angka TC 43,6%.

WHO menentukan tiga indikator TBC serta sasaran yang didapati oleh negara dunia, yakni pertama mengecilkan total kematian TBC 95% pada tahun 2035 dibandingkan kematian pada tahun 2015. Kedua menurunkan insiden TBC sejumlah 90% pada tahun 2035 dibandingkan tahun 2015. Ketiga tidak ada keluarga TBC yang terkena biaya pengobatan TBC pada tahun 2035. (Infodatin Tuberkulosis 2018)

Permenkes Nomor 67 Tahun 2016 terkait pencegahan TBC menetapkan sasaran program Pencegahan TBC nasional yakni eliminasi pada tahun 2035 dan Indonesia Bebas TBC Tahun 2050.

Di Indonesia, tahun 2017 angka kesuksesan pengobatan TB 87,8%, kemudian terjadi penurunan menjadi 85% di tahun 2018, sampai pada tahun 2021 terakhir tingkat keberhasilan pengobatan di Indonesia yaitu 82%. Berdasarkan data (SITB) Kementerian Kesehatan RI per Juli 2020 menyebutkan adanya penyusutan presentase pelaporan kasus TBC di

waktu Covid-19 periode Januari–Juni 2020 pada sarana pelayanan kesehatan. Menurunnya pelaporan kasus TBC antara lain disebabkan oleh kelalaian sistem pelayanan TBC akibat kesibukan tenaga medis yang fokus pada layanan Covid-19. Fasilitas yang tersedia juga semakin terbatas sebab penyedia pelayanan kesehatan mengalihkan sarana yang semestinya dipakai pasien TBC ke pasien Covid-19. Ditambah dengan kebijakan pembatasan dari segala aspek membuat kader TBC akhirnya kesulitan menjalankan perannya dan akhirnya memutuskan untuk berhenti menjalankan investigasi kontak dan 47% kader telah berhenti menjalankan sosialisasi di masyarakat (berdasarkan survei cepat Kemenkes dengan STOP TBC *Partnership* Indonesia tahun 2020).

Penurunan persentase pelaporan TBC di waktu Covid-19 dikhawatirkan akan berimbas pada lonjakan total pasien TBC di dunia, termasuk Indonesia. Diperkirakan kasus TBC baru secara global akan meningkat hingga 6,3 juta pada tahun 2020-2025, dengan 1,4 juta kasus kematian TBC. (Kemenkes 2018)

Cara pencegahan TBC pun dapat di laksanakan dengan (PHBS), yakni : 1) makan makanan yang penuh gizi menaikkan daya tahan tubuh; 2) memberi jalan supaya memperoleh banyak sinar matahari serta udara yang baik; 3) menjemur alas tidur supaya tidak lembab; 4) memperoleh vaksin BCG untuk anak usia di bawah 5 tahun guna menjauhi TBC akut ; 5) olahraga teratur dan; 6) tidak merokok. (Kemenkes 2019)

Pemulihan TB diberikan paket OAT-KDT secara umum yakni rifampisin, isoniazid, etambutol, serta pyrazinamid. Keunggulan OAT-KDT yakni mempermudah pemberian obat serta menjamin pengobatan hingga tuntas. Dampak sampingnya OAT-KDT yang umum yakni gangguan pencernaan, penglihatan, serta fungsi hati dan fungsi ginjal. (Aminah, 2013)

Taraf mortalitas TB yang tinggi tidak jauh dari pengaruh terapi yang diberikan. OAT mempunyai efek hepatotoksis yang meracuni dan merusak sel hati. Hepatotoksisitas dari konsumsi OAT itu bisa diamati dari kadar enzim transaminase dalam hasil *Serum* (SGOT) dan (SGPT). (Kemenkes, 2018)

Hepatotoksik OAT biasanya terjadi pada 2 bulan pertama masa pengobatan. Insidensi (ATDH) sepanjang pengobatan tbc dengan obat-obat standar dilaporkan antara 2-28%. Studi ATDH sudah dilaksanakan di Eropa, Asia dan Amerika, dan insidensi tidak sama di antara belahan dunia. Dan Asia di laporkan mempunyai angka ATDH paling tinggi (Tostmann *et.al.*, 2007).

Penelitian tentang gambaran kadar enzim transaminase pasien TB yang memperoleh terapi obat anti TB di unit pengobatan penyakit Paru Kalimantan Barat didapati dari 21 orang sampel, sejumlah 9 orang (43%) pasien TB membuktikan kenaikan kadar enzim transaminase sesudah memperoleh terapi OAT, dan 12 orang (57%) pasien TB mempunyai kadar enzim transaminase yang normal sesudah memperoleh terapi OAT.

Malnutrisi yakni penyakit penyerta yang sangat banyak pada pasien TB yakni 8 orang. (Lestari,RH, Uwan.WB.,Raharjo.,2018)

Studi karakteristik pasien TB di Puskesmas Seberang Ulu 1 Palembang menemukan 55% pasien di studi ini terjadi gizi kurang dan 47.5% anemia. Pengidap TB akan terjadi penyusutan nafsu makan dan kehilangan berat badan. (Novita E, Ismah Z, 2017) Menurut penelitian Lackey (2015) responden yang kurang gizi mempunyai risiko TB 2.08 kali. Hal ini di karenakan perubahan metabolisme pada pasien TB. (Lackey dkk, 2015; Nasution, 2015)

Wasting pada pasien TB paru di akibatkan sejumlah unsur seperti menyusutnya nafsu makan, malabsorpsi nutrisi dan berubahnya metabolisme yang bersangkutan terhadap respon imun serta inflamasi. Wasting bisa menyusutkan fungsi fisik pengidap TB paru aktif. Penyusutan massa otot serta berat badan bersangkutan, merendahnya kegiatan fisik dan lelah, tidak hanya pada TB namun juga di penyakit lain. Pemulihan fungsi fisik bisa mempercepat waktu pengobatan, sebab pasien banyak demam atau malaise sepanjang periode pengobatan standar. Nutrisi tambahan nyatanya bisa mempersingkat pengobatan dan memulihkan fungsi fisik lebih cepat pada tahap awal pemulihan TB. (Setiawan, 2014)

Suatu artikel tinjauan sistematik paling baru dari Cochrane membuktikan bila suplementasi makronutrien pada pengidap TB aktif bisa memperoleh kenaikan berat badan dan fungsi fisik.

Orang Mesir Kuno menyebut Pollen sebagai “a life-giving dust”. Pollen dan kandungan nutrisinya hingga kini masih penuh misteri dan sering disebut sebagai satu satunya makanan terlengkap dan sempurna. Bee pollen adalah pollen yang dikumpulkan lebah untuk jadi makanannya. Bee pollen memiliki komposisi nutrisi kimiawi yang sangat tinggi kompleksitasnya, variasi konstituennya tergantung dari keadaan asal geografis dan botani juga situasi iklim daerah. (Bogdanov,2017)

Produk lebah ini memiliki segudang manfaat untuk kesehatan manusia, termasuk di dalamnya efek proteksi sebagai antidepresi dan ansiolitik, meningkatkan daya ingat, efek antiepilepsi, menghambat proses osteoporosis, antimikroba, antijamur, antioksidan, antiinflamasi, dan hepatoprotektor. Bee Pollen dapat menjadi pengobatan alternatif untuk mengatasi penyakit. Efisiensinya sebagai anti inflamasi yaitu kemampuannya menghambat enzim hialuronidase dan meningkatkan daya tahan tubuh pada penyakit infeksi tanpa menimbulkan efek samping dan telah dibuktikan dalam studi penelitian.(Bogdanov, 2017).

Peneliti tertarik untuk meneliti Bee Pollen hasil karya peneliti Tim Farmakologi Unhas yang berasal dari Sulawesi Selatan dan belum pernah diuji secara klinis untuk manusia mengingat begitu lengkap kandungan nutrisinya dan harga yang terjangkau dari produk tersebut sehingga kemudian bisa digunakan sebagai terapi suportif penyakit infeksi khususnya TB Paru.

Berdasarkan hasil studi daun kelor mengandung Vitamin A, C, Vit B, kalsium, kalium , besi dan protein dalam jumlah yang sangat tinggi, mudah di cerna dan di asimilasi. Daun ini yakni daun yang asalnya dari pohon kelor yang mencakup zat gizi makro serta mikro serta bahan aktif yang memuat antioksidan. Mencakup nutrisi krusial seperti zat besi (fe) 28,2 mg, β -karoten, protein, vitamin A, C, D, E, K dan B. Kelor di pakai guna bahan utama dalam pembentukan ratusan jenis obat, baik pencegahan atau pengobatan. (Yuliatin, dkk, 2016)

Penelitian terhadap ekstrak daun kelor menjaga kerusakan hepar yang disebabkan oleh isoniazid telah diuji pada model hewan percobaan oleh Listiana Dharmawati Suryaningrum tahun 2012. Hasilnya menunjukkan bila ekstrak *Moringa oleifera*. bisa mengantisipasi kerusakan histopatologi hepar tikus yang disebabkan oleh isoniazid.

Ketersediaan daun kelor hampir di seluruh wilayah Indonesia serta kandungan nutrisi dan antioksidan yang tinggi, sehingga peneliti ingin mengkaji langsung efek daun kelor pada perbaikan kerusakan hepar yang disebabkan OAT dan terhadap perbaikan status nutrisi pasien TB Paru.

B. RUMUSAN MASALAH

Berlandaskan latar belakang di atas dibutuhkan terapi suportif yang bernutrisi tinggi untuk mencegah efek samping pengobatan TBC dan memperbaiki kerusakan organ dan pemulihan fisik penderita TB Paru guna meningkatkan angka kesembuhan dan mencegah penularan. Dalam hal ini peneliti mencoba untuk :

1. Menguji secara klinis bagaimana efektifitas bee pollen sebagai terapi suportif untuk perbaikan fungsi hati pasien tb paru?
2. Menguji secara klinis bagaimana efektifitas bee pollen sebagai terapi suportif untuk perbaikan status nutrisi pasien tb paru?
3. Menguji secara klinis bagaimana efektifitas daun kelor sebagai terapi suportif untuk perbaikan fungsi hati pasien tb paru?
4. Menguji secara klinis bagaimana efektifitas daun kelor sebagai terapi suportif untuk perbaikan status nutrisi pasien tb paru?

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hasil uji klinik efektifitas bee pollen dan daun kelor sebagai terapi suportif untuk perbaikan fungsi hati dan status nutrisi pasien tb paru.

2. Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui hasil uji klinis efektifitas bee pollen sebagai terapi suportif untuk perbaikan fungsi hati pasien tb paru.
2. Untuk mengetahui hasil uji klinis efektifitas bee pollen sebagai terapi suportif untuk perbaikan status nutrisi pasien tb paru.
3. Untuk mengetahui hasil uji klinis efektifitas daun kelor sebagai terapi suportif untuk perbaikan fungsi hati pasien tb paru.
4. Untuk mengetahui hasil uji klinis efektifitas daun kelor sebagai terapi suportif untuk perbaikan status nutrisi pasien tb paru.

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Manfaat Teoritis

Peneliti bisa mengetahui hasil uji klinik efektifitas bee pollen dan daun kelor guna terapi suportif untuk perbaikan fungsi hati dan status nutrisi pasien tb paru.

2. Manfaat Praktis

- a. Memberi informasi ke masyarakat terkait terapi penunjang yang dapat digunakan selama pengobatan TB Paru untuk mencegah efek samping maupun memperbaiki atau mempertahankan fungsi hati dan status nutrisi.
- b. Mengedukasi masyarakat tentang fungsi bee pollen dan daun kelor sebagai dasar nutrisi alami yang lengkap.

- c. Menjadi bahan acuan bagi penatalaksanaan pengobatan suportif tenaga kesehatan pada penderita TB Paru yang memiliki gangguan hati dan status nutrisi kurang maupun untuk mencegah efek samping pengobatan TBC.
- d. Menjadi bahan acuan bagi penelitian selanjutnya sehingga apakah bisa diuji pemberian terapi nutrisi tanpa pengobatan bisa mengeliminasi bakteri TB.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Pengertian Tuberkulosis Paru

Tuberkulosis (TB) Paru yakni sebuah penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, yang bisa mengenai banyak organ, khususnya paru-paru. Penyakit ini bila tidak di obati hingga selesai bisa memunculkan komplikasi bahaya sampai kematian (Kemenkes RI, 2016).

B. Etiologi TB Paru

Bakteri TB ini bentuknya batang, tahan asam (basil tahan asam-BTA), intraseluler, dan aerob. Basil ini ukurannya 0,2-0,5 μm x 2-4 μm , tidak berspora, non motil, serta fakultatif. (Jahja, 2018)

Bakteri TB mati di suhu 100⁰C 5-10 menit atau 60⁰C 30 menit, dengan alkohol 70-95% 15-30 detik. Bakteri ini tahan 1-2 jam di udara khususnya di lokasi yang lembab dan gelap, tetapi tidak tahan pada sinar atau aliran udara (Widoyono, 2011).

C. Patofisiologi TB Paru

Infeksi primer timbul ketika seorang terkena pertama kali kuman TB. Droplet yang dihirup sangatlah kecil ukurannya, maka bisa melalui sistem *mukosiler bronkus* dan terus berlangsung hingga di *alveolus* dan menetap.

Infeksi dimulai ketika kuman TB bisa berkembang biak secara membelah diri di paru, yang mengakibatkan radang di paru. Aliran getah bening akan membawa kuman TB ke kelenjar ini di *hilus* paru, ini di sebut kompleks primer. Biasanya reaksi daya tahan tubuh bisa mematikan pertumbuhan kuman TB, meskipun sejumlah kuman akan tinggal sebagai kuman persisten. Terkadang daya tahan tubuh tidak bisa mematikan pertumbuhan kuman, sehingga beberapa bulan menjadi sakit TB (Depkes, 2011).

D. Pengobatan TB Paru

Komponen esensial dari strategy (DOTS) yang disahkan oleh WHO yakni isoniazid (INH), rifampisin dan pirazinamid, ketiga nya di ketahui mempunyai peluang hepatotoksik. Prevalensi DILI pada TB ditafsir naik, insiden ini dilaporkan cenderung menyusut di negara maju yakni 3 – 4% dibanding negara berkembang yakni 8 – 39% terhadap regimen yang setara. Para pengkaji memperkirakan di antara obat-obat anti-TB hepatotoksik, pirazinamid diperkirakan sangat berbahaya khususnya pada pasien pengidap penyakit hati kronik. Angka DILI yang cenderung tinggi di negara berkembang mungkin penyebabnya karena beda ras serta status nutrisi sehingga cenderung mudah terkena efek hepatotoksik obat-obat ini.

Masa pemulihan TB Paru tidak sama pada setiap pengidap, hal ini tergantung pada keadaan kesehatan pengidap TB serta jenjang keparahan TB yang diderita. Keadaan pasien TB umumnya akan mulai membaik serta TB tidak menular sesudah memakan obat TBC 2 minggu. Namun guna

meyakinkan pemulihan total, pasien TB wajib memakai obat TB atau antibiotik yang diberikan dokter 6-9 bulan (Quamila, 2018).

Ada 5 jenis antibiotik yang bisa dipakai bagi pengidap TB. Infeksi TB pulmoner aktif sering mencakup 1 miliar atau lebih bakteri, maka jika cuma diberikan satu jenis obat, akan meninggalkan ribuan bakteri yang resisten pada obat itu. Setidaknya diberikan 2 jenis obat yang mempunyai mekanisme kerja yang berlainan (Humaira, 2013).

Widoyono (2011) menyebutkan pengobatan TB Paru memakai OAT dengan metode DOTS. Dengan sejumlah golongan yakni :

1. Kategori I (2 HRZE/4 H3R3) pasien TBC baru
2. Kategori II (2 HRZES/ HRZE/5 H3R3E3) lama.
3. Kategori III (2 HRZ/4 H3R3) pasien baru BTA (-), Ro (+).
4. Sisipan (HRZE) di pakai tambahan jika pada pengecekan akhir intensif dari pengobatan golongan I atau II di temukan BTA (+). Obat di minum satu jam sebelum makan pagi.

Pasien yang terkena kuman TB akan memperoleh pengobatan berlandaskan standar obat TB. Hal ini terdiri atas tahap awal dan lanjutan. Tahap awal diberikan setiap hari. Acuan pengobatan pada tahap awal guna menyusutkan total bakteri yang ada di tubuh pasien serta memperkecil dampak dari minoritas bakteri yang bisa aktif dari sebelum memperoleh pengobatan. Tahap awal yang diberi setiap hari selama 2 bulan. Biasanya

obatnya teratur dan tanpa adanya kendala, daya penularannya menyusut sesudah diobati 2 minggu. Tahap lanjutan pengobatan yakni tahap krusial guna mematikan sisa-sisa bakteri yang masih ada dalam tubuh terutama di kondisi *dormant* maka pasien bisa pulih dan mengantisipasi kekambuhan (Kemenkes, 2016).

Tabel 2.1

Panduan OAT Kombinasi Dosis Tetap Kategori 1:2(HRZE)/4(HR)3

Berat Badan	Fase intensif Tiap hari selama 56 hari RHZE(150/75/400/275)	Fase lanjutan 3 x seminggu selama 16 minggu RH(150/150)
30-37	2 tablet 4KDT	2 tablet 2KDT
38-54	3 tablet 4KDT	3 tablet 2KDT
55-70	4 tablet 4KDT	4 tablet 2KDT
>71	5 tablet 4KDT	5 tablet 2KDT

Keterangan : R = Rifampisin, H = Isoniazid, Z = Pirazinamid, E=Etambutol, KDT = kombinasi Dosis Tetap (Kemenkes RI, 2014).

Efek samping ringan INH bisa terjadi keracunan saraf tepi, dan lainnya. Efek ini bisa diperkecil dengan pemberian *piridoksin*. Efek yang parah bisa hepatitis, pengobatan berikutnya disesuaikan acuan TB. Efek *rifampisin* bisa sindrom flu misalnya demam, menggigil. *Etambutol* tidak diberikan pada anak-anak sebab resiko kerusakan okuler. Efek samping pirazinamid yakni hepatitis, nyeri sendi dan lainnya. Streptomisin yakni OAT pertama yang klinis dinilai efektif, efek samping bersangkutan terhadap kestabilan dan pendengaran. Resiko bisa naik sebab peningkatan dosis, kondisi ini akan pulih bila obat cepat di hentikan atau dosis nya di perkecil 0,25 gram (PDPI, 2006).

E. Hepatotoksisitas TB Paru

Pengertian hepatotoksisitas dampak OAT yakni pengobatan yang memunculkan kenaikan (SGPT) lebih dari tiga atau lima kali (ULN), dalam 4 minggu pengobatan tb dengan atau tanpa tanda hepatitis. Penghentian pemakaian obat mengakibatkan penyusutan SGPT. Berat hepatotoksisitas di kategorikan berlandaskan WHO *Toxicity Classification Standarts* sesuai tabel 2.2.

Tabel 2.2 Derajat Hepatotoksisitas WHO

Derajat hepatotoksisitas menurut WHO	
Grade 1 (ringan)	<2,5 kali ULN (SGPT 51 – 125 U/L)
Grade 2 (ringan)	2,5 – 5 kali ULN (SGPT 126 – 250 U/L)
Grade 3 (sedang)	5 – 10 kali ULN (SGPT 251 – 500 U/L)
Grade 4 (berat)	> 10 kali ULN (SGPT > 500 U/L)

Keterangan: SGPT : Serum Glutamic Pyruvate Transaminase;

ULN: Upper Limit of Normal yaitu 50 U/L

SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) merupakan enzim yang dijumpai dalam otot jantung dan hati, sementara dalam konsentrasi sedang dijumpai pada otot rangka, ginjal dan pankreas. Konsentrasi rendah dijumpai dalam darah, kecuali apabila terjadi cedera seluler, kemudian dalam jumlah banyak dilepaskan ke dalam sirkulasi. Nilai rujukan SGOT adalah 2-19 U/L. Kadar SGOT menunjukkan peningkatan dapat ditemukan setelah terjadi infark miokadium akut dan kerusakan hati. Kadar SGOT akan kembali normal dalam 4 sampai 6 hari, apabila tidak

terjadi infark tambahan. Kelainan fungsi hati terjadi apabila nilai SGOT lebih besar dari 2 sampai 3 kali batas nilai normal. Penyakit hati akan menyebabkan kadar serum meningkat 10 kali atau lebih dalam waktu yang lama (Kee, 2007).

Kadar SGPT sering dibandingkan dengan SGOT untuk tujuan diagnostik. Kadar SGPT serum meningkat lebih khas dari pada SGOT pada kasus nekrosis hati dan hepatitis akut. Kadar SGPT ditemukan dalam kisaran normal atau sedikit meningkat pada kasus nekrosis miokardium. Kadar enzim SGPT lebih lambat dari pada enzim SGOT untuk kembali ke batas normal. Umumnya nilai SGPT yang agak lebih tinggi karena berada pada sitoplasma dari pada SGOT yang berada pada sitoplasma dan mitokondria, ditemukan pada penyakit hepar akut. Perbedaan kedua enzim tersebut adalah SGPT ditemukan terutama di hati dengan jumlah klinis diabaikan ditemukan di ginjal, jantung dan otot rangka, sedangkan SGOT ditemukan di dalam hati, otot jantung, otot rangka, ginjal, otak dan sel-sel darah merah. Oleh karena itu SGPT adalah indikator yang lebih spesifik pada peradangan hati dari pada SGOT. (Kee, 2007)

Obat TB yang dapat meningkatkan SGOT dan SGPT yaitu *isoniazid* (INH), *rifampisin* dan *pirazinamid*. Konsumsi obat dalam waktu yang lama akan memberikan efek samping bagi tubuh. Salah satu respon tubuh terhadap obat yang masuk adalah toleransi farmakokinetika yaitu perubahan adaptif yang terjadi di dalam sistem tubuh yang dipengaruhi

oleh obat, sehingga respons tubuh terhadap obat berkurang pada pemberian berulang. Hal ini terjadi pada penggunaan antibiotik (Setiawati, 2007).

Berdasarkan konsep reseptor obat, akan diketahui efek obat terhadap tubuh dan hubungan obat dengan pemeriksaan SGOT dan SGPT. Selama pengobatan TB apabila tidak terdapat efek pada organ tubuh berarti proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi berjalan dengan baik. (Ganiswara, dkk, 2009)

Obat Anti Tuberkulosis (OAT) mempunyai efek samping terhadap hepar, kulit, saraf, dan dapat menyebabkan kelainan gastrointestinal. Efek serius yang menjadi fokus saat ini adalah efek obat anti tuberkulosis terhadap hepar, yaitu menyebabkan hepatotoksik, yang dikenal dengan istilah Antituberculosis Drug-induced Hepatotoxicity (ATDH) (Tostmann dkk, 2008).

Fungsi hati sebagai pusat disposisi metabolik dari semua obat dan zat asing dalam tubuh, yaitu di dalam hepatosit, obat diubah menjadi lebih hidrofilik, sehingga dapat larut dalam air dan dapat diekskresikan ke dalam urin atau empedu. Jejas hepar yang ditimbulkan karena obat anti tuberkulosis merupakan reaksi hepatoseluler yang mempunyai efek langsung, yaitu dengan produksi kompleks enzim-obat. Kompleks ini kemudian akan menyebabkan disfungsi sel, disfungsi membran, dan respon sitotoksik sel T (Bayupurnama, 2006).

Pemakaian INH untuk terapi tb paru dapat menyebabkan kerusakan hepar karena terjadi nekrosis multilobular. Gangguan fungsi hepar diperlihatkan oleh peningkatan enzim transaminase yang terjadi pada 4-8 minggu pengobatan. Peningkatan enzim transaminase hingga 4 kali nilai normal terjadi pada 10 – 20 % pasien. Peningkatan kadar enzim ini juga dipengaruhi oleh umur penderita, dimana semakin tua penderita, maka risiko peningkatan ini semakin besar. Kerusakan fungsi hepar ini jarang terjadi pada usia di bawah 35 tahun (Istiantoro dan Setiabudy, 2007).

Rifampisin dapat menyebabkan perubahan hepatoseluler, nekrosis sentrilobuler, dan terkait dengan kolestasis (Tostman dkk.,2007). Dengan pemakaian rifampisin intermiten, dapat terjadi kenaikan kadar enzim transaminase, namun kejadian hepatitis karena pemakaian rifampisin jarang ditemukan (Istiantoro dan Setiabudy, 2007).

Efek samping dari pirazinamid yang paling serius adalah kerusakan hepar. Bila pirazinamid diberikan 3 g/hari, maka kelainan hepar yang muncul adalah sebesar 3% (Istiantoro dan Setiabudy, 2007). Peningkatan kadar enzim transaminase dalam plasma merupakan abnormalitas awal yang diakibatkan oleh pemberian pirazinamid (Gilman, 2008).

Pada penelitian yang dilakukan sebelumnya, dari 339 pasien yang diberi pengobatan dengan anti tuberkulosis, 67 pasien mengalami kenaikan SGOT dan SGPT. Dari 67 pasien tersebut, 38 pasien mengalami peningkatan kadar SGOT 3-5 kali batas normal, 15 pasien meningkat 10-

15 kali batas normal, dan 14 pasien meningkat lebih dari 10 kali batas normal. Sedangkan pada kadar SGPT sebanyak 38 pasien meningkat 2-5 kali batas normal, 15 pasien meningkat 5-10 kali batas normal, dan 14 pasien meningkat lebih dari 10 kali batas normal (Mahmood dkk., 2007).

F. METABOLISME OBAT

Sebagian besar obat masuk melalui saluran cerna. Hati terletak diantara permukaan absorbtif saluran cerna dan organ target obat, hati berperan sentral dalam metabolisme obat. Hepatotoksisitas imbas obat merupakan komplikasi potensial yang hampir selalu ada pada setiap obat yang diberikan, karena hati merupakan pusat disposisi metabolik dari semua obat dan bahan-bahan asing yang masuk tubuh.

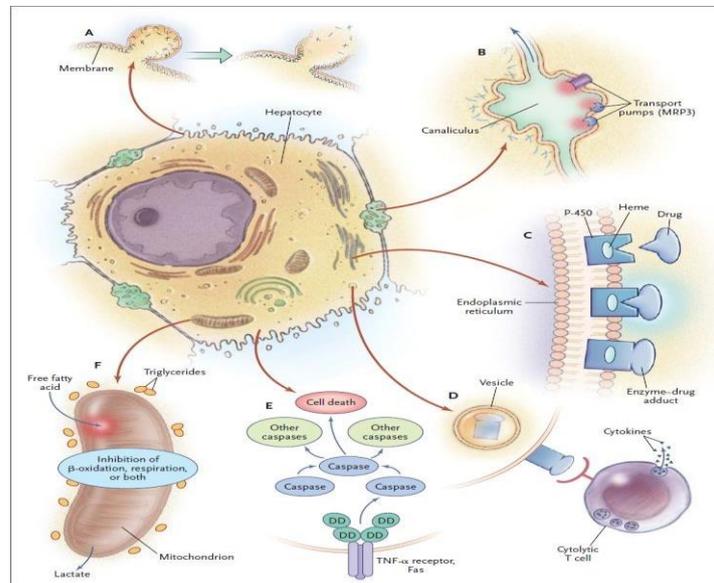
Reaksi obat diklasifikasikan sebagai reaksi yang dapat diduga (intrinsik) dan yang tidak dapat diduga (idiosinkratik). Reaksi intrinsik atau reaksi obat yang dapat diperkirakan terjadi pada semua orang yang mengalami akumulasi obat pada jumlah tertentu. Cidera hati dapat disebabkan oleh obat itu sendiri atau metabolit obat.

Reaksi idiosinkratik dapat dibagi menjadi hipersensitivitas atau imunoalergik dan idiosinkratik metabolik. Idiosinkratik hipersensitivitas menyebabkan reaksi hipersensitivitas, suatu respons yang ditandai dengan demam, kemerahan pada kulit, dan eosinofilia suatu respons imun yang ditandai dengan periode laten yang pendek satu sampai empat minggu. Obat atau metabolit obat yang berikatan kovalen dengan protein dapat

mendatangkan produk antibodi spesifik atau sel T dikenal sebagai hapten obat atau epitop spesifik pada molekul *carrier*. Hal ini sesuai hapten hipotesis: molekul kecil tidak imunogenik, tetapi bila berikatan secara ireversibel pada protein maka protein termodifikasi dapat menginduksi respons imun berupa reaksi hipersensitivitas. Idiosinkratik metabolik adalah tipe reaksi yang terjadi melalui reaksi tak langsung metabolit obat. Respons bervariasi dan dapat terjadi dalam seminggu atau lebih dari setahun kemudian. Toksisitas INH dipertimbangkan masuk dalam kelompok ini. Reaksi idiosinkratik tergantung pada idiosinkrasi pejamu (terutama pasien yang menghasilkan respons imun terhadap antigen, dan kecepatan pejamu memetabolisme penyebab). Terdapat pula model DILI yang mengedepankan tiga langkah penting yang berurutan. Hal ini juga meliputi jalur intrinsik dan ekstrinsik yang menekankan peran utama mitokondria dalam mekanisme yang menyebabkan apoptosis dan nekrosis.

Tiga langkah umum model *drug-induced liver injury* seperti diterangkan pada gambar 2.1 meliputi:

Gambar 2.1 Model Drug Induced Liver Injury



1. Mekanisme awal toksisitas: stress sel langsung, perusakan mitokondrial langsung dan reaksi imun spesifik.

Metabolit reaktif dapat menyebabkan stress sel awal melalui mekanisme luas termasuk deplesi *glutathione* atau dapat juga melekat pada enzim, lipid, asam nukleat, dan struktur sel lain. Selanjutnya metabolit reaktif atau obat induk bisa secara spesifik menghambat fungsi hepatoseluler lain seperti apikal *bile salt efflux pump* (BSEP). Metabolit reaktif atau obat induk menghambat rantai respirasi mitokondria menyebabkan deplesi *adenosine triphosphat* (ATP) dan peningkatan konsentrasi *reactive oxygen species* (ROS), menghambat β - oksidasi

menyebabkan steatosis, kerusakan DNA mitokondrial atau mengganggu replikasi, atau langsung menyebabkan *mitochondrial permeability transition* (MPT).

Respons imun spesifik sel T *cytotoxic* dengan pelepasan sitokin-sitokin inflamasi dapat ditimbulkan oleh metabolit reaktif yang berikatan kovalen dengan protein dan kemudian membentuk neo-antigen (pembentukan hapten). Presentasi *major histocompatibility complex* (MHC) yang tergantung pada *antigen presenting cell* mengaktifkan pembentukan antibodi melawan hapten atau autoantibodi melawan struktur sel seperti enzim CYP450.

2. Apoptosis dan Nekrosis

Apoptosis atau kematian sel yang terprogram merupakan suatu komponen yang normal pada perkembangan dan pemeliharaan kesehatan organisme multiselular. Kematian sel merupakan respons terhadap berbagai stimulus dan selama apoptosis sel dikontrol serta diregulasi, sel yang mati kemudian difagosit oleh makrofag. Apoptosis berbeda dengan nekrosis, pada nekrosis terjadi kematian sel tidak terkontrol. Nekrosis merupakan kematian sel yang terjadi pada organisme hidup yang dapat disebabkan oleh cedera atau infeksi. Nekrosis terjadi perubahan pada inti yang akhirnya dapat menyebabkan inti menjadi lisis dan membran plasma menjadi ruptur, sedangkan pada apoptosis membran inti tidak ruptur dan inti mengalami fragmentasi.

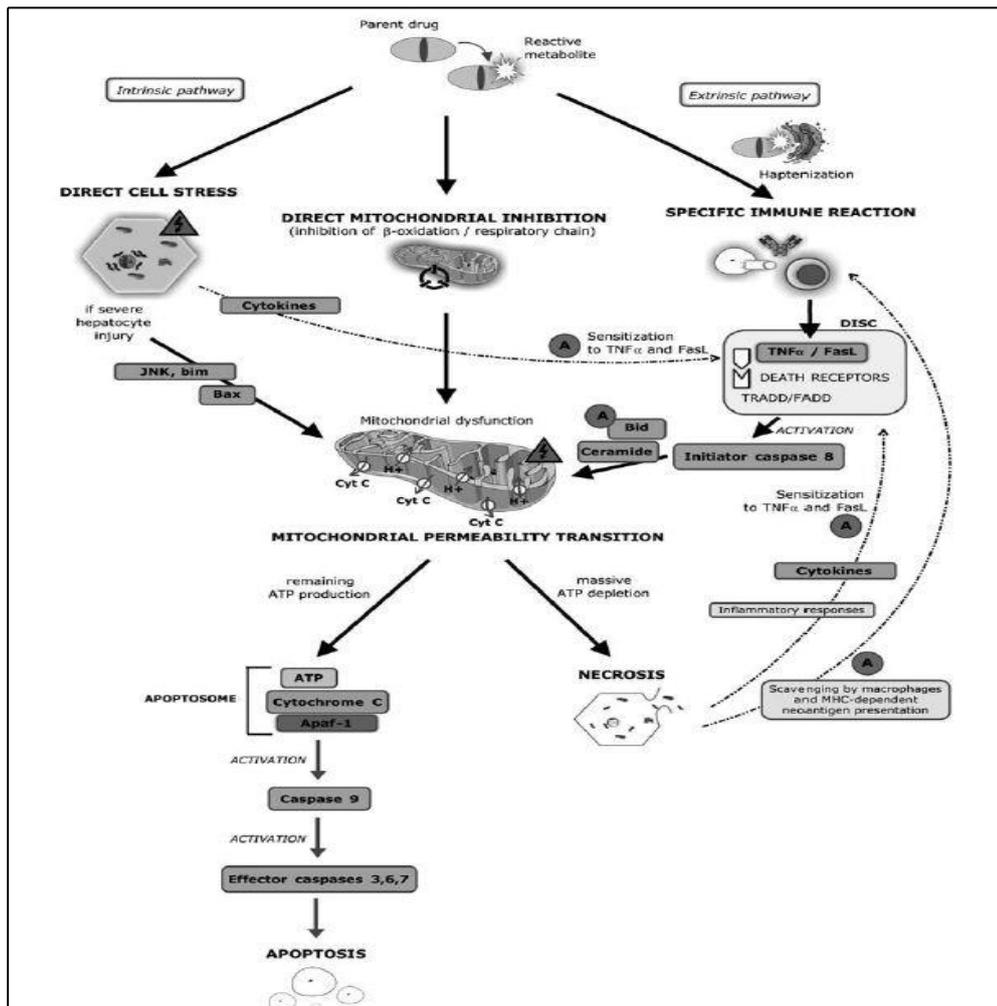
Mitochondrial permeability transition menyebabkan nekrosis atau apoptosis bergantung pada availabilitas ATP. Aktivasi hepatosit oleh aktivator caspase 8 melalui jalur ekstrinsik tidak cukup secara langsung mengaktivasi apoptosis, tetapi amplifikasi melalui faktor proapoptotik termasuk *bid* dan *ceramid* menyebabkan MPT yang kemudian mengarah ke jalur apoptotik yang diaktivasi oleh ATP yang masih cukup. Nekrosis terjadi jika tidak tersedia ATP yang diperlukan untuk energi jalur apoptotik. Beberapa mekanisme amplifikasi pokok (A) bisa memainkan peran penting pada tingkat berbeda untuk peristiwa idiosinkratik hepatotoksisitas.

Kelemahan fungsi mitokondria dan produksi energi menyebabkan apoptosis atau nekrosis sel. *Mitochondrial permeability transition* memberi *influx* masif proton melalui membran dalam mitokondria, sehingga menghentikan sintesis ATP mitokondria. Deplesi ATP mitokondria dihasilkan dari MPT (atau mekanisme langsung kerusakan mitokondria seperti disebut diatas) menyebabkan ekspansi matriks dan permeabilisasi membran luar mitokondria dan ruptur dengan pelepasan *cytochrome c* dan protein pro-apoptotik mitokondrial lain dari ruang intermembran ke dalam *cytosol*.

Nekrosis berkembang jika cedera awal terlalu berat sehingga MPT cepat terjadi dalam semua mitokondria, atau jika mekanisme lain menyebabkan deplesi ATP mitokondria yang cepat, menghambat jalur apoptotik. Hal ini khas untuk hepatotoksin yang langsung menyebabkan

stress sel awal yang parah. Nekrosis sel juga bisa disebabkan oleh aktivasi jalur ekstrinsik karena tidak adanya ATP. Pengelembungan sel dan lisis yang mengikuti kerusakan berat fungsi sel menandai nekrosis. Sel nekrotik menginduksi respons inflamasi termasuk pelepasan sitokin, penting karena bisa meningkatkan cedera awal melalui sensitisasi seputar hepatosit dan karena itu menyebabkan kerusakan kolateral lebih lanjut.

Perbedaan antara apoptosis dan nekrosis tidak selalu jelas. Apoptosis dan nekrosis bisa dianggap sebagai spektrum yang berlanjut. Lebih lanjut beberapa kontroversi ada di seputar mekanisme pasti dan pencetus hepatotoksik apoptosis termasuk peran MPT. Disimpulkan bahwa mitokondria berada di pusat mati dan hidup dalam hepatotoksisitas. Mereka dapat menjadi target langsung toksisitas awal. *Mitochondrial permeability transition* memainkan peran kunci dalam sinyal selanjutnya dari jalur intrinsik dan ekstrinsik. Mitokondria membentuk suplai ATP sel paling banyak dan juga sumber utama radikal bebas oksigen dan nitrogen intraseluler, maka kerusakan mitokondria yang luas akhirnya menentukan apakah hepatosit mati karena apoptosis atau nekrosis.



Gambar 2.2 Mekanisme Apoptosis dan Nekrosis Sel

Kebanyakan obat antituberkulosis larut dalam lemak dan eliminasinya memerlukan biotransformasi menjadi senyawa larut dalam air. Biotransformasi tersebut sebagian besar terjadi pada fase hepatic I dan II yang memerlukan enzim biotransformasi. Reaksi fase I terjadi oksidasi atau demetilasi, dilakukan oleh enzim *cytochrome* P-450 (CYP-450). Hasil oksidasi obat tidak terlalu larut dalam air dan membutuhkan metabolisme lebih lanjut. Reaksi fase I sering menghasilkan metabolit toksik. Sebagian

besar senyawa larut dalam air diikat oleh glukoronidasi atau sulfat menghasilkan metabolit non-toksik yang mudah dieliminasi pada reaksi fase II. Tahap metabolik untuk detoksifikasi melibatkan *glutathione*, yang mengikat senyawa beracun oleh enzim *glutathione S-transferase*.

G. Isoniazid

Isoniazid merupakan hidrazid dari *isonicotinic acid*, menghambat sintesis *mycolic acid* komponen penting dinding sel mikobakteri. Isoniazid mudah diabsorpsi pada pemberian oral maupun parenteral. Kadar puncak dicapai dalam waktu 1-2 jam setelah pemberian per oral. Isoniazid mengalami asetilasi di hati dan kecepatan metabolisme isoniazid dipengaruhi oleh faktor genetik yang secara bermakna mempengaruhi kadar obat dalam plasma dan waktu paruh.

Penggunaan isoniazid pada penderita yang menunjukkan kelainan fungsi hati akan menyebabkan bertambah parahnya kerusakan hati. Umur merupakan faktor yang sangat penting untuk memperhitungkan risiko efek toksik isoniazid pada hati. Kerusakan hati jarang terjadi pada penderita yang berumur dibawah 35 tahun. Kelainan terbanyak adalah enzim transaminase yang meningkat. Hepatitis karena pemberian isoniazid terjadi 4-8 minggu setelah pengobatan dimulai.

Hepatotoksisitas karena isoniazid bukan hasil dari hipersensitivitas atau reaksi alergi dan paling mungkin disebabkan oleh metabolit toksik. Hepatotoksisitas karena isoniazid dianggap idiosinkratik. Reaksi

idiosinkratik dapat mempengaruhi setiap sistem organ dengan dimediasi Imunoglobulin E. Merupakan sindrom reaktif metabolit yaitu metabolit reaktif yang dihasilkan lebih berperan dibanding obat itu sendiri. Sindrom reaktif metabolit dapat pulih pada sebagian besar penderita.

Isoniazid sebagian kecil secara langsung dihidrolisis menjadi asam isonikotinat dan hidrazin. Sebagian besar penelitian sebelumnya telah difokuskan pada hipotesis bahwa asetilhidrazin adalah metabolit toksik isoniazid. Penelitian terbaru menyatakan bahwa hidrazin kemungkinan besar menjadi penyebab hepatotoksisitas. Toksisitas hidrazin telah digambarkan sejak awal tahun 1908 dan diketahui menyebabkan kematian sel yang *irreversible*. Kerusakan hati yang terjadi dapat menjadi progresif dan menyebabkan hepatitis fatal pada beberapa pasien.

H. Rifampisin

Rifampisin adalah antibiotik derivat rifampisin dihasilkan oleh *Streptomyces mediterranei* terutama digunakan sebagai obat anti tuberkulosis. Kadar puncak dalam plasma tercapai setelah 2-4 jam pemberian rifampisin per oral. Rifampisin setelah diserap dari saluran cerna cepat diekskresi melalui empedu dan kemudian mengalami sirkulasi enterohepatik. Obat ini cepat mengalami deasetilasi sehingga dalam waktu enam jam hampir semua obat yang berada dalam empedu berbentuk diasetil rifampisin yang mempunyai aktivitas antibakteri penuh. Waktu paruh eliminasi rifampisin bervariasi antara 1,5 – 5 jam dan memanjang bila

ada kelainan fungsi hati. Penderita tuberkulosis mengalami efek toksik kurang dari 4% dengan pemberian dosis biasa. Efek samping paling sering muncul adalah ruam kulit, demam, mual, dan muntah.

Rifampisin dapat menyebabkan disfungsi hepatoselular pada awal pengobatan yang sembuh tanpa penghentian obat. Mekanisme rifampisin-*induced hepatotoxicity* tidak diketahui dan tidak dapat diprediksi. Tidak ada bukti keberadaan metabolit toksik.

Rifampisin adalah penginduksi kuat sistem sitokrom P-450 hepatic pada hati dan usus sehingga meningkatkan metabolisme banyak senyawa lain. Penggunaan kombinasi rifampisin dan isoniazid dihubungkan dengan peningkatan risiko hepatotoksisitas. Rifampisin menginduksi isoniazid hidrolase sehingga *plasma half life* acetyl isoniazid diperpendek dan cepat berubah menjadi metabolit aktif. Produksi hidrazin lebih cepat dan lebih banyak ketika rifampisin dikombinasikan dengan isoniazid (terutama pada asetilator lambat), maka terjadi toksisitas yang lebih tinggi. Paparan hidrazin menyebabkan pengurangan *adenosine triphosphate* (ATP), menghambat enzim mitokondrial *succinate dehydrogenase* yang mengurangi fungsi mitokondria.

Selanjutnya hidrazin menyebabkan toksisitas dengan terlibat dalam sejumlah proses metabolik seperti glukoneogenesis dan *glutamine synthetase*. Metabolisme hidrazin diperkirakan meliputi produksi radikal bebas yang menginduksi toksisitas selular baik oleh ikatan kovalen pada

makromolekul jaringan atau dengan menginisiasi proses autooksidatif seperti peroksidasi lipid *in vivo*. Integritas sel dipengaruhi oleh stress oksidatif ketika produksi oksidan aktif melebihi mekanisme pertahanan antioksidan. Penambahan hidrazin menginduksi peningkatan pembentukan ROS kemudian disfungsi mitokondria dan atau menghambat sistem antioksidan.

I. Pirazinamid

Waktu paruh ($t_{1/2}$) pirazinamid lebih panjang dibanding isoniazid atau rifampisin, mendekati 10 jam. Pasien dengan penyakit hepatic, $t_{1/2}$ meningkat menjadi 15 jam. Pirazinamid sebagai turunan asam nikotinic, dideamidasi menjadi *pyrazinoic acid* di dalam hati dan sebagian dimetabolisme menjadi *5-hydroxy-pyrazinoic acid* oleh *xantine oxidase*, *aldehyde oxidase*, dan *xanthine dehydrogenase*. *5-hydroxy-pyrazinamide* mungkin dibentuk selama metabolisme pirazinamid. Pirazinamid mudah diserap di usus dan tersebar luas ke seluruh tubuh. Ekskresi pirazinamid terutama melalui filtrasi glomerulus. *Pyrazinoic acid* aktif mengalami hidroksilasi menjadi *hydroxypyrazinoic acid* yang merupakan metabolit utama. Ginjal membersihkan metabolit pirazinamid, diperlukan intermittent dosing pada pasien insufisiensi renal.

Efek samping utama pirazinamid adalah hepatotoksisitas. Hepatotoksisitas dapat terjadi sesuai dosis terkait dan dapat terjadi setiap saat selama terapi. Mekanisme toksisitas karena pirazinamid tidak

diketahui. Enzim yang berperan dalam toksisitas pirazinamid, dan apakah toksisitas disebabkan oleh pirazinamid atau metabolitnya juga tidak diketahui. Pirazinamid menghambat aktivitas beberapa isoenzim sitokrom P-450 (2B, 2C, 2E1, 3A) pada tikus tetapi penelitian di mikrosom hati manusia menunjukkan bahwa pirazinamid tidak memiliki efek inhibisi terhadap isoenzim sitokrom P-450. Pirazinamid menurunkan kadar nicotinamide acetyl dehydrogenase pada hati tikus, hal ini mungkin menghasilkan spesies radikal bebas yang diperkirakan berperan dalam mekanisme cedera untuk isoniazid dan pirazinamid, sebab ada beberapa persamaan dalam struktur molekuler. Pasien yang sebelumnya mendapat reaksi hepatotoksik dengan isoniazid mendapat reaksi lebih berat dengan pemberian rifampisin dan pirazinamid.

J. Etambutol

Etambutol di laporkan tidak mempunyai dampak hepatotoksik, namun ada sedikit laporan hepatotoksitas etambutol pada pengobatan TB. Tes fungsi hati tidak normal sesudah di laporkan di sejumlah pasien yang memakai etambutol di padukan OAT lain. Perpaduan ini yang mengakibatkan hepatotoksitas.

K. Streptomisin

Waktu paruh streptomisin dewasa normal 2-3 jam dan bisa sangat panjang pada pengidap gagal ginjal. Hampir seluruh streptomisin ada di plasma sesudah di serap dari letak suntikan. Streptomisin di ekskresi

dengan filter glomerulus. Berkisar 50-60% dosis streptomisin yang di berikan parenteral di ekskresi utuh dalam waktu 24 jam pertama. Ototoksisitas cenderung banyak terjadi pada pengidap streptomisin dan di laporkan tidak mempunyai efek hepatotoksik.

L. Status Gizi Pasien Tb Paru

1. Profil Haematologi Pasien Tb Paru

Tuberkulosis dapat menimbulkan kelainan hematologi, baik sel-sel hematopoiesis maupun komponen plasma. Kelainan-kelainan tersebut sangat bervariasi dan kompleks. Kelainan – kelainan hematologis ini dapat merupakan bukti yang berharga sebagai petanda diagnosis, pentunjuk adanya komplikasi atau merupakan komplikasi obat-obat anti tuberkulosis (OAT). Kelainan – kelainan hematologis menimbulkan kesulitan dalam pengelolaan TB karena mempengaruhi pemilihan (OAT). OAT juga menimbulkan banyak efek samping kelainan hematologis. (*Oehadian, 2003*). Kelainan hematologis pada TB dapat disebabkan oleh:

- Proses infeksi Mikobakterium Tuberkulosis
- Efek samping OAT
- Kelainan dasar hematologis yang mengalami infeksi tuberkulosis

Pengaruh infeksi tuberkulosis pada sel hematopoiesis adalah :

1. Eritrosit :

- Menurun (anemi) , disebabkan karena :
 - anemi penyakit kronis

- defisiensi asam folat sekunder karena anoreksia atau peningkatan pemakaian folat
- defisiensi vitamin B12 sekunder karena keterlibatan ileum
- anemi hemolisis otoimun
- anemi sideroblastik sekunder karena gangguan metabolisme B6
- fibrosis sumsum tulang
- aplasi sumsum tulang
- infiltrasi amiloid pada sumsum tulang
- hipersplenisme
- Meningkat (polisitemi) , disebabkan peningkatan eritropoietin

2. **Granulosit :**

- Menurun (netrofil/basofil/eosinofil), disebabkan karena :
 - defisiensi folat sekunder karena anoreksi atau peningkatan kebutuhan folat
 - fibrosis sumsum tulang
 - aplasi sumsum tulang
 - infiltrasi amiloid pada sumsum tulang
 - infeksi kronik
 - hipersplenisme
- Meningkat (netrolfil/basofil/eosinofil), disebabkan karena :
 - respon inflamasi

3. Trombosit :

- Menurun, disebabkan karena :
 - mekanisme imunologis
 - koagulasi intravaskuler diseminata
 - fibrosis sumsum tulang
 - aplasia sumsum tulang
 - hipersplenisme
- Meningkat, disebabkan karena :
 - reaksi fase akut

4. Limfosit :

- Menurun, karena proses infeksi TB
- Meningkat, karena respon inflamasi

2. Profil Haemoglobin Penderita TB Paru

Obat Anti Tuberkulosis (OAT) ini dapat menimbulkan banyak efek samping kelainan hematologis diantaranya adalah anemia, trombositosis, trombositopenia, leukositosis, leukopenia dan eosinofilia (Widoyono, 2008). Hemoglobin (Hb) merupakan zat protein yang ditemukan dalam sel darah merah, yang memberi warna merah pada darah. Hemoglobin terdiri atas zat besi yang merupakan pembawa oksigen. Tujuan pemeriksaan hemoglobin antara lain untuk memantau kadar hemoglobin dalam sel darah merah, untuk membantu mendiagnosis anemia, serta untuk menentukan defisit cairan tubuh akibat peningkatan kadar hemoglobin (Kee, 2007).

3. Malnutrisi Pasien TB Paru

TB dan status gizi merupakan masalah yang saling berhubungan satu sama lain. Status gizi kurang akan mempengaruhi imunitas dan akan menurunkan daya tahan tubuh sehingga mudah terkena infeksi yang selanjutnya menjadi TB. Sebaliknya, penyakit TB bisa mempengaruhi asupan makan dan menyebabkan penurunan berat badan sehingga mempengaruhi status gizi dengan menekan fungsi kekebalan tubuh. (Nur Melizza, 2018).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kekurangan gizi merupakan faktor risiko berkembangnya infeksi TB menjadi penyakit TB aktif, dan kekurangan gizi pada saat diagnosis TB aktif adalah prediktor peningkatan risiko kematian dan kekambuhan TB (WHO 2013).

Tubuh memerlukan makanan untuk mempertahankan kelangsungan fungsinya. Nutrisi atau gizi adalah bahan organik dan anorganik yang terdapat dalam makanan dan dibutuhkan oleh tubuh agar dapat berfungsi dengan baik. Nutrisi dibutuhkan oleh tubuh untuk memperoleh energi bagi aktivitas tubuh, membentuk sel dan jaringan tubuh, mempertahankan vitalitas tubuh serta mengatur berbagai proses kimia dalam tubuh (Asmadi 2008; Saputra 2013).

Zat-zat gizi yang diperlukan oleh tubuh dikelompokkan menjadi tiga bagian yaitu sebagai:

1. Sumber energi. Zat gizi yang termasuk sebagai sumber energi yaitu karbohidrat, lemak, dan protein. Oksidasi zat ini akan

digunakan untuk aktivitas tubuh. jumlahnya pun paling besar dalam bahan pangan. Ketiga zat tersebut disebut sebagai zat pembakar.

2. Pertumbuhan dan pemeliharaan jaringan tubuh. Zat gizi yang termasuk di dalamnya antara lain: protein, mineral, dan air dan merupakan bagian dari jaringan tubuh. Fungsi dari ketiganya adalah membentuk sel-sel baru, memelihara, dan mengganti sel-sel yang rusak. Zat ini juga disebut sebagai zat pembangun.
3. Mengatur proses tubuh. Zat yang termasuk di dalamnya antara lain protein, mineral, air, dan vitamin untuk mengatur proses tubuh. Fungsi Protein sebagai pengatur keseimbangan air dalam sel, bertindak sebagai pemelihara netralitas tubuh

Status gizi adalah keadaan tubuh sebagai akibat konsumsi makanan dan penggunaan zat-zat gizi. Adapun kategori dari status gizi dibedakan menjadi tiga, yaitu gizi lebih, gizi baik, dan gizi kurang. Baik buruknya status gizi dipengaruhi oleh 2 hal pokok yaitu konsumsi makanan dan keadaan kesehatan tubuh atau infeksi. Dalam ilmu gizi, status gizi lebih dan status gizi kurang disebut sebagai malnutrisi, yakni suatu keadaan patologis akibat kekurangan atau kelebihan secara relatif ataupun absolut satu atau lebih zat gizi (Mardalena 2017).

Terdapat empat bentuk malnutrisi, terdiri dari 1) *Undernutrition* yaitu kekurangan konsumsi pangan secara relatif atau absolut untuk periode tertentu, 2) *Specific deficiency* yaitu kekurangan zat gizi tertentu, 3) *Over*

nutrition yaitu kelebihan konsumsi pangan dalam periode tertentu, dan 4) *Imbalance*, yaitu disproporsi zat gizi misalnya masalah kolesterol terjadi karena ketidakseimbangan fraksi lemak tubuh. jadi jelaslah bahwa ternyata malnutrisi bukan hanya kurang gizi saja (Mardalena 2017).

Dengan banyaknya metode penilaian status gizi maka perlu dipertimbangkan faktor untuk memilih metode penilaian yaitu 1) tujuan, 2) unit Sampel yang akan diukur, 3) jenis informasi yang dibutuhkan, 4) tingkat reliabilitas dan akurasi yang dibutuhkan, 5) fasilitas & peralatan yang ada, 6) tenaga, 7) waktu, 8) dana yang tersedia (Mardalena 2017).

Dalam ilmu gizi, ada dua metode penilaian status gizi yang kita kenal, yaitu (Mardalena 2017):

1. Penilaian status gizi langsung, terdiri dari:

1.1 Antropometri

Antropometri berarti adalah ukuran tubuh manusia. Pengukuran menggunakan metode ini dilakukan karena manusia mengalami pertumbuhan dan perkembangan. Pertumbuhan mencakup perubahan besar, jumlah, ukuran & fungsi sel, jaringan, organ tingkat individu yang diukur dengan ukuran panjang, berat, umur tulang & keseimbangan metabolik. Sedangkan perkembangan adalah bertambahnya kemampuan dalam struktur & fungsi tubuh yang lebih kompleks dalam pola yang teratur & dapat diramalkan. Pertumbuhan dan perkembangan dipengaruhi oleh faktor internal (Genetik) & faktor eksternal/lingkungan (Mardalena 2017).

Metode antropometri digunakan untuk melihat ketidakseimbangan asupan protein dan energi (karbohidrat dan lemak). Metode ini memiliki keunggulan, di mana alat mudah, dapat dilakukan berulang-ulang & objektif, siapa saja bisa dilatih mengukur, relatif murah, hasilnya mudah disimpulkan, secara ilmiah diakui kebenarannya, sederhana, aman, bisa sampel besar tepat, akurat, dapat menggambarkan riwayat gizi masa lalu, bisa untuk skrining, & mengevaluasi status gizi. Selain keunggulan, ada juga kelemahannya antara lain: tidak sensitif & spesifik mengukur suatu zat gizi, bisa dipengaruhi faktor diluar gizi misalnya penyakit, bisa terjadi kesalahan pengukuran (Mardalena 2017).

1.2 Pemeriksaan Klinis

Pemeriksaan klinis sebagai salah satu metode penilaian status gizi secara langsung, secara umum terdiri dari dua bagian yaitu 1) riwayat medis/riwayat kesehatan merupakan catatan mengenai perkembangan penyakit, 2) pemeriksaan fisik, yaitu melakukan pemeriksaan fisik dari kepala sampai ujung kaki untuk melihat tanda-tanda dan gejala adanya masalah gizi.

Seperti pada metode penilaian status gizi yang lain, pemeriksaan klinis juga memiliki kekurangan dan kelebihan. Adapun kelebihan atau keunggulannya adalah relatif murah, tidak memerlukan tenaga khusus cukup paramedis terlatih, sederhana, cepat, dan mudah diinterpretasikan, dan peralatan sederhana. Sedangkan kelemahannya adalah beberapa gejala klinis tidak mudah dideteksi, kadang tidak spesifik, adanya gejala

klinis yang bersifat multipel, gejala dapat terjadi saat permulaan atau tahap akan sembuh dari penyakit, adanya variasi dalam gejala klinis.

1.3 Biokimia

Pemeriksaan status gizi menggunakan biokimia, terdiri dari :

- (1) Penilaian status besi dengan pemeriksaan *Haemoglobin* [Hb], Hematokrit, Besi serum, *Ferritin serum*, saturasi transferin, *free erythrocytes protophoprin*, *unsaturated iron-binding capacity serum*.
- (2) Penilaian status protein dapat dilakukan dengan melakukan pemeriksaan fraksi protein yaitu Albumin, Globulin, dan Fibrinogen.
- (3) Penilaian status vitamin tergantung dari vitamin yang ingin kita ketahui misalnya vitamin A dinilai dengan memeriksa serum retinol, vitamin D dinilai dengan pemeriksaan kalsium serum, vitamin E dengan penilaian serum Vitamin E, vitamin C dapat dinilai melalui pemeriksaan perdarahan dan kelainan radiologis yang ditimbulkannya, menilai status *riboflavin* (B2) dengan pemeriksaan kandungan *riboflavin* dalam urine, *niacin* dinilai dengan pemeriksaan *nimetil nicotamin urine*. Begitu juga dengan vitamin-vitamin yang lain.

- (4) Penilaian status mineral, misalnya iodium dinilai dengan memeriksa kadar yodium dalam urine dan kadar hormon TSH (*thyroid stimulating hormone*). Zink atau seng dinilai dengan pemeriksaan urine, atau kandungannya dalam plasma. Kalsium dengan pemeriksaan serum kalsium, begitu juga dengan mineral-mineral yang lain.

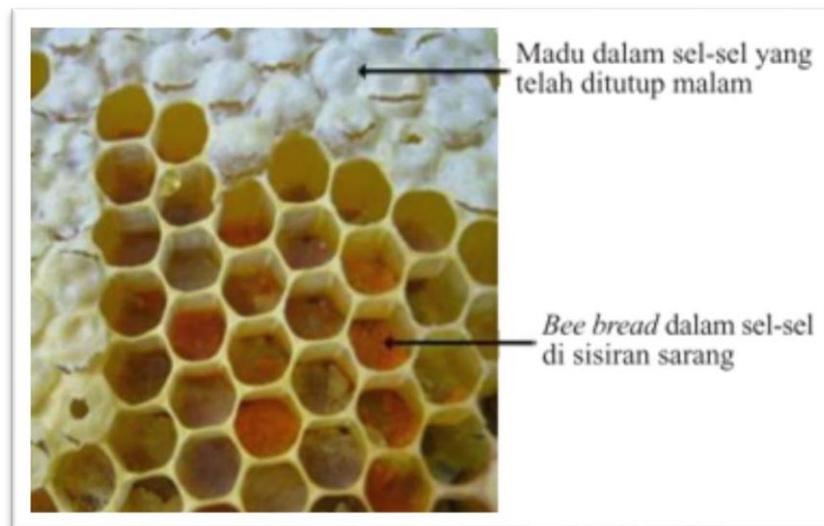
Adapun hasil pemeriksaan biokimia setiap zat gizi tersebut dibandingkan dengan nilai normalnya masing-masing sehingga bila di bawah nilai normal berarti terdapat kekurangan. Namun sebaliknya bila di atas nilai normal bisa jadi karena kelebihan zat gizi tertentu.

M. Bee Pollen

Pollen atau serbuk sari adalah sel gamet jantan bunga yang merupakan makanan lebah madu. Ketika mendatangi bunga guna menghisap madunya, serbuk sari bunga diambil oleh lebah pekerja dan serbuk itu menempel di permukaan tubuh lebah madu, yang dibantu oleh sikat *pollen* yang terdapat di kakinya serta air liur dari mulutnya yang digunakan menyatukan butir-butir serbuk sari di dua kaki belakangnya. (Widowati, 2013).

Lebah mengkonsumsi serbuk sari yang merupakan sumber gizi utama atau sumber protein. Serbuk sari menjadi bee pollen yang digunakan untuk mendukung koloni lebah dan menggunakannya untuk memberi makan larva (LeBlanc dkk., 2008). Serbuk sari mengandung pati yang dibutuhkan oleh kehidupan lebah yaitu untuk pertumbuhan,

reproduksi dan perkembangan koloni (Situmorang dan Hasanudin, 2014). Bee pollen kaya akan karbohidrat, protein, lipid dan mengandung mikronutrien lain seperti mineral, vitamin, senyawa fenolik, dan asam amino esensial (Thakur dan Nanda, 2020) . Bee pollen digunakan sebagai suplemen makanan bagi manusia. Bee pollen digunakan untuk mendukung koloni lebah.

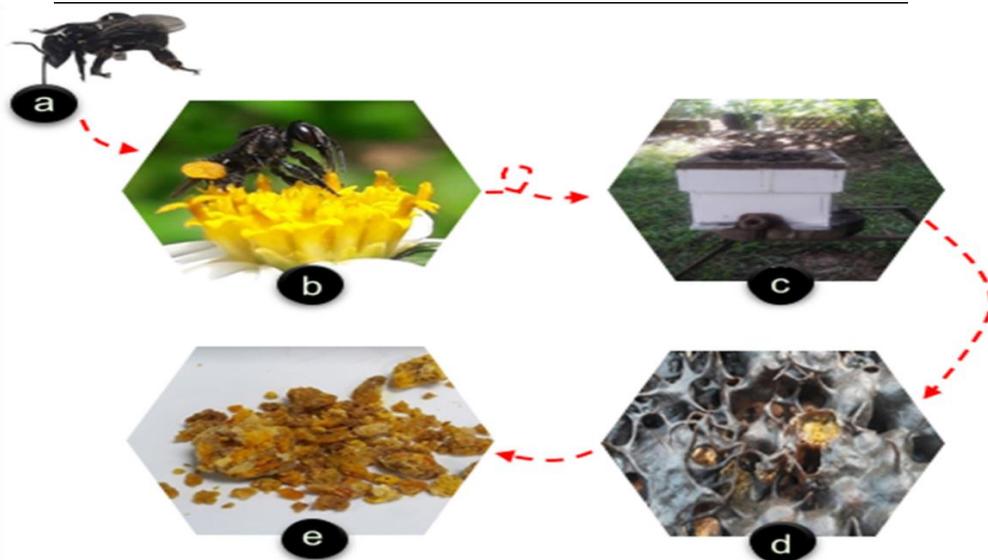


Gambar 2.3. *Bee pollen* dan madu dalam sel-sel di sisiran sarang (Widowati, 2013).

Menurut penelitian sebelumnya, *Bee pollen* memiliki kandungan vitamin dan mineral yang cukup lengkap yang dapat menunjang dari proses penyembuhan diantaranya; vitamin B1, vitamin B2, vitamin B3, vitamin B5, vitamin B6, vitamin B9, vitamin C, vitamin E, seng (Zn), kalium (K), magnesium (Mg), fosfor (P), natrium (Na) dan cupri (Cu). Serta kandungan lain seperti flavonoid, fitosterol, fenilamin, lisin, falin, asam alfa-linoleik, dan polifenol (Bogdanov, 2015).

Tabel 2.3 Kandungan mineral *Bee pollen* (Bogdanov, 2015).

Mineral	Kandungan Mineral/100mg
Potassium (K)	400-2000
Fosfor (P)	80-600
Kalsium (Ca)	20-300
Magnesium (Mg)	20-300
Zink (Zn)	3-25
Mangan (Mn)	2-11
Besi (Fe)	1.1-17
Cupri (Cu)	0.2-1.6
Selenium (Se)	0.05-0.005



Gambar 2.4. Produksi roti lebah dari serbuk sari bunga. (a) lebah (b)mengunjungi bunga, mengumpulkan serbuk sari pada kaki belakangnya, (c) lebah kembali ke sarangnya, (d) menyimpan serbuk sari di dalam cerumen pot tempat terjadi fermentasi asam laktat untuk membentuk roti lebah (e) Mengumpulkan roti lebah.

Bee pollen mengandung lebih dari 250 zat aktif biologis, termasuk karbohidrat (13–55%), protein (10–40%), lemak (1–13%), serat (0.3–20%) and komponen lain vitamin, mineral, enzim dan antioksidan (2–6%) (Ghosh & Jung, 2017). Terdapat kontribusi gizi yang signifikan dari kebanyakan

vitamin hadir pada serbuk sari: provitamin A, vitamin E (tokoferol), niacin, tiamin, asam folat dan biotin (Bogdanov, 2015).

KOMPONEN MAKRONUTRIEN BEE POLLEN

Karbohidrat

Jumlah karbohidrat di dalam bee pollen berkisar antara 10,85% - 59,94%. Kebanyakan bee pollen dari Asia Tenggara dilaporkan mengandung lebih tinggi nilai karbohidrat dibandingkan dengan wilayah lainnya. Analisa kandungan gula utama seperti fruktosa, glukosa, dan sukrosa, dan hampir 1% kandungan gula lainnya manitol (gula alkohol), oligosakarida lain seperti arabinosa, sorbitol, isomaltosa, maltosa, melibiosa, melezitosa, ribosa, trehalosa, turanosa, rafinosa, dan stakiosa bersama dengan enzim alfa beta glukosidase dan amilase. (Liolios dkk., 2018, Salma, 2021)

Protein

Bee pollen kaya akan kandungan protein, sehingga menjadi sumber protein utama bagi tumbuh kembang koloni lebah. Tingkat protein bervariasi di berbagai lokasi geografis antara 10,19–47,4%. Bee pollen diklaim mengandung semua asam amino esensial–asam amino non esensial. Rata-rata persen protein dalam serbuk sari adalah 22,7%, termasuk di dalamnya 20 jenis asam amino yang dibutuhkan oleh tubuh manusia (Asam amino esensial yaitu Lisin, Valin, Leusin, Treonin, Histidin,

Triptofan, Metionin, Isoleusin, Fenilalanin; Asam Amino Non Esensial atau yang bisa diproduksi oleh tubuh manusia adalah Glisin, Serin, Alanin, Prolin, Sistein, Tirosin, Arginin, Glutamat, Asparagin, Aspartat, Glutamat). Produk protein lain yang terkandung dalam bee Pollen juga adalah asam nukleat, khususnya asam ribonukleat (RNA), terdapat dalam jumlah yang cukup banyak. (Komosinska-Vassev dkk, 2015)

Lipid

Kandungan lemak bee pollen antara 0,46% dan 14,43%. Dinding serbuk sari luar terdiri dari lemak 59,91% dan juga di bagian dalam serbuk sari mengandung lemak. Bee pollen memiliki profil asam lemak yang beragam, menurut Szcze_sna, asam lemak yang paling melimpah pada bee pollen adalah linoleat (omega-6) diikuti oleh α -linolenat (omega-3), asam palmitat, asam kaprat dan asam propanoat, selain dari 15 asam lemak jenuh dan tak jenuh lainnya. Sekitar 5,1% lipid ditemukan dalam bee pollen sebagai asam lemak esensial seperti asam arakhidonat (omega-6), linoleat (omega-6), dan γ -linoleat (omega-6), linolenat (omega-3), fosfolipid (komponen dinding sel), dan fitosterol (khususnya β -sitosterol, mengontrol kadar kolesterol). (Komosinska-Vassev dkk., 2015)

Komponen Fenolik

Senyawa fenolik merupakan kelompok senyawa terbesar yang berperan sebagai antioksidan pada tumbuhan. Senyawa fenolik memiliki satu (fenol) atau lebih (polifenol) cincin fenol, yaitu gugus hidroksi yang

terikat cincin aromatik sehingga mudah teroksidasi dengan menyumbangkan 1 atom hidrogen pada radikal bebas. Senyawa fenolik alami umumnya berupa polifenol yang membentuk senyawa eter, ester, atau glikosida, antara lain flavonoid, tanin, tokoferol, kumarin, lignin, turunan asam sinamat dan asam organik polifungsional (Oktaviana dkk., 2017)

Senyawa fenolik merupakan senyawa yang dihasilkan oleh tumbuhan sebagai respon terhadap stres lingkungan. Senyawa fenolik berfungsi sebagai 2 pelindung terhadap sinar UV-B dan kematian sel untuk melindungi DNA dari dimerisasi dan kerusakan. Komponen dari senyawa ini diketahui memiliki peranan penting sebagai agen pencegah dan pengobatan beberapa gangguan penyakit seperti arteriosklerosis, disfungsi otak, diabetes dan kanker. (Hanin dan Pratiwi, 2017)

Menurut temuan Urcan et.al., bee pollen memiliki profil fenolik total (TPC) dan kandungan flavonoid total (TFC) bervariasi. Pelarut ekstraksi juga mempengaruhi efisiensi ekstraksi. Misalnya, ekstrak etanolik dan ekstrak air menghasilkan jumlah polifenol yang berbeda. Ekstrak etanol ditemukan memiliki TPC yang lebih tinggi (21,32-22,54 mg GAE/g) dan TFC (16,48-26,57 mg QE/g) daripada ekstrak air.

Secara umum, kaempferol, isorhamnetin, dan quercetin merupakan senyawa yang paling sering terdeteksi pada bee pollen dengan potensi besar untuk mengurangi risiko kanker (Chen, dkk., 2014)

Senyawa fenolik atau antioksidan mewakili rata-rata 1,6% dari kandungan serbuk sari, termasuk leukotrien, katekin, asam fenolik (misalnya, asam klorogenik), dan flavonoid, tanin, kumarin, karotenoid (misalnya, kaempferol, isorhamnetin, dan quercetin). (Komosinska-Vassev dkk, 2015)

Senyawa alkaloid berperan dalam menghambat sintesis dinding sel. Ketidakstabilan dinding sel menyebabkan fungsi permeabilitas selektif, fungsi transpor aktif, dan kontrol struktur protein sel bakteri terganggu sehingga menyebabkan sel bakteri kehilangan bentuk dan mengalami lisis (Marselia dkk., 2015).

Flavonoid dan tanin adalah senyawa yang diketahui memiliki aktivitas antibakteri telah membuktikan bahwa tanin dan flavonoid juga terbukti menghambat pertumbuhan bakteri (Vijayalakshmi dkk., 2011).

Kumarin adalah senyawa yang diketahui memiliki aktivitas antibakteri yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri (Sari dkk., 2014). Ekstrak senyawa alkaloid dalam ekstrak bee pollen menunjukkan hasil yang positif. (Ernawati, 2018). Alkaloid dapat berfungsi sebagai zat antibakteri berdasarkan penelitian uji antioksidan (Marselia dkk., 2015). Senyawa flavonoid umumnya terdapat pada setiap bagian tanaman seperti biji, buah, benang sari, akar dan sebagainya. Ekstrak bee pollen Senyawa flavonoid memiliki aktivitas antioksidan (Zuhra dkk., 2008). Selain itu, flavonoid dapat berfungsi sebagai agen antimikroba dengan membentuk

ikatan kompleks dengan dinding sel dan merusak membran dan flavonoid yang bersifat lipofilik yaitu isoquercitrin, rutin, dan hyperoside, akan merusak membran mikroba (Pepelijnjak dkk., 2005). Senyawa triterpenoid yang ditemukan pada tumbuhan berfungsi sebagai perlindungan terhadap serangan serangga dan mikroba (Riyanto dkk., 2013).

Tanin adalah senyawa polifenol yang secara alami ditemukan dalam sayuran. Polifenol terdiri dari keluarga besar metabolit sekunder yang disimpan dalam vakuola sel tumbuhan seperti ester atau glikosida. Senyawa karotenoid adalah pigmen alami yang dimetabolisme oleh tanaman, alga, dan bakteri fotosintetik; yang bertanggung jawab atas warna kuning, oranye, dan merah pada berbagai buah dan sayuran. Karotenoid dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok berdasarkan kelompok fungsional; xantofil, mengandung oksigen sebagai gugus fungsi, termasuk lutein dan zeaxanthin, dan karoten, (Saini dkk., 2015). Karotenoid yang berperan sebagai antioksidan alami berasal dari beta karoten yang merupakan sumber vitamin A dan antioksidan yang banyak terdapat di dalam tubuh. Karotenoid sebagai antioksidan dalam tubuh sebagai pemulung radikal bebas (Puspita & Labola, 2017)

Komponen Mikronutrien

Mineral yang paling melimpah dalam roti lebah tanpa sengat adalah kalium diikuti oleh fosfor. Mineral lain seperti boron, rubidium, dan strontium telah ditemukan dalam jumlah kecil. Kandungan mineral bee pollen terdiri

dari kalsium 1-15%, klorin 1%, tembaga 0,05-0,08%, besi 0,01-0,3%, magnesium 1-12%, mangan 1,4%, fosfor 1-20%, kalium 20-45%, silikon 2-10%, belerang 1%. Jumlah vitamin B kompleks ditemukan dalam 1 g bee pollen segar, terdapat vitamin B1 (tiamin) 9,2 g, vitamin B2 (riboflavin) 18,5 mg, vitamin B6 (piridoksin) 5,0 mg, nicotinic acid 200,0 mg, pantothenic acid 27,6 mg, asam folat 5,0 mg (Jaya, 2017).

Manfaat Bagi Kesehatan Manusia

Bee pollen memiliki aktivitas detoksifikasi dan dapat menghilangkan efek keracunan berat logam (merkuri dan timbal) dan efek toksik obat-obatan (antibiotik dan preparat antiinflamasi). Pollen juga menunjukkan mekanisme anti-inflamasi melalui penghambatan aktivitas siklooksigenase dan lipoksigenase (Al-salem dkk., 2016), karenanya mengonsumsi bee pollen secara teratur dipercaya memiliki efek menguntungkan pada beberapa kondisi medis, seperti depresi, penyakit yang berhubungan dengan stress, kehilangan ingatan, masalah usus dan prostat, impotensi, penuaan, gangguan fungsi kekebalan tubuh, antibiotik, dan anemia (Morgano dkk., 2011) (Graikou dkk., 2011) (Yerlikaya, 2014). Bee pollen juga merupakan suplemen makanan yang dapat memperbaiki sel/jaringan yang rusak melalui proses reproduksi sel untuk menggantikan sel yang mati (replikasi), memperbaiki sel yang rusak (rehabilitasi), dan mengoptimalkan fungsi sel sehingga mampu memberikan pengaruh dalam

perbaiki sel darah merah dan metabolisme energi bagi penderita gizi buruk (Aotari dkk., 2021).

Banyak laporan luar biasa yang dipublikasikan tentang bee pollen karena terbukti memiliki sifat terapeutik seperti aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, antimikroba, anti-jamur, hepatoprotektif, dan anti-aterosklerotik.

Efek Antimikroba

Bee pollen mengandung senyawa fenolik, yang dikaitkan dengan sifat antimikroba. Carneiro dkk., mendemonstrasikan bahwa ekstrak bee pollen menghambat *P. aeruginosa*, *M. smegmatis*, dan *Candida albicans* secara efisien dan juga larva nyamuk *C. quinquefasciatus*, vektor cacing parasit manusia *Wuchereria bancrofti*. Akhir dkk., menggunakan ekstrak etanolik dan ekstrak heksanoat bee pollen *Heterotrigona itama* terhadap *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, dan *Salmonella* sp. Bakteri gram positif lebih sensitif terhadap ekstrak bee pollen, sedangkan ekstrak etanol menunjukkan aktivitas antibakteri yang lebih kuat dibandingkan dengan ekstrak heksana.

Sementara itu, Perez-Perez dkk., meneliti aktivitas antibakteri ekstrak etanol dan metanol dari bee pollen *Austroplebeia australis*, *Tetragonula carbonaria*, dan *Tetragonula hockingsi* di Australia. Ekstrak efektif terhadap kedua Gram-positif (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) dan bakteri Gram-negatif (*Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, dan *Pseudomonas aeruginosa*).

Sulbarán-Mora dkk., menyelidiki ekstrak etanol bee pollen dari *Frieseomelitta*, *Melipona*, dan *Tetragonisca* spp. dari Venezuela dan menemukan bahwa mereka menunjukkan efek antibakteri terhadap *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae*, dan *Pseudomonas aeruginosa* tetapi tidak terhadap *Escherichia coli*. Aktivitas antibakteri berkorelasi dengan kandungan fenolik bee pollen.

Efek Antioksidan

Senyawa fenolik merupakan salah satu antioksidan alami terpenting, yang dapat ditemukan pada buah-buahan, sayuran, teh, herba, dan minyak esensial. Antioksidan menghilangkan radikal bebas yang diproduksi berlebihan atau spesies oksigen reaktif (ROS), yang menyebabkan kerusakan molekuler pada DNA, protein, dan lipid. Akibatnya, telah dikaitkan dengan timbulnya penyakit seperti kanker dan peradangan. Bee pollen mengandung senyawa antioksidan seperti senyawa fenolik dan vitamin C. Oleh karena itu, telah dieksplorasi kemampuannya untuk menghilangkan radikal bebas.

Efek Antidiabetes

Obesitas merupakan masalah kesehatan masyarakat. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia, pada tahun 2016, lebih dari 1,9 miliar orang dewasa (18 tahun ke atas) kelebihan berat badan dengan 650 juta obesitas. Beragam produk alami telah dinilai kemampuannya untuk memerangi obesitas dan itu termasuk bee pollen. Bee pollen *Heterotrigona*

utama mengurangi indeks obesitas Lee dan kadar kolesterol total (TC), lipoprotein densitas rendah (LDL), aktivitas asam lemak sintase (FAS), indeks aterogenik, LDL teroksidasi (oxLDL), dan malondialdehid (MDA).) dan secara signifikan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan aorta (superoksida dismutase (SOD) dan glutathione peroksidase (GPx)) pada tikus obesitas yang diinduksi diet tinggi lemak (HFD).

Efek Antiinflamasi

Beberapa penelitian juga menunjukkan kemampuan ekstrak bee pollen untuk mengurangi peradangan. Ekstrak bee pollen etanol *Melipona fasciculata* dan *Scaptotrigona affinis postica* diberikan pada model tikus yang diinduksi-edema dalam dua penelitian terpisah. Respons anti-inflamasi tidak bergantung pada waktu dan dosis. Setelah 5 jam, perlakuan bee pollen mampu mengurangi volume kaki yang setara dengan perlakuan obat indometasin (antiinflamasi) dan siproheptadin (antihistamin). Analisis lebih lanjut mengidentifikasi kemungkinan mekanisme senyawa fenolik untuk menghambat pelepasan histamin dan mengurangi sintesis prostaglandin.

Efek Antinosiseptif

Ekstrak roti lebah memiliki kemampuan untuk memblokir deteksi nyeri melalui aktivitas antinosiseptifnya. Studi *in vivo* dilakukan pada tikus yang diinduksi rasa sakit yang diberikan ekstrak etanol bee pollen dari dua spesies berbeda—*Melipona fasciculata* dan *Scaptotrigona affinis postica*.

Setelah diselidiki, ekstrak bee pollen *Melipona fasciculata* (500 mg/kg) mengurangi perubahan bentuk perut pada tikus yang menderita paparan asam asetat lebih baik daripada indometasin. Sementara itu, uji formalin menunjukkan efisiensi ekstrak bee pollen mirip dengan indometasin dalam mengurangi waktu menggigit/menjelat pada tikus.

Dalam studi yang berbeda, Lopes dkk. menyelidiki penggunaan aktivitas antinospesive ekstrak etanolik *Scaptotrigona affinis postica* pada dosis rendah (250 mg/kg). Perlakuan bee pollen menunjukkan efek yang mirip dengan indometasin pada uji geliat asam asetat tetapi secara signifikan lebih baik daripada obat ($p < 0,005$) pada uji formalin. Kehadiran polifenol dan flavonoid diduga bertanggung jawab atas aktivitas ini. (Lopez dkk., 2020)

BEBERAPA UJI PRAKLINIK BEE POLLEN

Terapi bee pollen efektif memperbaiki kerusakan hati dan ginjal tikus yang diinduksi oleh cisplatin (Huang dkk., 2017). Bee pollen telah menunjukkan efek perlindungan terhadap kerusakan dan stres oksidatif yang diinduksi oleh obat anti-tuberkulosis (kombinasi rifampisin dan isoniazid) pada testis tikus. (Umesh Bharti dkk., 2017).

Penelitian lain dengan tikus jantan diuji eksperimental dengan berat 180 ± 20 g yang terdiri dari perlakuan obat dan bee pollen. Tikus yang diberikan bee pollen dalam konsentrasi uji yang dipilih. Hemoglobin (Hb), jumlah sel darah merah (RBC Count) dan jumlah sel darah putih (WBC

Count) kemudian dievaluasi menggunakan teknik standar setelah 30 hari pengobatan. Hasil menunjukkan bahwa pemberian bee pollen membantu meningkatkan parameter darah pada tikus normal. Selanjutnya, obat rifampisin dan isoniazid sendiri maupun dalam kombinasi secara signifikan menurunkan indeks darah menunjukkan toksisitas. Namun, pemberian bersama bee pollen (100 mg bee pollen/kg berat badan) membantu memperbaiki efek toksik dengan mengembalikan nilai yang diuji mendekati normal. (Umesh Bharti dkk., 2016)

EFEK SAMPING BEE POLLEN

Suplemen makanan bee pollen telah direkomendasikan untuk mengobati "segala sesuatu mulai dari penyakit menular hingga alergi", tetapi ditemukan juga kasus alergi bee pollen menyebabkan reaksi anafilaksis. Bee pollen adalah campuran serbuk sari heterogen yang kompleks.

Kasus anafilaksis yang mengancam jiwa setelah menelan bee pollen dilaporkan pada pasien yang tidak memiliki riwayat alergi. Kasus anafilaksis lainnya terjadi pada pasien yang sebelumnya menjalani imunoterapi dengan alergen serbuk sari dan tungau debu untuk rinitis alergi. Meskipun gejalanya jika rinitis alergi telah membaik, imunoterapi tidak mencegah pasien mengalami reaksi anafilaksis (dengan urtikaria, dispnea, dan sesak tenggorokan) saat pertama kali menelan bee pollen.

Mekanisme yang mungkin di Yunani, Pitsios dan rekan menyelidiki hubungan antara serbuk sari dan alergi serbuk sari lebah melalui studi kasus-kontrol di mana 145 pasien dengan atopi dan 57 kontrol sehat atau nonatopik menjalani pengujian kulit terhadap lima ekstrak serbuk sari lebah dan empat ekstrak serbuk sari komersial: zaitun (*Olea europea*), campuran rumput (*Dactylis glomerata*, *Poa pratensis*, *Holcus lanatus*, *Lolium perenne* dan *Phleum pratense*), campuran *Parietaria officinalis* dan *Parietaria judaica*, dan mugwort (*Artemisia vulgaris*). Tujuh puluh tiga persen pasien dengan atopi memiliki reaksi tes kulit positif terhadap satu atau lebih ekstrak bee pollen. Di antara pasien dengan atopi, terdapat korelasi yang signifikan secara statistik antara reaksi uji kulit positif terhadap ekstrak bee pollen dan reaksi uji kulit terhadap serbuk sari zaitun, rumput, dan mugwort.

Analisis sampel bee pollen yang digunakan dalam studi Yunani menunjukkan adanya serbuk sari dari tanaman entomofil (misalnya, anggota Leguminaceae, Rosaceae, Umbelliferae dan Oleaceae) dan anemophilus (beberapa anggota Oleaceae dan Gramineae). Ketika tertelan pada dosis yang disarankan, ekstrak bee pollen dapat mengandung sejumlah besar serbuk sari di udara ($0,4 \times 10^6$ hingga $6,4 \times 10^6$ butir serbuk sari per gram bee pollen). Karena alergi pernapasan umumnya disebabkan oleh tanaman anemofilus, bukan tanaman entomofilik, keberadaan serbuk sari di udara dalam suplemen bee pollen dapat menyebabkan risiko reaksi alergi, terutama jika serbuk sari lebah

mengandung sejumlah besar serbuk sari udara di mana seseorang yang terkena menjadi sensitif.

Meskipun bee pollen dipasarkan sebagai suplemen kesehatan alami, bee pollen berpotensi menyebabkan reaksi alergi yang cukup besar ketika tertelan oleh pasien dengan alergi serbuk sari. Seringkali, tes kulit menunjukkan reaktivitas terhadap serbuk sari udara umum berkorelasi dengan reaktivitas terhadap bee pollen. (Jagdis & Sussman, 2012)

N. Daun Kelor

Kelor dikenal disemua negara selaku tanaman bergizi serta WHO sudah memperkenalkan kelor menjadi sebuah pangan pilihan guna mengatasi masalah gizi (malnutrisi). Di Afrika serta Asia daun kelor disarankan selaku suplemen yang kaya zat gizi bagi ibu menyusui serta anak ketika fase pertumbuhan (Masdiana dkk., 2016).

Sejumlah bagian dari tumbuhan kelor seperti daun, akar, biji, kulit kayu, buah serta bunga berperan selaku stimulan jantung serta peredaran darah, mempunyai anti tumor, anti hipertensi, mengurangi kolesterol, antioksidan, anti diabetik, anti bakteri dan anti jamur (Krisnadi, 2015).

Penelitian lain membuktikan jika daun kelor mempunyai vitamin A, 10X lebih banyak daripada wortel, vitamin B 50x lebih banyak daripada sardines serta kacang, vitamin E 4 X lebih banyak daripada minyak jagung, beta karoten 4X lebih banyak daripada wortel, zat besi 25X lebih banyak daripada bayam, zinc 6X lebih tinggi daripada almond, kalium 15X lebih

tinggi daripada pisang, kalsium 17X lebih tinggi daripada susu, dan protein 9X lebih tinggi daripada yoghurt. (Krisnadi, 2015).

Tabel 2.4 Kandungan nilai gizi daun kelor segar dan kering.

Komponen gizi	Daun segar	Daun kering
Kadar air (%)	75,0	7,50
Protein (gram)	6,7	27,1
Lemak (gram)	1,7	2,3
Karbohidrat (gram)	13,4	38,2
Serat (gram)	0,9	19,2
Kalsium (mg)	440,0	2003,0
Magnesium (mg)	24,0	368,0
Fosfor (mg)	70,0	204,0
Vitamin A (mg)	6,80	16,3
Vitamin B (mg)	0,21	2,6
Vitamin C (mg)	220,00	17,3

Sumber : Krisnadi (2015).

Kandungan nilai gizi yang banyak, khasiat serta kegunaannya sehingga kelor memperoleh julukan *Mother's Best Friend* dan *Miracle Tree* sebab dipercayai mempunyai peluang guna menyelesaikan kekurangan gizi, kelaparan, dan mencegah serta menyembuhkan sejumlah penyakit di semua dunia.

KANDUNGAN FENOLIK DAUN KELOR

Moringa oleifera (*M. oleifera*) merupakan tanaman yang umum digunakan dibudidayakan di daerah tropis dan subtropis 1-3 benua dan dikenal khasiatnya dalam memerangi gizi buruk yang parah. Daun, batang, dan kantong biji *M. oleifera* semuanya dapat dimakan. Tumbuhan ini dikenal dengan berbagai nilai nutrisi dan pengobatannya. *M. oleifera* telah

dilaporkan mengandung vitamin C tujuh kali lebih banyak daripada jeruk, vitamin A empat kali lebih banyak daripada wortel, kalsium empat kali lebih banyak daripada susu, protein dua kali lebih banyak daripada yogurt dan potasium tiga kali lebih banyak daripada pisang. Ini memiliki kapasitas antioksidan total yang tinggi dan dapat berguna untuk penyakit seperti kanker, hipertensi, dan hiperglikemia.

Selain itu, kandungan flavonoidnya yang tinggi, yang dikaitkan dengan aktivitas anti-alerginya melalui penghambatan pelepasan histamin dan IL-4 yang dengan cepat menyebabkan industri kosmetik memasukkan kelor sebagai senyawa dalam berbagai produk sebagai pelembab atau salep kulit.

Daun kelor mengandung beragam fitokimia seperti sterol, tanin, flavonoid, alkaloid, saponin, dan terpenoid. Protein dapat didefinisikan sebagai kombinasi asam amino esensial dan nonesensial rantai panjang yang dihubungkan oleh ikatan peptida. Asam amino esensial perlu dipasok dari luar sebagai bahan makanan, sedangkan asam amino nonesensial dapat diproduksi oleh tubuh sendiri. Telur, daging unggas, ikan, daging merah, dll dikenal sebagai sumber umum asam amino esensial. Meskipun mengandung asam amino esensial dalam jumlah maksimum, itu menimbulkan masalah bagi orang-orang yang vegetarian, karena sebagian besar protein yang berasal dari tumbuhan tidak mengandung profil asam amino esensial yang lengkap. Dalam hal ini bubuk daun kelor dapat menjadi

alternatif yang baik sebagai sumber protein terutama asam amino esensial.
(Zahidul, 2021)

BEBERAPA UJI PRAKLINIK DAUN KELOR

Karakteristik perlindungan terhadap kerusakan hati dilaporkan tentang ekstrak daun kelor, dan mereka juga membantu mengurangi fibrosis hati. Penelitian Nyoman Budi W Setiawan dkk di Universitas Udayana Bali (2022) menemukan bahwa sebagai imunomodulator, sirup nanoemulsi daun kelor oleifera merangsang aktivasi sel polimorfonuklear (PMN). Sebagai hepatoprotektor, sirup nanoemulsi daun kelor bekerja dengan cara mengurangi efek samping obat tuberkulosis konvensional seperti rifampisin dengan cara menekan kerja sitokrom p450 (CYP1A2 dan CYP2B), sehingga menurunkan produksi hidrazin toksik yang menyebabkan toksisitas hati pada pasien tuberkulosis. Melihat berbagai kepentingan dalam aspek imunomodulator dan hepatoprotektif, sirup nanoemulsi daun kelor dapat digunakan sebagai terapi adjuvant dalam mengatasi tuberkulosis pada anak dengan merangsang aktivasi sel imunitas seperti PMN, meningkatkan penyerapan nutrisi, dan menekan kerja sitokrom p450. (CYP1A2 dan CYP2B).

EFEK SAMPING DAUN KELOR

Kasus ketiga anafilaksis yang mengancam jiwa setelah menelan daun muda *Moringa oleifera* yaitu seorang guru Tunisia berusia 50 tahun, gemuk, tanpa riwayat medis dan alergi makanan atau obat yang diketahui

dibawa ke instalasi gawat darurat di Mahdia, Tunisia dengan sesak napas akut dan angioedema yang meluas di wajahnya dan tubuh. Pada pemeriksaan awal, pasien mengalami gangguan pernapasan, tidak dapat berbicara, dengan eritema difus dan disertai pruritus parah. Dia menggambarkan serangan akut dari gejala ini kira-kira 10 menit setelah menelan beberapa daun muda *Moringa oleifera*. Dia pernah makan sayuran ini satu kali di masa lalunya tanpa gejala. Tanaman ini dibawa dari Pantai Gading dan ditanam dalam kondisi iklim Tunisia. Pasien hipotensi, tekanan darah awalnya 80/30 mmHg, denyut nadi (HR) 180 denyut per menit (bpm), laju pernapasan (RR) 33 napas per menit, saturasi oksigen 91% pada udara ruangan, dan suhu tubuh 37°C. Dia mengalami gangguan pernapasan akut. Pemeriksaan dada didapatkan suara mengi. Pemeriksaan orofaring mengungkapkan langit-langit lunak edema. Gejalanya hilang setelah injeksi adrenalin dan glukokortikoid parenteral serta antihistamin bersamaan dengan nebulisasi bronkodilator. IgE total serum meningkat pada 207 IU/ml. Triptase serum segera setelah masuk meningkat pada 44,5 µg/L (kisaran referensi 0–12 µg/L), konsisten dengan anafilaksis. Pasien menghindari makan *Moringa oleifera* lagi. Satu bulan kemudian, kadar triptase serum kembali ke 9 µg/L dan uji tusuk kulit yang dilakukan di unit gawat darurat dengan daun segar *M. oleifera* menunjukkan reaksi positif dengan diameter bintil 10 mm, sedangkan diameter bintil kontrol positif (histamin) adalah 6 mm, dan diameter wheal kontrol negatif (salin) dan bubuk biji kelor adalah 0 mm (kontrol negatif tes

tusukan bubuk biji *M. oleifera* dan daun diamati pada empat sukarelawan yang tidak pernah terpapar *M. oleifera*).

Moringa oleifera adalah tanaman yang digunakan untuk tujuan pengobatan dengan kemampuan penyembuhan yang diklaim untuk berbagai penyakit peradangan dan kronis. Kelor telah menunjukkan efek penghambatan pada peradangan saluran napas, dan aktivitas anti-asma dan anti-alergi melalui penghambatan pelepasan histamin dan IL-4 . Banyak penelitian *in vitro* dan *in vivo* telah menunjukkan efek anti-inflamasi dan imunomodulator suplementasi dengan daun dan biji *M. oleifera*. Namun, asma akibat kerja yang diinduksi oleh bubuk biji *M. oleifera* telah dijelaskan, dengan uji tusuk kulit positif dan gejala yang dapat direproduksi pada tantangan. Kami juga melaporkan di sini kasus ketiga, sepengetahuan kami, reaksi anafilaksis terhadap *M. oleifera* berdasarkan tingkat triptase serum dan uji tusukan kulit yang dilakukan dengan daun *M. oleifera* segar, sepertinya pasien ini mengembangkan sensitisasi IgE pada daun *M. oleifera* dan bukan pada biji. Memang, ada kemungkinan bahwa daunnya mengandung alergen spesifik (tidak ada dalam biji) atau beberapa protein reaktif silang yang ada pada tanaman lain, yang dapat menyebabkan reaksi anafilaksis. Kasus pertama anafilaksis terhadap *M. oleifera* dilaporkan di Australia di mana seorang pekerja kantoran berusia 40 tahun mengalami angioedema luas di wajah dan tubuhnya dalam waktu 20 menit setelah menelan *M. oleifera* matang, polong muda dari pohon Drumstick. Yang kedua dilaporkan di Prancis dengan daun kelor yang

dimasak pada pasien berusia 30 tahun yang diobati dengan imunoterapi anti-alergi. Baik biji maupun daun bertanggung jawab atas reaksi anafilaksis. Ketiga kasus reaksi anafilaksis terhadap Moringa yang dikenal dengan kualitas anti-alerginya mengungkapkan kemungkinan reaksi hipersensitivitas yang dimediasi IgE setelah konsumsinya.

Alergi *M.oleifera* masih merupakan kondisi yang jarang terjadi, namun peningkatan konsumsinya dapat meningkatkan kejadian reaksi alergi terkait kelor. Oleh karena itu, kami menyarankan agar informasi peringatan harus diberi label dengan jelas pada setiap sediaan yang mengandung tanaman ini karena kasus kami menunjukkan bahwa *M. oleifera* adalah alergen penyebab anafilaksis yang diinduksi oleh makanan dan gejala anafilaksis yang terlihat pada subjek setelah menelan *M. oleifera* dapat benar. Reaksi hipersensitivitas yang diperantarai IgE.

Kasus ini menjadi pengingat bahwa meskipun terapi herbal mungkin mengandung komponen aktif dengan kemanjuran terapeutik; tanaman ini juga dapat menyebabkan respons alergi yang menyimpang, yang berpotensi berbahaya. Uji tusuk kulit pada makanan segar dapat menjadi alat diagnostik yang berguna, selama terdapat kontrol positif dan negatif yang memadai serta kontrol sehat yang tidak terpengaruh. Meskipun ada laporan bahwa *M. oleifera* mengurangi pelepasan histamin dari sel mast, uji tusukan kulit yang positif pada daun segar *M. oleifera* masih dapat ditunjukkan dalam konteks sensitisasi IgE. (Bannour Ichrak, 2022)

O. Nutrisi dan TB

Makronutrien (protein, karbohidrat dan lemak) umumnya dikonsumsi dalam jumlah besar. Karbohidrat dan beberapa lemak diubah menjadi energi, sementara protein dan beberapa lemak digunakan untuk membuat komponen struktural dan fungsional jaringan. (WHO, 2013)

Mikronutrien (vitamin dan mineral) dikonsumsi dalam jumlah kecil dan sangat penting untuk proses metabolisme. Makronutrien dan mikronutrien bekerja sama untuk berkontribusi pada regenerasi jaringan dan integritas seluler. Malnutrisi adalah istilah umum yang mengacu pada kelebihan gizi atau kekurangan gizi atau keduanya. (WHO 2013)

Kekurangan gizi umumnya terkait dengan penyakit dan infeksi seperti gangguan gastrointestinal dan malabsorpsi, pneumonia, TB dan HIV. Hubungan antara TB dan gizi buruk sudah lama diketahui. TB membuat kekurangan gizi lebih buruk dan kekurangan gizi memperlemah kekebalan tubuh, sehingga meningkatkan kemungkinan TB laten akan berkembang menjadi penyakit aktif. Sebagian besar individu dengan TB aktif berada dalam keadaan katabolik dan mengalami penurunan berat badan dan beberapa menunjukkan tanda kekurangan vitamin dan mineral saat diagnosis. (WHO 2013)

Penurunan berat badan di antara penderita TB dapat disebabkan oleh beberapa faktor, termasuk berkurangnya asupan makanan karena kehilangan nafsu makan, mual dan sakit perut; kehilangan nutrisi akibat

muntah dan diare serta perubahan metabolik akibat penyakit. Indeks massa tubuh rendah (BMI) (di bawah 18,5 kg / m²) dan kurangnya penambahan berat badan dengan pengobatan TB dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian dan kambuh kembali TB dan dapat menjadi indikasi tingkat keparahan TB, tanggapan pengobatan yang buruk dan/atau adanya kondisi komorbiditas lainnya (WHO 2013).

Infeksi penyakit menular akut, seperti TB, disertai dengan ragam kompleks tanggapan gizi dan metabolik dalam tubuh. Upaya tubuh untuk melawan infeksi, pengeluaran energi menjadi meningkat, sehingga meningkatkan kebutuhan energi pada penderita TB. Penderita menunjukkan gejala khas dengan hilangnya nafsu makan dan berat badan. Perubahan yang kompleks terjadi dalam metabolisme semua makronutrient protein, karbohidrat dan lemak. Kenaikan pemecahan protein misalnya, menyebabkan atrofi otot pada penderita. (WHO 2013)

Penderita TB juga mengalami penurunan tinggi protein (nitrogen), yang dapat mengakibatkan malabsorpsi akibat diare, kehilangan cairan, elektrolit dan cadangan nutrisi lainnya. Pemecahan protein dan cadangan lainnya disebabkan karena demam juga dapat memperburuk gizi kurang dan lebih lanjut merusak perlawanan terhadap infeksi tersebut. (WHO 2013)

Respon terhadap infeksi juga termasuk dampak mendalam pada status mikronutrien penderita. Vitamin dan mineral merupakan senyawa

yang sangat penting untuk pertumbuhan normal dan pemeliharaan fungsi tubuh, berperan kunci dalam banyak proses metabolisme. Pengeluaran energi meningkat dan kerusakan jaringan terkait dengan infeksi diperkirakan meningkatkan persyaratan mikronutrien seperti vitamin A, E, B6, C, D dan folat. Penurunan kadar darah dari elemen seperti besi, seng dan selenium juga terjadi selama infeksi tersebut (NICUs). (WHO 2013)

Terapi untuk penderita kasus tuberkulosis paru menurut Almatsier (2004) adalah:

1. Energi diberikan sesuai dengan keadaan penderita untuk mencapai berat badan normal.
2. Protein tinggi untuk mengganti sel-sel yang rusak meningkatkan kadar albumin serum yang rendah (75-100 gr).
3. Lemak cukup 15-25 % dari kebutuhan energi total.
4. Karbohidrat cukup sisa dari kebutuhan energi total.
5. Vitamin dan mineral cukup sesuai kebutuhan total.

Penderita dapat diberikan salah satu dari dua macam diit Tinggi Energi Tinggi Protein (TETP) sesuai tingkat penyakit penderita. Dapat dilihat dibawah ini bahan makanan yang dianjurkan dan tidak dianjurkan pada penderita tuberkulosis.

Tabel 2.5 Bahan Makanan yang Dianjurkan dan yang Tidak Dianjurkan menurut Almatsier (2004)

Bahan makanan	Dianjurkan	Tidak Dianjurkan
Sumber	Nasi, roti, makroni dan hasil	Dimasak dengan

karbohidrat	olahan tepung seperti cake, farcis, puding, pastry dan dodol, ubi karbohidrat sederhana seperti gula pasir	banyak minyak kelapa atau santan kental
Sumber protein	Daging sapi, ayam, ikan, telur, susu dan hasil olahan seperti keju dan yogurt.	Dimasak dengan banyak minyak kelapa
Sumber protein Nabati	Semua jenis kacang-kacang dan hasil olahannya seperti tempe dan Keju	
Sayuran	Semua jenis sayuran seperti bayam, buncis, daun singkong, kacang panjang,	
Bahan makanan	Dianjurkan	Tidak Dianjurkan
	labu siam dan wortel direbus, ditumis dan kukus	
Buah-buahan	Semua jenis segar seperti pepaya, semangka, melon, pisang, buah kaleng, buah kering dan jus buah.	
Minuman	Soft drink, madu, sirup, teh dan kopi encer	Minuman rendah kalori
Lemak dan minyak	Minyak goreng, mentega, margarin, santan encer, salad.	Santan yang kental
Bumbu	Bumbu tidak tajam seperti bawang merah, bawang putih, gula dan kecap	Bumbu yang tajam seperti cabe dan lada

Macam diet untuk penyakit TB menurut Almtsier (2004):

1. Diet Tinggi Energi Tinggi Protein I (TETP 1) Energi: 2600 kkal, protein 100 gr (2 gr/kg BB).
2. Diet Tinggi Energi Tinggi Protein II (TETP II) Energi 3000 kkal, protein 125 gr (2,5 gr/kg BB)

Faktor gizi yang meningkatkan risiko TB menurut NICUs:

1. Makronutrien pada TB aktif

Studi menunjukkan bahwa subjek yang menerima suplemen makanan selama pengobatan TB cenderung mendapatkan berat badan lebih banyak dibandingkan dengan mereka yang tidak menerima suplemen makanan, namun kenaikan berat badan belum dikaitkan dengan peningkatan hasil pengobatan TB (WHO 2013).

Saat ini tidak ada bukti yang menunjukkan bahwa proporsi energi makanan dari makronutrients (misalnya protein, karbohidrat dan lemak), atau dikenal sebagai distribusi makronutrien, berbeda untuk orang dengan TB aktif daripada orang tanpa TB. Umumnya dianjurkan agar semua orang mengkonsumsi sekitar 15-30% energi sebagai protein, 25-35% sebagai lemak dan 45-65% sebagai karbohidrat (WHO 2013).

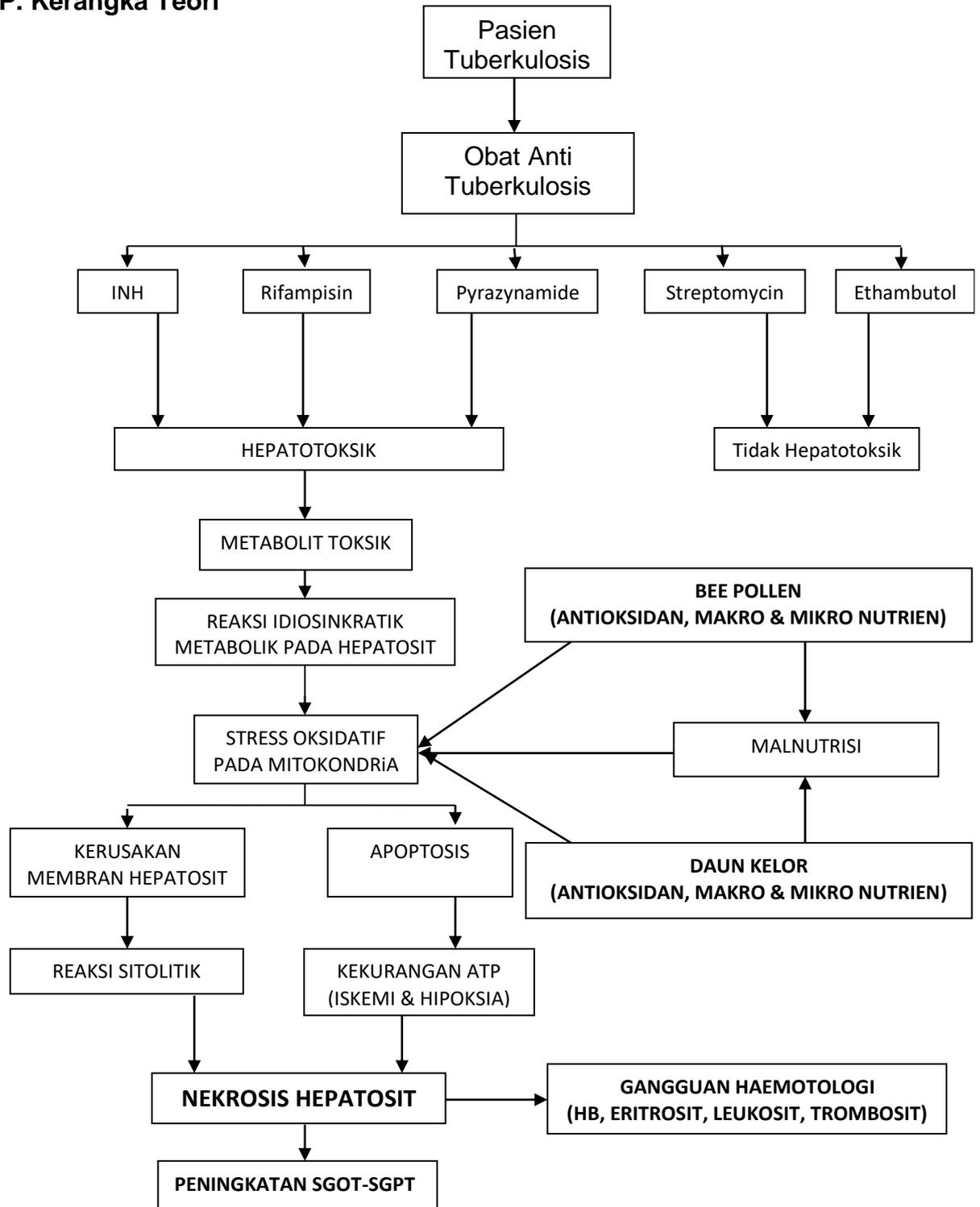
2. Kebutuhan mikronutrien pada TB aktif

Sirkulasi mikronutrien konsentrasi rendah, seperti vitamin A, E dan D, dan mineral besi, seng dan selenium telah dilaporkan dari kohort penderita yang memulai pengobatan untuk TB aktif. Ini biasanya kembali normal setelah 2 bulan pengobatan TB yang tepat. Karena penelitian belum dilakukan mengenai asupan makanan di waktu dekat saat diagnosis, tidak jelas apakah konsentrasi rendah terkait dengan asupan makanan rendah, terhadap proses metabolisme atau penyakit itu sendiri. Tidak diketahui apakah pengamatan kembali ke konsentrasi normal tergantung pada kualitas asupan makanan (WHO 2013).

3. Interaksi obat

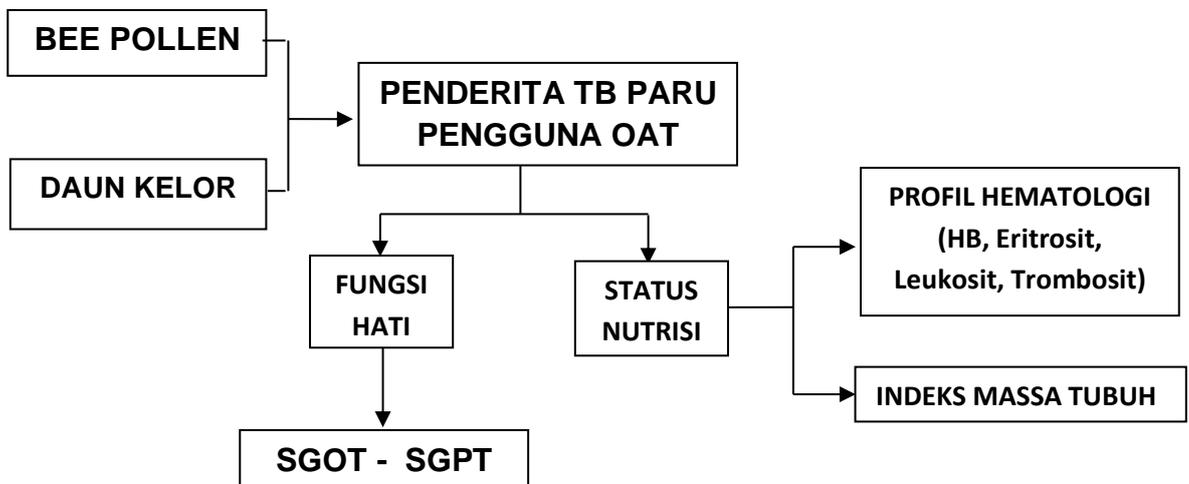
Isoniazid adalah salah satu obat anti TBC paling sering yang digunakan dalam pengobatan penyakit. Obat ini merupakan antagonis vitamin B6 (piridoksin) dan dapat bersifat *case neuropati perifer* (relatif jarang) kedua untuk kekurangan gizi vitamin B6. Ini adalah prosedur standar tambahan untuk orang dewasa dengan 25 mg vitamin B6/hari (dalam bentuk suplemen). Anak-anak tidak diberikan secara rutin vitamin B6, tapi jika tingkat darah mereka rendah atau jika mereka mendapatkan dosis besar isoniazid (lebih dari 10 mg isoniazid/hari), mereka juga akan membutuhkan 25 mg vitamin B6 dalam bentuk suplementasi.

P. Kerangka Teori



GAMBARAN EFEK HEPATOTOKSIK OAT

Q. Kerangka Konsep



Gambar 2.6 Kerangka Konsep

R. . Hipotesis Penelitian

1. Hipotesis Nol (Ho)

Tidak ada efek perbaikan fungsi hati dan status nutrisi pasien TB paru pengguna OAT yang diberikan terapi suportif bee pollen dan daun kelor.

2. Hipotesis Alternatif (Ha)

Ada efek perbaikan fungsi hati dan status nutrisi pasien TB paru pengguna OAT yang diberikan terapi suportif bee pollen dan daun kelor.

S. Definisi Operasional

1. Bee Pollen yang digunakan adalah kapsul berisi bee pollen 500mg dengan aturan pakai tiga kali sehari 2 kapsul 2 jam setelah makan.
2. Daun Kelor yang digunakan adalah kapsul berisi ekstrak kelor 300mg dengan aturan pakai tiga kali sehari 2 kapsul 2 jam setelah makan.
3. Fungsi hati yang akan diperiksa adalah nilai SGOT dan SGPT sebelum dan sesudah pemberian terapi suportif bee pollen dan daun kelor (dengan jarak waktu 4 minggu) pada pasien TB paru yang tengah menjalankan pengobatan OAT.
4. Status Nutrisi yang akan diperiksa adalah indeks masa tubuh pasien, profil hematologi nilai haemoglobin, eritrosit, leukosit dan trombosit sebelum dan sesudah pemberian terapi suportif bee pollen dan daun kelor (dengan jarak waktu 4 minggu) pada pasien TB paru yang tengah menjalankan pengobatan OAT.
5. Pasien TB Paru adalah pasien yang telah terdiagnosis TB Paru oleh ahli dan telah menjalankan pengobatan OAT selama minimal 2 minggu.