

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/372448306>

DASAR-DASAR BIOMEDIK (Pengantar Ilmu Biomedik)

Book · July 2023

CITATIONS

0

READS

4,470

11 authors, including:



Fajar Husen

Medical Laboratory Technology Department of Bina Cipta Husada College of Heal...

35 PUBLICATIONS 49 CITATIONS

SEE PROFILE



Resti Ariani

Politeknik Bina Transfusi Darah

6 PUBLICATIONS 1 CITATION

SEE PROFILE

Dasar-Dasar **BIOMEDIK** Pengantar Ilmu Biomedis

Penulis:

Norma Farizah Fahmi, S.ST.,M.Imun
Rury Trisa Utami, S.Si.,M.Biomed
Nilasari Indah Yuniati, S.Si.,M.Si
Nazula Rahma Shafriani, S.Si.,M.Biomed
Nur Aini Hidayah Khasanah, S.Si., M.Si
Angga Prasetyo, S.Si.,M.Biotech
Fajar Husen, S.Si.,M.Si
Resti Ariani, S.Si.,M.Biomed
Dr. dr. Dona Suzana, M.Si
Haryanto, S.Si.,M.Si
Oktaviani Naulita Turnip, S.Si.,M.Biomed

SONPEDIA.COM

PT. Sonpedia Publishing Indonesia

DASAR-DASAR BIOMEDIK

(Pengantar Ilmu Biomedik)

Penulis :

Norma Farizah Fahmi, S.ST.,M.Imun
Rury Trisa Utami, S.Si.,M.Biomed
Nilasari Indah Yuniati, S.Si.,M.Si
Nazula Rahma Shafriani, S.Si.,M.Biomed
Nur Aini Hidayah Khasanah, S.Si., M.Si
Angga Prasetyo, S.Si.,M.Biotech
Fajar Husen, S.Si.,M.Si
Resti Ariani, S.Si.,M.Biomed
Dr. dr. Dona Suzana, M.Si
Haryanto, S.Si.,M.Si
Oktaviani Naulita Turnip, S.Si.,M.Biomed

Penerbit:

SONPEDIA
Publishing Indonesia

DASAR-DASAR BIOMEDIK

(Pengantar Ilmu Biomedik)

Penulis :

Norma Farizah Fahmi, S.ST.,M.Imun
Rury Trisa Utami, S.Si.,M.Biomed
Nilasari Indah Yuniati, S.Si.,M.Si
Nazula Rahma Shafriani, S.Si.,M.Biomed
Nur Aini Hidayah Khasanah, S.Si., M.Si
Angga Prasetyo, S.Si.,M.Biotech
Fajar Husen, S.Si.,M.Si
Resti Ariani, S.Si.,M.Biomed
Dr. dr. Dona Suzana, M.Si
Haryanto, S.Si.,M.Si
Oktaviani Naulita Turnip, S.Si.,M.Biomed

ISBN : 978-623-09-4498-7 (PDF)

Editor:

Putu Intan Daryaswanti

Penyunting:

Efitra

Desain sampul dan Tata Letak:

Yayan Agusdi

Penerbit :

PT. Sonpedia Publishing Indonesia

Redaksi :

Jl. Kenali Jaya No 166 Kota Jambi 36129 Tel +6282177858344

Email: sonpediapublishing@gmail.com

Website: www.sonpedia.com

Anggota IKAPI : 006/JBI/2023

Cetakan Pertama, Juli 2023

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan dengan
cara Apapun tanpa ijin dari penerbit

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat, karunia, dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan buku ini dengan baik dan lancar. Buku ini berjudul "**DASAR-DASAR BIOMEDIK : Pengantar Ilmu Biomedik**". Tidak lupa kami ucapkan terimakasih bagi semua pihak yang telah membantu dalam penulisan dan penerbitan buku ini.

Bidang biomedik telah mengalami kemajuan pesat dalam beberapa dekade terakhir. Kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi telah membuka pintu untuk pemahaman yang lebih baik tentang proses biologis dalam tubuh manusia dan perkembangan penyakit. Dalam buku ini, kami berusaha untuk membagikan pengetahuan yang luas dan mendalam mengenai prinsip-prinsip dasar yang menjadi dasar dari ilmu biomedik.

Buku ini menguraikan dasar biomedik antara lain anatomi tubuh manusia, fisiologi tubuh manusia, biokimia yang menjelaskan fenomena hidup pada tingkat molekul, sel, organ dan organisme tubuh, termasuk materi metabolisme yang terjadi dalam tubuh manusia. Konsep dasar genetika, sistem kekebalan tubuh serta gangguan kekebalan tubuh dijelaskan secara detail dalam buku ini. Buku "**DASAR-DASAR BIOMEDIK : Pengantar Ilmu Biomedik**" juga membahas prinsip dasar farmakologi, klasifikasi dan contoh obat serta metode diagnostik.

Buku ini merupakan sumber daya penting bagi mahasiswa, peneliti, dan profesional di bidang biomedis. Buku ini memberikan pemahaman mendalam dalam berbagai aspek ilmu biomedis yang menjadi dasar bagi pengembangan ilmu dan pengobatan. Dengan bahasan yang jelas dan terstruktur, buku ini membantu pembaca memahami konsep-konsep penting dan aplikasinya dalam dunia

biomedis, menjadikannya sebagai panduan yang berguna bagi mereka yang ingin mengeksplorasi lebih dalam dalam ilmu biomedis.

Buku ini mungkin masih terdapat kekurangan dan kelemahan. Oleh karena itu, saran dan kritik para pemerhati sungguh penulis harapkan. Semoga buku ini memberikan manfaat dan menambah khasanah ilmu pengetahuan.

Denpasar, Juni 2023

Tim Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	ii
DAFTAR ISI.....	iv
BAGIAN 1 ANATOMI TUBUH MANUSIA.....	1
A. PENGERTIAN ANATOMI.....	1
B. PEMBAGIAN TUBUH MANUSIA	2
C. SISTEM DALAM TUBUH	5
D. KONSEP PERTAHANAN TUBUH (HOMEOSTASIS)	7
BAGIAN 2 FISILOGI MANUSIA.....	9
A. PENGERTIAN FISILOGI MANUSIA.....	9
B. MEKANISME KERJA PADA FISILOGI.....	13
C. ORGANISASI KEHIDUPAN	13
D. CIRI-CIRI MAKHLUK HIDUP	18
BAGIAN 3 STRUKTUR MOLEKULER DAN FUNGSI BIOMOLEKUL.....	20
A. HIERARKI ORGANISASI MOLEKULER DI DALAM SEL.....	20
B. STRUKTUR BIOMOLEKULER.....	22
C. PROTEIN	23
D. ASAM NUKLEAT	25
E. KARBOHIDRAT	28
F. LIPID.....	30
BAGIAN 4 METABOLISME	32
A. PENGERTIAN METABOLISME.....	32
B. METABOLISME KARBOHIDRAT	33
C. METABOLISME LIPID	38

D. METABOLISME ASAM AMINO	40
BAGIAN 5 DASAR GENETIKA	44
A. PENGERTIAN DAN RUANG LINGKUP GENETIKA	44
B. GEN, ALEL, LOKUS DAN KROMOSOM.....	44
C. POLA PEWARISAN MENDEL.....	46
D. PENYIMPANGAN SEMU HUKUM MENDEL.....	50
E. PEWARISAN ALEL MULTIPLE/KODOMINAN	52
F. PEWARISAN DOMINAN-RESESIF PADA MANUSIA	53
G. PEWARISAN SIFAT TERKAIT SEX	54
H. GEN LETAL	55
BAGIAN 6 BIOLOGI MOLEKULAR.....	56
A. PENGANTAR BIOLOGI MOLEKULAR	56
B. REPLIKASI DNA	57
C. SINTESIS PROTEIN.....	60
D. TEKNIK-TEKNIK BIOLOGI MOLEKULAR	64
BAGIAN 7 SISTEM KEKEBALAN TUBUH.....	69
A. DEFINISI DAN KONSEP SISTEM KEKEBALAN TUBUH (IMUNITAS) .	69
B. KOMPONEN SISTEM KEKEBALAN TUBUH	70
C. SISTEM KEKEBALAN TUBUH NON SPESIFIK.....	71
D. SISTEM KEKEBALAN SPESIFIK/ <i>ADAPTIVE</i>	78
BAGIAN 8 GANGGUAN KEKEBALAN TUBUH.....	83
A. AUTOIMMUNE	83
B. HIPERSENSITIVITAS.....	85
C. IMUNODEFISIENSI	91
BAGIAN 9 PRINSIP DASAR FARMAKOLOGI	92

A. PENDAHULUAN	92
B. FARMAKOKINETIK	92
C. FARMAKODINAMIK	98
D. FARMAKOTERAPI.....	105
BAGIAN 10 KLASIFIKASI DAN CONTOH OBAT	108
A. KLASIFIKASI OBAT ORAL DIABETES MELITUS TIPE 2.....	109
B. CONTOH, CARA KERJA DAN EFEK SAMPING OBAT ORAL DIABETES MELITUS TIPE 2.....	110
C. RISET OBAT HERBAL DIABETES MELITUS TIPE 2.....	114
BAGIAN 11 METODE DIAGNOSTIK.....	118
A. METODE DIAGNOSTIK MIKROSKOPIS DAN KULTUR	118
B. METODE DIAGNOSTIK MOLEKULER	122
C. METODE DIAGNOSTIK SEROLOGI.....	125
DAFTAR PUSTAKA	129
TENTANG PENULIS	140

BAGIAN 1

ANATOMI TUBUH MANUSIA

A. PENGERTIAN ANATOMI

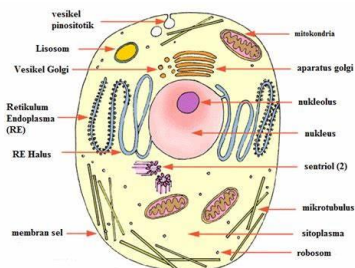
1. Pengertian Anatomi

Anatomi adalah ilmu yang mempelajari struktur dan hubungan antara bagian-bagian tubuh makhluk hidup. Bidang ilmu ini mempelajari tampilan dan fitur luar serta bagian dalam tubuh makhluk hidup. Singkatnya, ilmu anatomi adalah ilmu tentang bentuk dan bagian sebuah organisme.

2. Organisasi dan Sistem Kehidupan

Tubuh disusun oleh berbagai tingkat pengorganisasian struktur dan kompleksitas. Tingkat terendah adalah *atom* yang bergabung membentuk *molekul*. Ikatan kimia antara atom menyediakan kerangka kerja pada saat semua aktivitas hidup yang dasar.

a. Sel adalah unit fungsional terkecil tubuh. Kumpulan sel membentuk jaringan, yang memiliki fungsi tertentu. Sel terdiri dari membrane plasma dimana didalamnya terdapat sejumlah organel yang dikelilingi cairan sitosol. Dalam organel terdapat inti sel (nucleus), mitokondria, ribosom, retikulum endoplasma, dan golgi, lisosom, dan sitoskeleton (gambar 1.1)



Gambar 1.1 Organel Sel

Sel tidak terus-menerus tumbuh, ia akan membelah dirinya menjadi dua anam sel yang selanjutnya sel tersebut akan mengalami pemecahan untuk menggantikan sel-sel yang telah rusak karena suatu penyakit. Perpecahan sel ini disebut mitosis.

- b. Jaringan adalah sekelompok sel yang sama dan melakukan fungsi umum. Jaringan tubuh terdiri dari banyak sel dan diklasifikasikan menurut bentuk, ukuran dan fungsi. Jaringan dalam tubuh memiliki empat kelompok, yaitu jaringan epitel, jaringan otot, jaringan saraf, dan jaringan ikat.
- c. Organ adalah sekelompok jaringan yang berbeda bekerjasama dalam melakukan kegiatan tertentu. Misalnya jantung, jantung adalah organ yang terdiri dari otot, saraf, jaringan ikat dan jaringan epitel.
- d. Sistem organ adalah kumpulan organ yang membentuk system dan memiliki fungsi tertentu untuk mempertahankan homeostasis serta menjaga Kesehatan individu. Sistem pencernaan misalnya, melibatkan kegiatan terkoordinasi dari banyak organ, termasuk mulut, usus kecil, usus besar, pankreas dan hati.
- e. Organisme adalah system yang memiliki karakteristik hidup dan kemampuan untuk mendapatkan dan memproses energi, kemampuan untuk merespon terhadap perubahan lingkungan dan kemampuan untuk bereproduksi.

B. PEMBAGIAN TUBUH MANUSIA

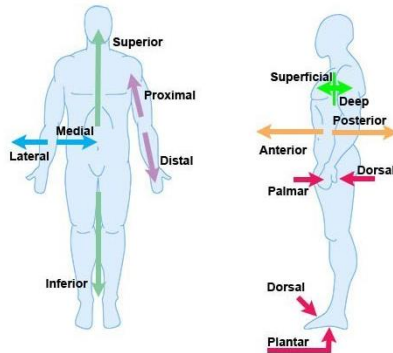
1. Istilah Anatomi

Posisi anatomi. Semua deskripsi anatomis disesuaikan dengan posisi anatomi. Hal ini dibuat untuk memastikan keakuratan dan konsistensi agar tidak terjadi kesalahpahaman. Posisi anatomi adalah posisi saat tubuh berada dalam posisi tegak lurus dengan kepala menghadap ke depan, lengan di samping tubuh dengan telapak tangan terbuka ke depan, dan kedua kaki rapat menghadap ke depan.

Bidang median. Bidang median adalah bidang yang membelah tubuh secara longitudinal melalui garis tengah tubuh sehingga membagi tubuh menjadi bagian kiri dan kanan.

Tabel. 1.1 Orientasi bidang dalam anatomi

Orientasi bidang	Arti
Anterior	Bagian tubuh terletak dekat/lebih di depan bidang koronal
Distal	Menjauhi pangkal tubuh
Externa	Bagian tubuh yang letaknya lebih jauh dengan titik pusat
Interna	Bagian tubuh yang letaknya lebih dekat dengan titik pusat
Horizontal	Tegak lurus bidang median, sejajar poros tubuh
Lateral	bagian tubuh yang lebih jauh dari bidang median
Medial	Bagian tubuh yang terletak lebih dekat dengan bidang median
Median	Bidang tengah tubuh, memisahkan tubuh menjadi dua bagian yang simetris
Posterior (Dorsal)	Bagian tubuh yang letaknya mendekati punggung pada bidang yang membelah depan dan belakang
Proksimal	Mendekati pangkal tubuh
Sagittal	Sejajar dengan median, tetapi di luar bidang median
Superior	Bagian atas
inferior	Bagian bawah
Transversal	Tegak lurus bidang median, memotong poros tubuh



Gambar 1.2 Istilah Regional dan Direksional

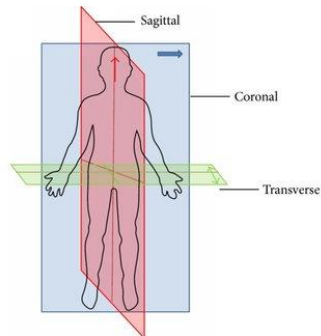
Istilah regional. Istilah yang digunakan untuk menggambarkan bagian-bagian tubuh.

Istilah direksional. Istilah ini digunakan untuk menggambarkan lokasi bagian tubuh dalam kaitannya dengan bagian tubuh lainnya (Tabel 1.1)

2. Bidang Tubuh

Terdapat tiga bidang tubuh, yang terletak pada sudut yang tepat satu sama lain. Bidang-bidang ini memisahkan tubuh ke dalam beberapa bagian dan digunakan untuk memvisualisasi atau menjelaskan pengaturan internalnya dari perspektif yang berbeda. Posisi anatomis digunakan sebagai posisi rujukan dalam mendeskripsikan bidang tubuh (Gambar 1.2)

- Bidang median. Ketika tubuh dibagi secara longitudinal melalui garis tengah ke arah belahan kanan dan kiri, ini telah terbagi berdasarkan bidang median
- Bidang koronal. Bidang koronal atau frontal memisahkan tubuh secara longitudinal menjadi bagian anterior (depan) dan posterior (belakang).
- Bidang melintang. Bidang melintang atau horizontal menjadikan tubuh terpisah menjadi bagian atas dan bagian bawah.



Gambar 1.3 Bidang Tubuh

C. SISTEM DALAM TUBUH

Pembagian sistem-sistem dalam tubuh berdasarkan ilmu yang mempelajari bagian-bagian tertentu:

- *Osteologi* ilmu tentang tulang
- *Artrologi* ilmu tentang sendi
- *Miologi* ilmu tentang otot
- *Splankologi* ilmu tentang organ atau visera
- *Neurologi* ilmu tentang saraf

Apabila dikelompokkan berdasarkan fungsi, maka pembagiannya adalah :

Sistem Lokomotorik, membahas bagian-bagian yang berhubungan dengan gerak tubuh. Sistem kerangka yang terdiri dari tulang-tulang, tulang rawan, dan membrane tertentu. Sistem *Artikulatorik* membahas tentang sendi dan sistem otot (otot, fasia dan tendon)

Sistem pembuluh darah. Membahas tentang sistem sirkulasi dan sistem saluran limfe. Sistem transport yang utama yaitu darah. Darah dipompa keseluruh tubuh oleh jantung, oksigen dibawa dari paru-paru, dan karbondioksida dikumpulkan dari jaringan.

Sistem pencernaan. pada sistem ini akan mengurai makanan menjadi molekul-molekul kecil zat gizi yang dapat diserap dalam plasma untuk didistribusikan ke seluruh sel. Sel ini memindahkan air dan elektrolit dari luar ke dalam. Sistem ini juga mengeluarkan sisa-sisa makanan yang tidak dicerna tubuh melalui feses.

Sistem respirasi. Sistem ini bekerja untuk mengambil oksigen di udara dan mengeluarkan karbondioksida yang tidak dibutuhkan tubuh.

Sistem kemih. Sistem ini bekerja untuk mengeluarkan kelebihan garam, air dan elektrolit lain dari plasma melalui urine, Bersama zat-zat sisa selain karbondioksida.

Sistem rangka. Sistem ini terdiri dari rangkaian tulang yang mendukung dan melindungi beberapa organ lunak, terutama dalam tengkorak dan panggul. Kerangka ini juga berfungsi sebagai penopang otot sehingga memungkinkan terjadinya gerakan pada tubuh.

Sistem Otot. Sistem ini bertugas untuk menggerakkan tulang-tulang yang melekat kepadanya. Otot juga dikaitkan pada tulang rawan, ligament dan kulit. Otot kerangka biasanya dikaitkan pada dua tempat tertentu, tempat yang terkuat disebut origo (asal) dan yang lebih dapat bergerak disebut insersio.

Sistem integument. Sistem ini berfungsi sebagai pelindung bagian luar yang mencegah cairan dari luar masuk ke dalam tubuh dan mikroorganisme asing masuk kedalam tubuh. Sistem ini juga bertugas dalam mengatur suhu tubuh, dengan mengatur produksi keringat dan mengatur aliran darah hangat ke kulit.

Sistem imun. Sistem ini membantu pertahanan tubuh dari serangan benda asing dan sel-sel tubuh yang menjadi sel kanker. Sistem ini juga membantu perbaikan dan penggantian sel yang tua atau rusak.

Sistem Saraf terdiri dari susunan saraf pusat yang mencakup otak dan sumsum tulang belakang. Sistem saraf perifer yatau saraf tepi mencakup urat-urat saraf yang berasal dari otak dan sumsum tulang belakang, sistem ini bertugas untuk mengontrol dan mengoordinasikan aktivitas tubuh. Sistem saraf juga dapat mendeteksi dan membuat reaksi terhadap berbagai perubahan dari luar tubuh.

Sistem endokrin. Sistem ini bertugas untuk mengatur aktivitas yang lebih mementingkan daya tahan (durasi) daripada kecepatan. Sistem ini juga bertugas untuk mengontrol konsentrasi zat-zat gizi dengan menyesuaikan fungsi ginjal, mengontrol volume serta komposisi elektrolit lingkungan internal.

Sistem Reproduksi. Sistem ini menjadi salah satu sistem terpenting bagi keberlangsungan hidup suatu makhluk.

D. KONSEP PERTAHANAN TUBUH (HOMEOSTASIS)

Homeostasis adalah suatu keadaan dimana tubuh mempertahankan keseimbangan dalam menghadapi segala kondisi yang dihadapi. Istilah homeostasis digunakan oleh ahli fisiologi untuk menjelaskan pemeliharaan bergabai kondisi yang selalu konstan di dalam tubuh.

1. Dasar dasar homestasis

Menurut ahli ilmu faal Walter Cannon dari Amerika Serikat, ada 4 postulat yang mendasari homeostasis, yaitu:

- a. Peran sistem saraf dalam mempertahankan kesesuaian lingkungan dalam dengan kehidupan;
 - b. Adanya kegiatan pengendalian yang bersifat tonik;
 - c. Adanya pengendalian yang bersifat antagonistik;
 - d. Suatu sinyal kimia yang dapat mempunyai pengaruh yang berbeda dalam jaringan tubuh.
- 2. Sistem control homeostasis**
- a. Kontrol Intrinsik

Kontrol intrinsik terdapat di dalam organ yang bersangkutan. Contoh saat suatu otot beraktivitas menggunakan oksigen dan mengeluarkan karbondioksida untuk menghasilkan energi dibutuhkan.

b. Kontrol Ekstrinsik

Kontrol ekstrinsik yaitu mekanisme pengatur yang dicetuskan dari luar suatu organ untuk mengubah aktivitas organ tersebut.

3. Tahapan-tahapan homeostasis

Homeostasis terdiri dari 3 tahap :

a. Homeostasis Primer

Homeostasis primer ini bersifat cepat dan tidak tahan lama. homeostasis primer terjadi apabila terdapat desquamasi dan luka kecil pada pembuluh darha. Homeostasis ini melibatkan tunika intima pembuluh darah dan trombosit. Jika homeostasis primer belum cukup untuk mengompenasi luka, maka akan berlanjut menuju homeostasis sekunder.

b. Homeostasis sekunder

Homeostasis sekunder ini mencakup pembentukan jaringan-jaringan fibrin. Jika terjadi luka yang besar pada pembuluh darah atau jaringan lain, vasokonstriksi dan sumbatan tromborsit belum cukup mengkompensasi luka ini maka terjadilah homeostasis sekunder. Homeostasis sekunder ini bersifat *delayed* dan *long-term response*. Jika proses ini sudah cukup menutup luka, maka akan berlanjut pada proses homeostasis tersier.

c. Homeostasis Tersier

Fungsi dari homeostasis tersier adalah untuk mengontrol agar aktivitas koagulasi tidak berlebihan. Homeostasis tersier ini melibatkan sistem *fibrinolysis*.

BAGIAN 2

FISIOLOGI MANUSIA

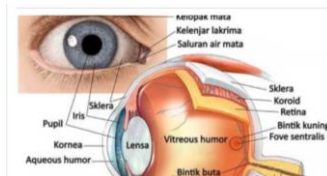
A. PENGERTIAN FISIOLOGI MANUSIA

Fisiologi berasal dari bahasa Yunani, yaitu *Physis* yang artinya Function/faal atau kerja (sesuatu yang ada hubungannya dengan mekanisme), dan *Logia* yang artinya ilmu, jadi secara bahasa pengertian Fisiologi dapat dikatakan sebagai ilmu yang mempelajari mekanisme fungsional/pekerjaan dari masing-masing jaringan dan organ tubuh. Definisi Fisiologi (ilmu faal) dalam arti luas adalah cabang dari ilmu biologi yang membahas tentang fungsi-fungsi dari alat tubuh makhluk hidup agar tetap dapat mempertahankan kehidupannya dan bisa di definisikan juga sebagai Ilmu yang mempelajari faal atau fungsi dari tiap-tiap jaringan tubuh atau bagian dari alat-alat tubuh dan sebagainya.

Dibawah ini adalah beberapa contoh dari proses-proses yang selalu terjadi di tubuh kita:

1. Mata

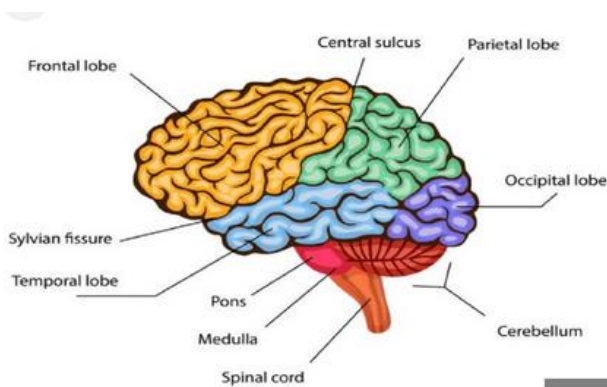
Mata berfungsi untuk merubah obyek gambar atau apa pun yang kita lihat menjadi sinyal listrik (impuls saraf) yang akan menyalurkan informasi ke otak untuk kemudian diproses lebih lanjut.



Gambar 2.1 Mata

2. Otak

Otak manusia adalah struktur pusat pengaturan yang memiliki volume sekitar 1.350cc dan terdiri atas 100 milyar sel saraf atau neuron. Otak mengatur dan mengkoordinir sebagian besar, gerakan, perilaku dan fungsi tubuh homeostasis seperti detak jantung, tekanan darah, keseimbangan cairan tubuh, dan suhu tubuh. Otak manusia bertanggung jawab terhadap pengaturan seluruh badan dan pemikiran manusia. Oleh karena itu, terdapat kaitan erat antara otak dan pemikiran.



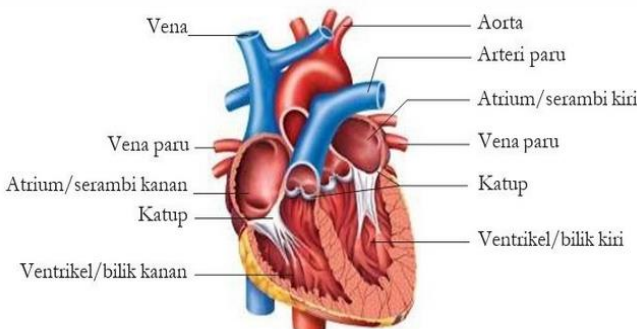
Gambar 2.2 Otak

3. Jantung

Jantung dapat dianggap sebagai 2 bagian pompa yang terpisah terkait fungsinya sebagai pompa darah. Masing-masing terdiri dari satu atrium-ventrikel kiri dan kanan. Berdasarkan sirkulasi dari kedua bagian pompa jantung tersebut, pompa kanan berfungsi untuk sirkulasi paru sedangkan bagian pompa jantung yang kiri berperan dalam sirkulasi sistemik untuk seluruh tubuh. Ada 5 pembuluh darah mayor yang mengalirkan darah dari dan ke jantung. Vena cava inferior dan vena cava superior mengumpulkan darah dari sirkulasi vena (disebut darah biru) dan mengalirkan darah biru tersebut ke jantung sebelah kanan. Darah masuk ke atrium kanan, dan melalui katup trikuspid menuju ventrikel kanan, kemudian ke

paru-paru melalui katup pulmonal. Darah yang biru tersebut melepaskan karbondioksida, mengalami oksigenasi di paru-paru, selanjutnya darah ini menjadi berwarna merah. Darah merah ini kemudian menuju atrium kiri melalui keempat vena pulmonalis. Dari atrium kiri, darah mengalir ke ventrikel kiri melalui katup mitral dan selanjutnya dipompakan ke aorta.

Tekanan arteri yang dihasilkan dari kontraksi ventrikel kiri, dinamakan tekanan darah sistolik. Setelah ventrikel kiri berkontraksi maksimal, ventrikel ini mulai mengalami relaksasi dan darah dari atrium kiri akan mengalir ke ventrikel ini. Tekanan dalam arteri akan segera turun saat ventrikel terisi darah. Tekanan ini selanjutnya dinamakan tekanan darah diastolik. Kedua atrium berkontraksi secara bersamaan, begitu pula dengan kedua ventrikel

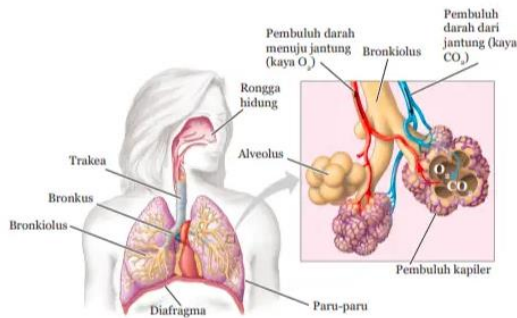


Gambar 2.3 Jantung

4. Paru-paru

Fungsi paru-paru yang utama adalah sebagai tempat pertukaran gas dalam tubuh manusia. Selain sebagai tempat pertukaran gas, paru-paru dalam sistem pernapasan juga melakukan peran lain yang penting, yaitu: Menjaga suhu dan tingkat kelembaban dalam tubuh tetap normal. Paru-paru, terdiri dari jutaan alveolus yang menerima udara dari bronkiolus dan bertugas sebagai tempat pertukaran oksigen dan karbon dioksida. Diafragma, yaitu otot pernapasan

utama yang dapat berkontraksi dan berelaksasi secara bergantian sehingga membuat udara dapat masuk dan keluar dari paru-paru.

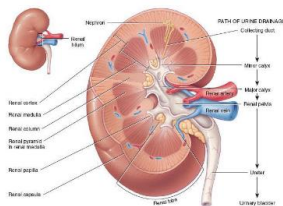


Gambar 2.4 Paru-Paru

5. Ginjal

Ginjal merupakan salah satu organ terpenting dalam tubuh. Fungsi ginjal yang utama adalah menyaring senyawa racun dari darah. Artinya, racun-racun ini dapat tersebar ke seluruh tubuh hingga mengancam nyawa apabila organ tersebut tidak bekerja dengan baik.

Dalam satu menit, lebih dari 1 liter darah akan mengalir melalui kedua ginjal, yang selanjutnya akan memproses darah untuk memisahkan bahan yang dibutuhkan (ditahan tetap dalam tubuh) dan bahan yang tidak dibutuhkan (dibuang keluar melalui urin). Dan ginjal Anda akan menghasilkan urin satu mL.



Gambar 2.5 Morfologi Ginjal

B. MEKANISME KERJA PADA FISILOGI

1. Pendekatan Mekanistik

Banyak ahli fisiologi yang menggunakan pendekatan mekanistik untuk menjelaskan suatu fungsi tubuh. Mereka memandang tubuh sebagai suatu mesin yang mekanisme kerjanya dapat dijelaskan berdasarkan rangkaian konsep sebab-akibat dari proses-proses fisik dan kimiawi. Demikianlah para ahli fisiologi menjelaskan "bagaimana" suatu proses yang berlangsung didalam tubuh.

2. Pendekatan Teleologis

Menjelaskan fungsi-fungsi tubuh berdasarkan pemenuhan suatu kebutuhan tubuh, tanpa memperdulikan bagaimana proses dari hasil akhir pemecahan suatu masalah bisa tercapai. Jadi pendekatan ini lebih menekankan pada aspek "mengapa" atau tujuan dari proses-proses tubuh (fungsi).

C. ORGANISASI KEHIDUPAN

1. Atom

Atom merupakan bagian paling kecil dari benda atau satuan dasar dari suatu materi. Contohnya seperti Hidrogen, Oksigen, Nitrogen

2. Sel

Gabungan dari bermilyar–milyar molekul–molekul dengan aturan dan cara–cara tertentu yang membentuk sel. Sel adalah unit struktur dan fungsional yang paling dasar dari tubuh kita.

Contoh fungsional dari sel yang dimiliki organisme adalah sebagai berikut:

- a. Sel otot berfungsi untuk kontraksi
- b. Sel saraf berfungsi memulai menghantarkan sinyal listrik / impuls
- c. Sel epitel untuk sekresi absorpsi dan proteksi
- d. Sel jaringan ikat membentuk zat –zat interseluler untuk menunjang sel–sel lainnya.

3. Jaringan

Jaringan merupakan kumpulan dari sel yang sama bentuk dan fungsinya. Contoh jaringan yaitu Jaringan otot, jaringan ikat, jaringan epitel, jaringan saraf

4. Organ

Organ merupakan kumpulan jaringan. Organ memiliki satu fungsi atau lebih dari satu fungsi. Di dalam tubuh manusia organ dibedakan atas organ dalam dan organ luar. Contohnya seperti mata, jantung, otak kecil, otak besar, hidung, paru-paru,dll.

5. Sistem

Gabungan dari beberapa organ yang bekerja sama untuk melakukan aktivitas dan fungsi yang lebih kompleks. Setiap organ tidak dapat terpisahkan dari organ lainnya dalam menjalankan fungsi tersebut.

Terdapat 11 sistem dalam tubuh yaitu :

a. Sistem Skeleton

Sistem rangka atau sistem skeletal merupakan suatu sistem dalam tubuh manusia yang terdiri atas rangkaian tulang-tulang yang dihubungkan oleh persendian untuk membentuk sistem penyangga struktur tubuh.

Sistem skeletal terdiri atas beberapa tipe yaitu :

- 1) Jaringan tulang.
- 2) Jaringan ikat fibrosa sebagai pembentuk ligament yang menghubungkan tulang dengan tulang.
- 3) Jaringan cartilage

b. Sistem Otot

merupakan *adalah* jaringan di dalam tubuh manusia yang berfungsi sebagai alat gerak aktif untuk membantu tulang supaya dapat bergerak.

Sifat-sifat Otot yaitu:

- 1) Mudah terangsang (*irritability*)

- 2) Mudah berkontraksi (*contractility*)
- 3) Dapat melebar (*extensibility*)
- 4) Dapat diregang (*elasticity*)
- 5) Mempunyai irama kontraksi (otot jantung)

c. Sistem Saraf

Sistem saraf merupakan jaringan kompleks yang memiliki peran penting untuk mengatur setiap kegiatan dalam tubuh. Beberapa fungsi sistem saraf yang sering Anda dengar adalah untuk berpikir, melihat, bergerak, hingga mengatur berbagai kerja organ tubuh.

d. Sistem Endokrin

Sistem endokrin adalah control kelenjar tanpa saluran (*ductless*) yang menghasilkan hormon yang tersirkulasi di tubuh melalui aliran darah untuk mempengaruhi organ-organ lain. Hormon bertindak sebagai “pembawa pesan” dan di bawah oleh aliran darah ke berbagai sel dalam tubuh yang selanjutnya akan menerjemahkan “pesan” tersebut menjadi suatu tindakan. sistem endokrin terutama berhubungan dengan pengaturan sebagai fungsi metabolisme tubuh, mengatur kecepatan reaksi kimia di dalam sel atau transpor zat-zat melalui membran sel atau aspek-aspek metabolisme sel lainnya seperti pertumbuhan dan sekresi.

e. Sistem Cardiovascular

Sistem kardiovaskuler merupakan suatu sistem yang secara umum berperan mengedarkan darah ke seluruh tubuh, sekaligus membawa oksigen dan zat gizi ke semua jaringan tubuh serta mengangkut semua zat buangan. Sistem ini melibatkan jantung, pembuluh darah dan darah. Jantung adalah organ berongga dan berotot yang memompa semua darah; sebanyak lebih kurang lima liter; ke seluruh tubuh sekitar satu putaran per menit atau lebih cepat di saat berolahraga. Darah mengalir melalui jaringan pembuluh yang mencapai semua bagian tubuh. Arteri membawa darah dari jantung

ke pembuluh-pembuluh yang lebih kecil, lalu ke kapiler-kapiler, dan kemudian berbalik memasuki jaringan vena, yang membawa darah kembali ke jantung.

Fungsi sistem kardiovaskuler antara lain:

- 1) Sebagai alat transportasi, mengangkut bahan-bahan yang dibutuhkan sel seperti oksigen, glukosa, dan lain-lain, serta membawa bahan sisa seperti CO₂, urea untuk dibuang;
- 2) Sebagai pengatur/regulasi, yang berperan dalam menyampaikan hormone ke organ target, serta berperan dalam regulasi suhu;
- 3) Sebagai proteksi, ikut berperan dalam sistem imunitas tubuh dan pembekuan darah.

f. Sistem Lymphatic

Sistem limfatik adalah suatu sistem sirkulasi sekunder yang berfungsi mengalirkan limfa atau getah bening di dalam tubuh, terutama antarkelenjar limfa. Limfa berasal dari plasma darah yang keluar dari sistem kardiovaskular ke dalam jaringan sekitarnya. Limfa atau getah bening adalah cairan jernih kekuning-kuningan yang berisi sel-sel darah putih, keping darah, dan fibrinogen. Kandungan fibrinogen pada limfa menyebabkan limfa mampu membeku. Cairan getah bening tidak selalu berada di dalam pembuluh limfa, oleh karena itu disebut sebagai peredaran terbuka. Cairan ini kemudian dikumpulkan oleh sistem limfa melalui proses difusi ke dalam kelenjar limfa dan dikembalikan ke dalam sistem sirkulasi. Aliran cairan limfa tidak dipompa oleh jantung seperti pada peredaran darah, tetapi mengalir karena desakan otot-otot rangka di sekitar pembuluh limfa.

g. Sistem Pernapasan

Sistem pernapasan pada manusia adalah sekumpulan organ yang terlibat dalam proses pertukaran oksigen dan karbon dioksida dalam darah. Seseorang dapat dikatakan memiliki laju pernapasan normal apabila ia bernapas sebanyak 12–20 kali per menit saat istirahat dan berlangsung secara berkesinambungan.

h. Sistem Pencernaan makanan

Sistem pencernaan merupakan sekumpulan jaringan organ yang berfungsi mencerna dan mengolah makanan untuk memenuhi kebutuhan nutrisi tubuh. Sistem pencernaan ini berupa saluran yang memanjang mulai dari mulut hingga anus. Dalam menjalankan fungsinya, sistem pencernaan akan dikendalikan oleh sistem saraf, aliran darah, serta berbagai macam hormon di dalam tubuh. Bagian tubuh ini juga dibantu oleh enzim untuk mengoptimalkan proses penguraian makanan menjadi molekul yang lebih kecil.

i. Sistem Urinaria

Sistem urinaria adalah suatu sistem tempat terjadinya proses penyaringan darah sehingga darah bebas dari zat-zat yang tidak dipergunakan oleh tubuh dan menyerap zat-zat yang masih dipergunakan oleh tubuh. Zat-zat yang tidak dipergunakan oleh tubuh larut dalam air dan dikeluarkan berupa urin (air kemih). Sistem urinaria dalam tubuh terdiri dari ginjal, ureter, kandung kemih dan uretra.

j. Sistem Reproduksi

Sistem reproduksi merupakan suatu rangkaian dan interaksi organ dan zat dalam organisme yang bertujuan untuk berkembang biak untuk mewariskan sifat-sifat induknya kepada keturunan berikutnya.

k. Sistem Integumen

6. Organisme

Tingkat organisasi kehidupan yang memiliki sifat hidup. Organisme adalah makhluk hidup yang terdiri dari banyak komponen yang senantiasa bekerja sama dalam menjalankan aktivitas kehidupan. Contohnya Manusia, Hewan, Tumbuhan. Organism adalah makhluk hidup yang membutuhkan makanan (nutrisi) serta mengeluarkan limbah, tumbuh serta melakukan perkembangan biak lalu mati.

D. CIRI-CIRI MAKHLUK HIDUP

1. Makan

Semua makhluk hidup memerlukan makanan. Tumbuhan dan hewan memerlukan makanan yang berbeda. Tumbuhan memerlukan zat-zat anorganik, sedangkan hewan memerlukan zat-zat organik untuk makanannya. Zat organik umumnya terdapat

Secara bebas di alam, misalnya air, mineral, dan gas karbondioksida. Makhluk hidup memerlukan makanan untuk mendapatkan energi. Energi diperoleh digunakan untuk bergerak, tumbuhan, menanggapi rangsangan, dan berkembang biak.

2. Metabolisme

Metabolisme merupakan keseluruhan reaksi kimia yang berlangsung di dalam makhluk hidup. Proses metabolisme memerlukan bahan dasar yang disebut substrat. Substrat tersebut berupa nutrisi atau zat makanan. Selain memerlukan substrat, proses metabolisme juga memerlukan oksigen, Oksigen yang diperlukan diperoleh dengan cara bernapas. Pada reaksi metabolisme, makanan yang kita cerna akan dipecah-pecah menjadi berbagai macam senyawa kimia dan energi.

3. Melakukan Adaptasi

Adaptasi adalah penyesuaian diri yang dilakukan oleh makhluk hidup terhadap perubahan lingkungan. Sebagai contoh, Hewan juga memiliki kemampuan beradaptasi yang terlihat dari bagian dari tubuh atau perilakunya. Kaki itik memiliki selaput renang di sela-sela jari kaki untuk mempermudah itik saat berenang atau berjalan di atas Lumpur. Kerbau berkubang pada saat terik siang hari sebagai usaha untuk menjaga agar tubuhnya tidak terlalupanas.

4. Tumbuh dan Berkembang

Jika biji tumbuhan ditanam, biji akan berkecambah dan tumbuh menjadi besar dan rimbun. Pertumbuhan pada ayam dimulai dari

telur ayam yang menetas menjadi anak ayam, lalu tumbuh menjadi ayam dewasa. Semua makhluk hidup mengalami proses pertumbuhan dan perkembangan

5. Bereproduksi

Manusia, hewan, tumbuhan, mempunyai kemampuan untuk bereproduksi atau berkembang biak. Contohnya manusia bisa melahirkan individu baru sebagai keturunannya. Lalu hewan dapat menghasilkan anak-anaknya yang nanti berkembang jadi dewasa, kemudian tanaman bisa menghasilkan biji atau tunas supaya menjadi tanaman berikutnya.

BAGIAN 3

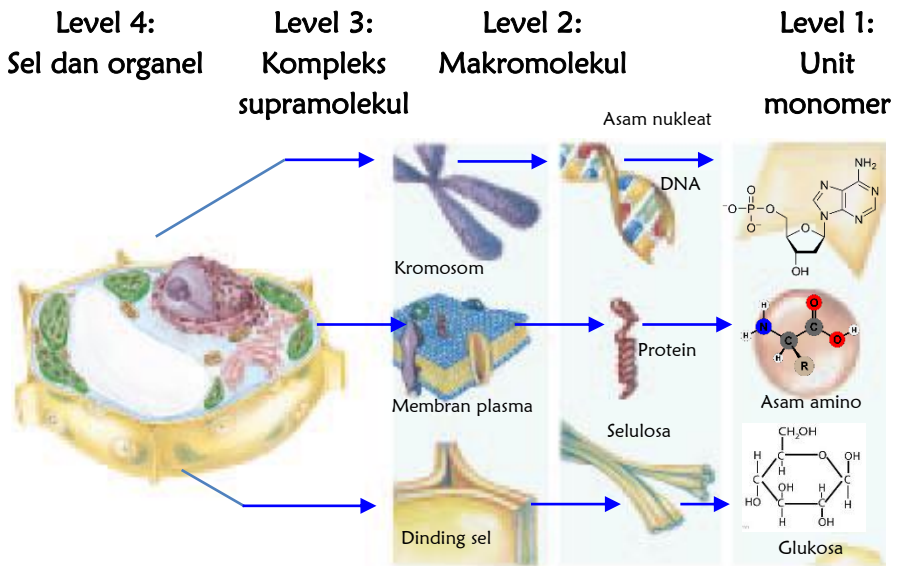
STRUKTUR MOLEKULER DAN FUNGSI BIOMOLEKUL

A. HIERARKI ORGANISASI MOLEKULER DI DALAM SEL

Tubuh manusia tersusun dari sekitar 30 triliun sel yang secara bersamaan melakukan fungsi penting kehidupan. Sel dapat melakukan fungsinya dengan bantuan beberapa molekul organik yang terkandung di dalamnya, yang dikenal dengan biomolekul.

Biomolekul memiliki struktur dan ukuran yang beragam, serta terlibat dalam berbagai fungsi kehidupan. Biomolekul terdiri atas lebih dari 25 unsur alami, dengan unsur utama berupa karbon (C), hidrogen (H), oksigen (O), fosfor (P), dan nitrogen (N). Unsur C dapat membentuk ikatan tunggal dengan atom H, serta ikatan tunggal dan rangkap dengan atom O atau N, juga mampu membentuk ikatan yang sangat stabil dengan sesama atom C membentuk rantai linier, bercabang, atau siklik. Jenis gugus fungsi tersebut menentukan sifat kimia biomolekul.

Beberapa biomolekul merupakan molekul yang berukuran besar (makromolekul), berupa polimer dengan massa molekul sangat besar dan dibangun dari prekursor sederhana atau monomernya. Jumlah unit monomer pembentuk polimer berkisar dari puluhan sampai jutaan. Pembentukan makromolekul merupakan aktivitas sel yang menghabiskan energi paling banyak. Makromolekul ini kemudian membentuk molekul lebih besar, menjadi kompleks supramolekul yang memiliki fungsi tertentu.



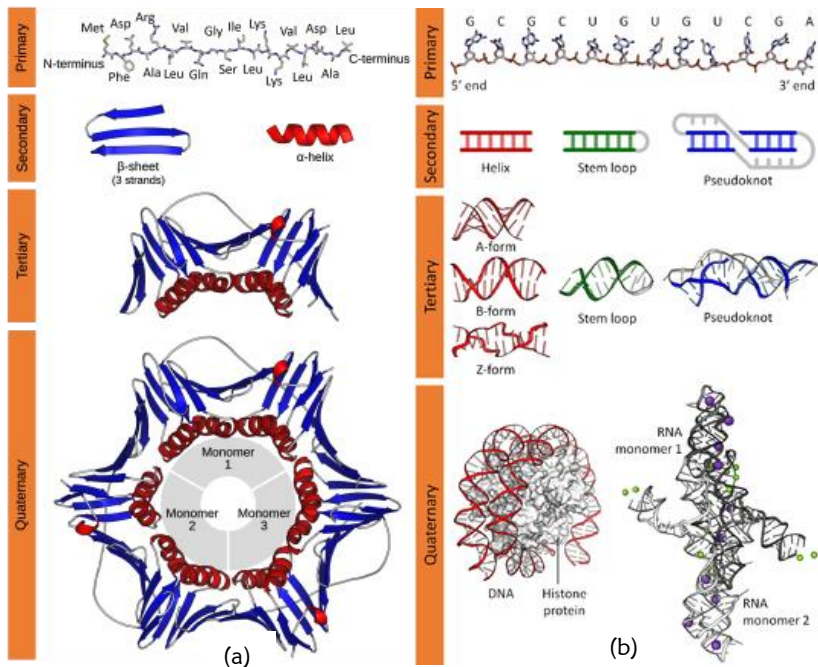
Gambar 3.1 Hierarki struktural dalam organisasi molekuler sel

Pada sel tumbuhan, nukleus merupakan organel yang mengandung beberapa jenis kompleks supramolekul, termasuk kromosom. Kromosom terdiri atas makromolekul DNA dan protein. Setiap jenis makromolekul terdiri atas subunit sederhana, seperti nukleotida pada DNA.

Subunit monomer dalam protein, asam nukleat, dan polisakarida tergabung dalam ikatan kovalen. Namun, pada kompleks supramolekul, makromolekul disatukan oleh interaksi non-kovalen, yang jauh lebih lemah dibanding ikatan kovalen. Di antaranya adalah ikatan hidrogen (antar gugus polar), interaksi ionik (antar gugus bermuatan), interaksi hidrofobik (antar gugus non-polar pada air), dan interaksi *van der Waals*. Sejumlah besar interaksi antara makromolekul dalam kompleks supramolekul ini membentuk ikatan yang stabil dengan struktur unik.

B. STRUKTUR BIOMOLEKULER

Struktur biomolekuler merupakan bentuk tiga dimensi yang dibentuk oleh atom-atom penyusun biomolekul protein, DNA atau RNA. Struktur ini dapat didekomposisi menjadi primer, sekunder, tersier, dan kuartener.



Gambar 3.2 Struktur molekuler (a) Protein; (b) Asam nukleat

1. Struktur Primer

Struktur primer adalah spesifikasi komposisi atom dan ikatan kimia yang menghubungkan atom-atom tersebut. Struktur primer pada biopolimer yang tidak bercabang dan tidak berikatan silang (seperti pada molekul protein intraseluler, DNA atau RNA), sama dengan urutan subunit monomernya. Struktur primer suatu protein dimulai dari ujung amino N hingga ujung karboksil C, sedangkan struktur

primer DNA atau RNA adalah urutan asam nukleat dari ujung 5' hingga ujung 3'.

2. Struktur Sekunder

Struktur sekunder protein adalah pola ikatan hidrogen dalam biopolimer. Struktur ini menentukan bentuk tiga dimensi biopolimer, namun tidak menggambarkan struktur global posisi atom tertentu dalam ruang tiga dimensi. Bentuk utama struktur sekunder protein adalah α -*helix* dan β -*strands* (termasuk β -*sheets*). Struktur sekunder asam nukleat ditentukan oleh ikatan hidrogen antar basa nitrogen, dengan bentuk umum *stem* dan *loop*.

3. Struktur Tersier

Struktur tersier protein atau makromolekul lain adalah struktur tiga dimensi dari seluruh atom dalam protein dan asam nukleat yang melipat membentuk struktur kompleks. Struktur tersier sangat ditentukan oleh struktur primer biomolekul (urutan asam amino atau nukleotida).

4. Struktur Kuartener

Beberapa protein mengandung dua atau lebih rantai polipeptida, atau subunit yang identik atau berbeda. Susunan subunit protein ini dalam kompleks tiga dimensi merupakan struktur kuartener. Pada asam nukleat, bentuk ini dapat merujuk pada susunan DNA dalam kromatin, termasuk interaksinya dengan histon, atau interaksi antara unit RNA di ribosom.

C. PROTEIN

Protein adalah polimer yang tersusun dari asam amino sebagai monomernya. Terdapat sekitar 22 asam amino yang terlibat dalam sintesis protein, disebut sebagai asam amino **proteinogenik**. Ditinjau dari organisasi strukturalnya, protein memiliki struktur primer,

sekunder, tersier dan kuartener. Fungsi protein ditentukan oleh konformasinya, atau pola lipatan tiga dimensinya, yang merupakan pola dari rantai polipeptida.

Protein merupakan komponen penting pada organisme hidup yang terlibat pada hampir setiap proses dalam sel, seperti replikasi DNA, pensinyalan sel, pembangunan sel dan struktur jaringan, reaksi metabolisme, dan transportasi molekul. Berikut ini adalah delapan kelompok protein berdasarkan sifat fungsionalnya:

1. Protein Struktural

Protein jenis ini merupakan protein fibrous dan tidak larut dalam air. Protein struktural membentuk komponen struktural jaringan ikat, tulang, tendon, tulang rawan, kuku, rambut, dan tanduk. Contoh protein yang termasuk dalam golongan ini adalah kolagen, elastin, dan keratin.

2. Enzim

Enzim adalah protein terkonjugasi globular yang juga dikenal sebagai katalis biologis. Enzim mengkatalisasi reaksi metabolisme dengan mengurangi energi aktivasi yang meningkatkan laju reaksi. Beberapa contoh protein enzim adalah DNA polimerase, lisozim, nitrogenase, dan lipase.

3. Hormon

Hormon merupakan polipeptida panjang yang terdiri dari rantai panjang asam amino. Hormon memainkan peran penting dalam mengatur proses fisiologis tubuh, meliputi proses reproduksi, pertumbuhan dan perkembangan, keseimbangan elektrolit, dan lain-lain. Contoh protein hormon adalah *growth hormone* (GH) dan *follicle-stimulating hormone* (FSH).

4. Pigmen Respiratori

Pigmen protein globular yang larut dalam air, seperti mioglobulin yang menyediakan oksigen untuk kerja otot dan hemoglobin yang mengangkut oksigen ke seluruh jaringan dan organ melalui darah, termasuk dalam kelompok ini.

5. Protein Transport

Protein ini merupakan komponen struktural membran sel. Protein transport membentuk saluran (*channels*) di membran plasma untuk mengangkut molekul selektif di dalam sel. Beberapa di antaranya juga membentuk komponen darah dan getah bening. Contoh protein transport adalah serum albumin, protein saluran, dan protein pembawa (*carrier*).

6. Protein Motorik

Protein ini terlibat dalam kontraksi dan relaksasi otot. Contoh protein motorik adalah aktin, miosin, kinesin, dan dinein.

7. Protein Penyimpanan

Protein ini dapat dijumpai pada telur, biji, dan kacang-kacangan. Merupakan cadangan asam amino dan ion logam dalam sel. Contoh protein penyimpanan antara lain feritin, ovalbumin, dan kasein.

8. Toksin

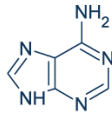
Protein ini umumnya diproduksi oleh bakteri. Termasuk di dalamnya antara lain toksin difteri, eksotoksin *Pseudomonas*, dan protein penonaktif ribosom (RIPs).

D. ASAM NUKLEAT

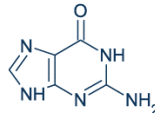
Secara struktural, asam nukleat adalah polimer nukleotida (polinukleotida) yang merupakan ester fosfat nukleosida. **Nukleotida** terdiri atas tiga komponen, yaitu basa nitrogen, gula pentosa dan fosfat. Basa nitrogen dan gula pentosa pada nukleotida umumnya adalah senyawa heterosiklik.

Berdasarkan sifat, struktur dan fungsinya, asam nukleat dikategorikan menjadi dua kelompok, yaitu asam deoksiribonukleat (DNA) dan asam ribonukleat (RNA). Baik DNA maupun RNA mengandung dua basa purin, yakni **adenin** (A) dan **guanin** (G). Basa pirimidin pada DNA adalah **timin** (T) dan **sitosin** (C), sedangkan pada RNA berupa **urasil** (U) dan **sitosin** (C).

Purin

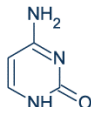


Adenin

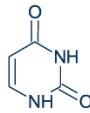


Guanin

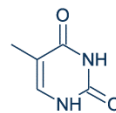
Pirimidin



Sitosin



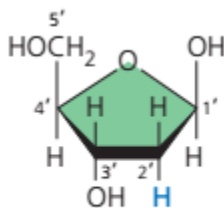
Urasil



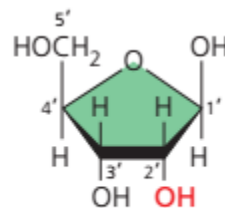
Timin

Gambar 3.3 Struktur basa purin dan pirimidin pada asam nukleat

Asam nukleat memiliki dua jenis gula pentosa, yaitu gula **ribosa** (D-ribosa) sebagai unit struktural RNA, dan gula **deoksiribosa** (2-deoksi-D-ribosa) sebagai unit struktural DNA.



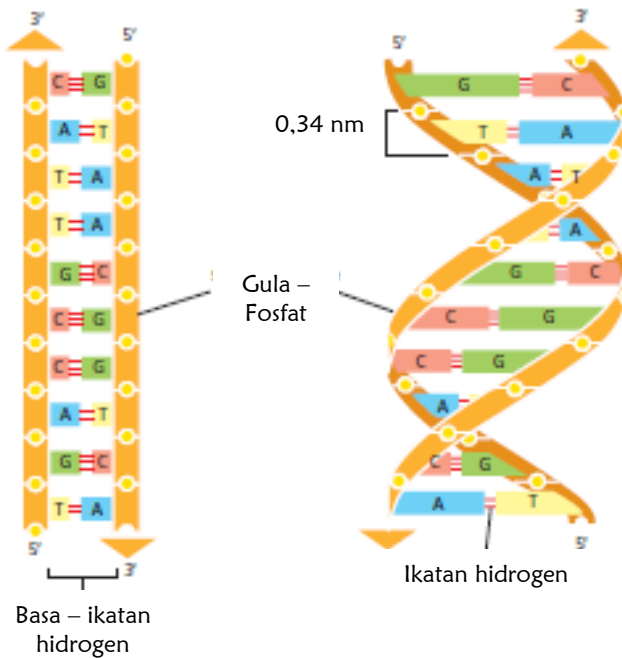
Deoksiribosa (DNA)



Ribosa (RNA)

Gambar 3.4 Struktur gula pentosa penyusun asam nukleat

Baik DNA maupun RNA merupakan polimer yang mengandung nukleotida sebagai subunit berulang, yang dihubungkan oleh ikatan fosfodiester dari posisi 3' hingga 5'. Ikatan ini terbentuk berulang kali, sehingga membentuk struktur rantai atau untai yang mengandung ratusan hingga jutaan polinukleotida



Gambar 3.5 Struktur heliks ganda DNA

DNA adalah materi hereditas yang terletak di dalam nukleus. Pada tahun 1953, struktur DNA berupa heliks ganda (bentuk-B) pertama kali ditemukan. Struktur heliks ganda ini mewakili dua DNA polinukleotida yang bersifat antiparalel, tersusun atas pasangan basa komplementer yang saling berinteraksi dengan ikatan hidrogen. Adenin dalam satu untai membentuk ikatan hidrogen dengan timin dalam untai lainnya, dan guanin dalam satu untai akan membentuk ikatan hidrogen dengan sitosin dalam untai lain.

Kedua untai saling melilit satu dengan lainnya menghasilkan struktur heliks putar kanan. Setiap 10 pasangan basa atau sepanjang 3,4 nm merupakan satu lilitan lengkap, yang disebut sebagai *pitch*. Permukaan heliks memperlihatkan lekukan mayor dan minor yang saling bergantian. Kedua untai komplementer ini terorientasi pada arah berlawanan atau **antiparalel** antara satu dengan lainnya.

DNA memiliki peran penting dalam menyimpan seluruh informasi genetik untuk ditransfer kepada keturunannya. Materi genetik ini menentukan perkembangan biologis organisme hidup dan virus.

RNA terdiri atas rantai poliribonukleotida dengan susunan basa adenin, guanin, urasil dan sitosin. RNA ditemukan dalam inti sel dan sitoplasma sel. Secara struktural, RNA merupakan poliribonukleotida untai tunggal, namun dapat terlipat ke arah struktur rantainya sendiri membentuk daerah heliks ganda dengan pasangan basa A-U dan G-C. Tiga jenis RNA yang utama, yaitu RNA transfer (tRNA), RNA ribosom (rRNA), dan RNA kurir (mRNA). Ketiganya berperan dalam transfer informasi genetik dari DNA ke protein melalui proses transkripsi dan translasi, serta penting dalam kontrol ekspresi gen.

E. KARBOHIDRAT

Karbohidrat adalah biomolekul paling melimpah di bumi. Biomolekul ini sangat dibutuhkan sebagai penyedia energi. Secara kimiawi, karbohidrat merupakan polihidroksi aldehyd atau polihidroksi keton. Ditinjau dari jumlah produk yang terbentuk setelah hidrolisis, karbohidrat dapat diklasifikasikan menjadi tiga kelompok, yaitu:

1. Monosakarida

Terdiri atas satu unit polihidroksi aldehyd atau keton. Monosakarida berfungsi sebagai sumber energi bagi tubuh. Glukosa, fruktosa, ribosa, dan arabinosa, termasuk dalam monosakarida.

2. Disakarida

Terdiri atas dua unit gula yang tergabung dalam ikatan O-glikosidik.

Tabel 3.1 Jenis disakarida beserta unit monomer dan fungsinya

Disakarida	Unit Monomer	Fungsi
Sukrosa	Glukosa, Fruktosa	Produk fotosintesis
Laktosa	Galaktosa, Glukosa	Sumber energi utama pada hewan
Maltosa	Glukosa, Glukosa (α -1,4 linkage)	Intermediet penting pada digesti pati dan glikogen
Trehalosa	Glukosa, Glukosa (α -1, α -1 linkage)	Sumber energi pada serangga
Selobiosa	Glukosa, Glukosa (β -1,4 linkage)	Penting dalam metabolisme karbohidrat
Gentiobiosa	Glukosa, Glukosa (β -1,4 linkage)	Konstituen glikosida tumbuhan dan beberapa polisakarida

3. Polisakarida

Terdiri atas lebih dari dua unit monomer gula. Polisakarida juga dikenal sebagai glikan. Polisakarida digolongkan menjadi homopolisakarida dan heteropolisakarida. Berdasarkan fungsinya, homopolisakarida dibedakan menjadi polisakarida struktural dan polisakarida penyimpanan. Polisakarida struktural, termasuk kitin dan selulosa, berfungsi memberikan stabilitas mekanis pada sel, organ, dan organisme. Polisakarida penyimpanan berfungsi sebagai penyimpan karbohidrat yang melepaskan monomer gula saat dibutuhkan oleh tubuh. Termasuk polisakarida penyimpanan adalah pati, glikogen, dan inulin. Heteropolisakarida mengandung dua atau lebih jenis karbohidrat yang berbeda. Termasuk di dalamnya adalah glikosaminoglikan seperti asam hialuronat, heparan sulfat, keratan sulfat, dan murein.

Polisakarida ini memiliki fungsi beragam. Misalnya, heparin sebagai antikoagulan (mencegah pembekuan darah, juga dikenal sebagai pengencer darah) dan asam hialuronat sebagai pereda nyeri serta pelumas sendi.

F. LIPID

Lipid adalah senyawa organik yang tidak larut atau sukar larut dalam air, tetapi larut dalam pelarut organik, seperti eter, benzena, atau kloroform. Lipid bersifat hidrofobik, terdiri atas rantai hidrokarbon, dan memiliki struktur yang lebih beragam dibanding biomolekul lain. Biomolekul ini merupakan komponen utama penyusun membran sel dan terlibat dalam penyimpanan energi.

Lipid digolongkan menjadi beberapa jenis, yaitu:

1. Asam Lemak

Asam lemak merupakan bentuk lipid yang paling sederhana, terdiri atas 4 – 36 atom karbon dan satu gugus asam. Sebagian besar terdiri atas rantai atom karbon linear, dan sebagian kecil lainnya mempunyai rantai bercabang. Asam lemak adalah bahan penyusun jenis lipid lainnya, banyak ditemukan dalam bentuk teresterifikasi dengan lipid lain, dan hanya beberapa berada dalam keadaan bebas.

2. Lilin

Lilin adalah ester asam lemak dan alkohol rantai panjang dengan struktur hidrokarbon, terdiri atas 14 – 36 atom karbon. Lilin disintesis oleh berbagai jenis tumbuhan dan hewan. Salah satunya yaitu lilin lebah, yang mengandung ester asam palmitat dengan alkohol triakontanol.

3. Fosfolipid

Fosfolipid adalah derivat lipid yang mengandung gugus ester fosfat. Senyawa ini merupakan salah satu komponen penyusun membran sel.

4. Glikolipid

Glikolipid merupakan lipid yang mengandung gugus sakarida. Senyawa ini adalah konstituen membran sel dan terlibat dalam transduksi sinyal.

5. Steroid

Steroid merupakan kompleks derivat triterpen. Contohnya adalah kolesterol, yang merupakan konstituen membran sel dan bertindak sebagai prekursor biosintesis hormon steroid dan asam empedu.

6. Eikosanoid

Eikosanoid adalah derivat asam lemak eikosa polinoat yang mengandung 20 atom karbon. Contoh lipid golongan eikosanoid di antaranya prostaglandin, leukotrin, dan tromboksan. Prostaglandin berperan dalam merangsang kontraksi uterus dan menurunkan tekanan darah, leukotrin terlibat dalam kemotaksis dan peradangan, dan tromboksan bertindak sebagai vasokonstriktor dan merangsang agregasi platelet.

Beberapa lipoprotein plasma secara struktural merupakan kompleks protein-lipid. Kompleks ini berfungsi sebagai sistem transportasi lipid dalam darah. Beberapa contoh lipoprotein adalah kilomikron, *low-density lipoprotein* (LDL), dan *high-density lipoprotein* (HDL).

BAGIAN 4

METABOLISME

A. PENGERTIAN METABOLISME

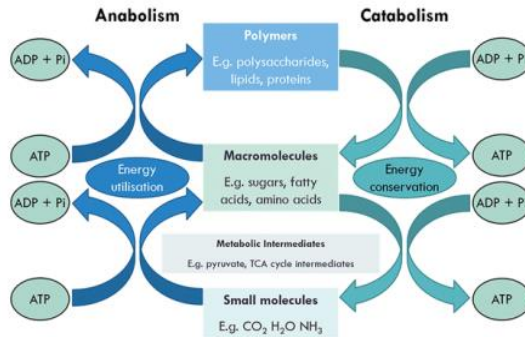
Dasar metabolisme

Metabolisme berasal dari kata Yunani, *metabole* yang berarti 'berubah'. Metabolisme terdiri dari semua reaksi kimia yang terjadi dalam sel dan penting bagi kehidupan. Metabolisme merupakan reaksi dalam sel yang dikatalisis oleh banyak sistem multi enzim yang spesifik dan saling terintergrasi. Beberapa fungsi spesifik metabolisme yaitu untuk memperoleh energi kimia dari perombakan makanan, mengubah molekul nutrien menjadi prekursor unit pembangun, menggabungkan unit-unit pembangun menjadi karbohidrat, protein, lipid, asam nukleat, dan komponen sel lainnya, serta membentuk dan mendegradasi biomolekul yang diperlukan dalam sel.

Terdapat dua macam metabolisme yaitu anabolisme (pembentukan) dan katabolisme (penguraian). Anabolisme bertujuan membentuk makromolekul seperti karbohidrat, lemak, dan protein, sedangkan katabolisme bertujuan mendegradasi makromolekul menjadi senyawa yang lebih sederhana seperti karbon dioksida, air, dan amonia.

Lintasan metabolik terdiri dari tiga macam yaitu lintasan anabolik, katabolik, dan amfibolik. Contoh lintasan anabolik yaitu pembentukan protein hasil sintesis derivat asam amino. Contoh metabolisme katabolik ialah pemecahan molekul glukosa menjadi piruvat melalui respirasi seluler, perubahan makro molekul (polisakarida, lipid, protein) menjadi derivat monosakarida, asam lemak, nukleotida hingga asam amino.

Lintasan amfibolik merupakan lintasan perantara yang menghubungkan antara proses metabolisme anabolik dan katabolik. Lintasan ini dapat dilihat pada siklus asam sitrat (*crebs cycle*) yang terjadi dalam mitokondria yang dapat mengoksidasi gugus asetil KoA menjadi karbon dioksida (CO₂).



Gambar 4.1. Jalur anabolisme dan katabolisme
 Sumber: Judge & Dodd, 2020

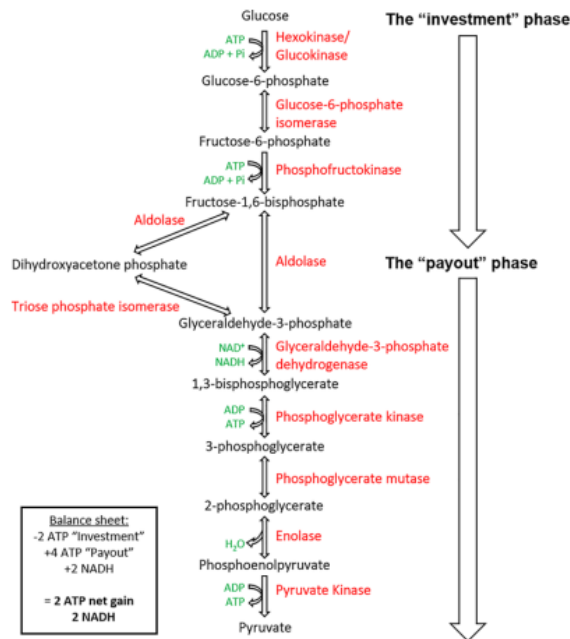
B. METABOLISME KARBOHIDRAT

Metabolisme karbohidrat diatur oleh mekanisme regulasi yang kompleks dan diatur oleh hormon, enzim, maupun metabolit. Glukosa merupakan pemasok energi terpenting pada organisme. Glikolisis merupakan reaksi katabolik yang berlangsung di sitoplasma, sedangkan glukoneogenesis merupakan reaksi anabolik. Pada bagian ini akan dijelaskan tentang metabolisme karbohidrat seperti glikolisis, glukoneogenesis, glikogenesis, dan glikogenolisis.

1. Glikolisis

Glikolisis merupakan serangkaian reaksi yang terjadi di sitoplasma semua prokariot dan eukariot. Glikolisis terjadi di sebagian besar sel hidup dalam keadaan aerob dan anaerob. Glikolisis mengubah satu molekul glukosa menjadi dua molekul piruvat yang akan diubah

menjadi asetil koenzim A (CoA) dan siap masuk ke dalam siklus asam sitrat (*crebs cycle*).



Gambar 4.2. Jalur glikolisis
 Sumber: Judge & Dodd, 2020

Glikolisis memiliki peran ganda, yang pertama yaitu menghasilkan ATP. Meskipun hanya dua ATP per glukosa yang dibuat langsung dari reaksi jalur glikolitik, reaksi glikolisis juga berfungsi sebagai substrat ke dalam siklus asam sitrat dan fosforilasi oksidatif, yaitu pembentukan sebagian besar ATP. Peran kedua adalah menghasilkan zat antara yang bertindak sebagai prekursor untuk sejumlah jalur biosintetik, contoh asetil KoA merupakan prekursor untuk sintesis asam lemak.

Regulasi glukosa sangat penting untuk memastikan homeostasis glukosa dalam tubuh. Produksi glukosa di hati dapat meningkat saat

kondisi puasa yang menjadikan hati sebagai sumber utama produksi glukosa. Piruvat juga digunakan untuk membentuk prekursor untuk sintesis lemak, kolesterol, empedu, dan protein plasma. Jalur glikolisis memastikan sumber energi untuk respirasi pada mikroorganisme dan fotosintesis bakteri, bersama dengan prekursor biosintesis yang diperlukan. Jalur glikolisis melibatkan pemecahan glukosa menjadi dua molekul piruvat dalam sepuluh reaksi enzimatik berurutan di dalam sitosol.

2. Glukoneogenesis

Glukoneogenesis merupakan proses untuk membentuk glukosa yang berasal dari prekursor selain karbohidrat seperti asam laktat, gliserol, piruvat, intermediet siklus asam sitrat, kerangka karbon dari sebagian besar asam amino dan gliserol. Jika jumlah karbohidrat yang diambil dalam makanan tidak cukup, kadar gula darah dapat dipertahankan untuk waktu yang terbatas oleh degradasi glikogen hati. Jika cadangan ini juga habis, sintesis glukosa de-novo (glukoneogenesis) akan dimulai. Prekursor utama untuk glukoneogenesis adalah asam amino. Prekursor penting lainnya adalah laktat yang terbentuk dalam eritrosit dan protein otot ketika kondisi anaerob. Gliserol yang dihasilkan dari degradasi lemak juga dapat digunakan untuk glukoneogenesis.

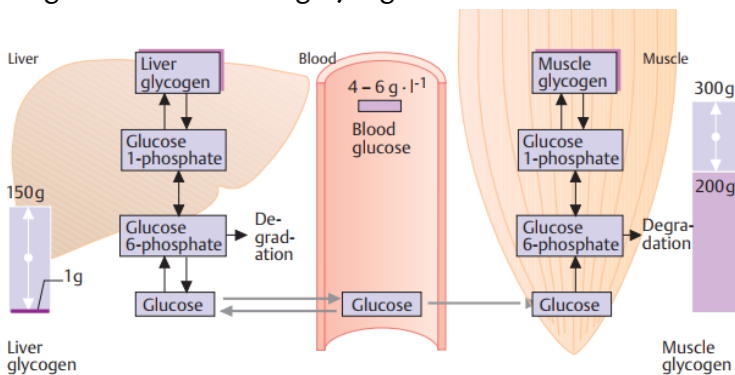
Glukoneogenesis menghasilkan 4 ATP (3 ATP + 1GTP) per glukosa yaitu dua kali lebih banyak dari yang dihasilkan glikolisis. Glukoneogenesis sangat penting dalam kondisi kelaparan atau olahraga berat. Pembentukan glukosa melalui proses glukoneogenesis menggunakan asam amino dari pemecahan protein dan gliserol dari pemecahan lemak saat kondisi kelaparan. Selama latihan, kadar glukosa darah yang diperlukan untuk fungsi otak dan otot rangka dipertahankan oleh glukoneogenesis di hati menggunakan laktat yang diproduksi oleh otot. Jalur

glukoneogenesis sebagian besar terjadi di hati dan ginjal dan sangat sedikit terjadi di otak atau otot.

Piruvat diubah menjadi oksaloasetat oleh enzim piruvat karboksilase. Kemudian oksaloasetat didekarboksilasi dan difosforilasi menjadi phospoenolpyruvate (PEP) oleh enzim phospoenolpyruvate carboxynase (PEP carboxynase). PEP diubah menjadi fruktosa 1,6-bifosfat oleh pembalikan langsung beberapa reaksi dalam glikolisis. Lalu, fruktosa 1,6-bifosfat mengalami defosforilasi menjadi fruktosa 6-fosfat oleh enzim fruktosa 1,6-bifosfatase dan diubah menjadi glukosa 6-fosfat oleh enzim fosfoglukoisomerase. Tahap terakhir yaitu glukosa 6-fosfat didefosforilasi oleh enzim glukosa 6-fosfatase untuk menghasilkan glukosa.

3. Glikogenesis dan glikogenolisis

Glikogen disimpan sebagai cadangan energi di hati ($\pm 6\%$) dan otot ($< 1\%$) dan akan dilepaskan saat dibutuhkan. Glikogen dalam otot digunakan saat kontraksi otot yang berkepanjangan, sedangkan simpanan glikogen di hati untuk mempertahankan kadar glukosa darah. Saat kondisi puasa selama 12-18 jam, hampir semua simpanan glikogen hati terkuras, tetapi glikogen otot hanya terkuras setelah seseorang melakukan olahraga yang berat dan lama.



Gambar 4.3. Keseimbangan glikogen
 Sumber : Koolman & Roehm, 2005

Reaksi sintesis glikogen (**glikogenesis**) diawali dengan glukosa mengalami fosforilasi menjadi glukosa 6-fosfat (oleh enzim heksokinase di otot dan glukokinase di hati). Kemudian glukosa 6-fosfat mengalami isomerisasi menjadi glukosa 1-fosfat oleh enzim fosfoglukomutase. Enzim tersebut akan mengalami fosforilasi dan gugus fosfat akan terlibat dalam reaksi reversibel zat antara yaitu glukosa 1,6-bifosfat. Lalu glukosa-1,6-bifosfat bereaksi dengan uridin trifosfat (UTP) untuk membentuk uridin difosfat glukosa (UDPGlc) dan pirofosfat oleh enzim UDPGlc pirofosforilase.

Tahap pertama sintesis glikogen melibatkan protein glikogenin yang mengalami glukosilasi pada residu tirosin oleh UDPGlc. Glikogenin mengkatalisis pemindahan tujuh residu glukosa dari UDPGlc pada posisi 1→4 untuk membentuk primer glikogen yang merupakan substrat untuk glikogen sintase. Enzim glikogen sintase mengkatalisis pembentukan ikatan glikosidan antara C-1 glukosa UDPGlc dan C-4 residu glukosa terminal glikogen yang membebaskan UDP. Perpanjangan rantai dikatalisis oleh enzim glikogen sintase, langkah pertama yaitu UDPGlc akan diaktifkan melalui perubahan glukosa-1-fosfat dan UTP. Kemudian pemindahan satu residu glukosa dari zat antara ini ke glikogen dapat dilakukan. Jika rantai perpanjangan sudah mencapai > 11 residu, maka akan dipindahkan ke rantai di dekatnya oleh enzim percabangan untuk membentuk ikatan 1→6 sehingga terbentuk titik percabangan. Percabangan dilakukan dengan penambahan unit-unit 1→4-glukosil dan percabangan selanjutnya.

Glikogenolisis merupakan pemecahan glikogen sebagai sumber energi ketika glukosa dari makanan tidak mencukupi kebutuhan. Proses glikogenolisis bukan kebalikan dari glikogenesis, diperlukan pemutusan ikatan glukosa satu demi satu dari glikogen dengan bantuan enzim fosforilase yang akan menghasilkan glukosa 1-fosfat. Residu glukosil terminal pada rantai paling luar glikogen dibuang secara berurutan sampai kurang lebih ada 4 buah residu glukosa yang tersisa pada sisi cabang 1→6. Lalu ada pemindahan unit trisakarida

dari satu cabang ke cabang lainnya sehingga membuat titik cabang 1→ 6 terpanjang dengan bantuan enzim glukon transferase. Pemecahan ikatan 1→ 6 memerlukan kerja enzim pemutus cabang yang spesifik.

C. METABOLISME LIPID

Lipid didefinisikan sebagai zat yang tidak larut dalam air tetapi larut dalam pelarut non polar seperti aseton dan kloroform. Lipid merupakan komponen penting dari membran sel dan sistem syaraf. Fungsi lipid yaitu sebagai sumber energi yang dihasilkan dari penguraian asam lemak dalam tubuh, pengaturan hormon, transmisi impuls syaraf, sebagai pelindung organ-organ penting dalam tubuh, sebagai cadangan energi yang disimpan dalam tubuh dalam bentuk trigliserida.

Biosintesis Asam lemak (Lipogenesis)

Proses lipogenesis berlangsung di sitosol (hati, otak, paru, ginjal, jaringan adiposa, dan kelenjar payudara). Produk akhir dari biosintesis asam lemak yaitu asam palmitat. Lipogenesis terjadi dalam kondisi makan yang berlebihan, proporsi karbohidrat yang tinggi, serta diet tinggi lemak. Sumber asam lemak rantai panjang yaitu sintesis lipid atau de novo dari asetil KoA yang berasal dari karbohidrat. Jalur biosintesis asam lemak diawali dengan proses karboksilasi asetil KoA menjadi malonil KoA. Enzim malonil KoA karboksilase mempunyai gugus prostetik biotin. Biotin terikat pada protein yang disebut karboksilbiotin yang dikatalisasi oleh enzim biotin karboksilase. Reaksi kedua yaitu pemindahan gugus karboksilat kepada asetil-KoA yang dikatalisasi oleh enzim transkarboksilase. Tahap berikutnya yaitu sintesis asam palmitat dari asetil KoA dan enzim yang terlibat yaitu kompleks multienzim (asam lemak sintase) dan *acyl carrier protein* (ACP). Kemudian tahap perpanjangan asam lemak yang berlangsung di retikulum

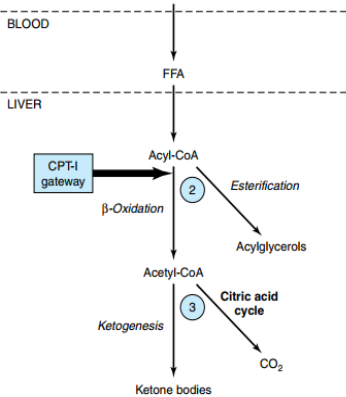
endoplasma, tahap ini membutuhkan NADPH sebagai sumber energi. Tahap perpanjangan ini yaitu penambahan 2 atom C berturut-turut yang berasal dari asetil KoA, yang berfungsi sebagai donor unit 2 atom C adalah malonil KoA.

Oksidasi asam lemak (Ketogenesis)

Biosintesis dan oksidasi asam lemak berlangsung dalam kompartemen yang terpisah. Proses oksidasi asam lemak bukan kebalikan biosintesis asam lemak. Oksidasi asam lemak terjadi di mitokondria dan memerlukan oksigen. Proses oksidasi asam lemak diawali dengan asam lemak dikonversi menjadi perantara aktif. Proses ini membutuhkan ATP sebagai energi. ATP, enzim asil KoA sintetase (thiokinase) mengkatalisis asam lemak menjadi asam lemak bebas untuk menjadi asam lemak aktif atau asil KoA yang menggunakan energi fosfat dengan pembentukan AMP dan Ppi. Asil KoA rantai panjang (FFA, *free fatty acid*) tidak dapat menembus membran dalam mitokondria, namun terdapat enzim karnitin palmitoyltransferase-1 di luar membran mitokondria yang mengubah asil KoA rantai panjang menjadi asil karnitin dan mampu menembus membran dalam mitokondria. Asil karnitin diangkut masuk membran dalam dengan bantuan transporter acylcarnitine translocase. Asil karnitin bereaksi dengan KoA yang dikatalisis oleh enzim karnitin palmitoyltransferase-2.

Beta oksidase melibatkan beberapa enzim untuk mengkatalisis reaksi diantaranya dua unit atom karbon dibuang dari ujung karboksil dari rantai asam lemak yang diaktifkan dan dikeluarkan sebagai asetil KoA. Degradasi asam lemak dengan jumlah atom C ganjil pada proses akhir beta oksidasi menjadi asetoasetil KoA kemudian dipecah akan menghasilkan propionil KoA dan asetil KoA. Propional KoA diubah menjadi metil malonil KoA menjadi suksinil KoA lalu masuk ke siklus asam sitrat.

Asetil KoA di hati dapat diubah menjadi badan keton. 3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA (HMG-KoA) merupakan perantara dalam jalur ketogenesis. Dua molekul asetil-KoA yang terbentuk dalam reaksi beta oksidasi berkondensasi satu dengan lainnya untuk membentuk asetoasetil-KoA. Asetoasetil-KoA merupakan bahan awal dalam proses ketogenesis, dan muncul juga dari empat karbon terminal asam lemak selama beta oksidasi. Kondensasi asetoasetil-KoA dengan molekul asetil KoA oleh enzim HMG-KoA sintase membentuk HMG-KoA. Enzim HMG-KoA liase menyebabkan asetil KoA terpisah dari HMG-koA yang menyisakan asetoasetat bebas. Pada kondisi laju oksidasi asam lemak tinggi, hati menghasilkan banyak asetoasetat dan D-3-hidroksibutirat (beta-hidroksibutirat). Asetoasetat akan mengalami dekarboksilasi secara terus menerus untuk menghasilkan aseton. Badan keton terdiri dari asetoasetat, D-3-hidroksibutirat, dan aseton.



Gambar 4.4. Regulasi ketogenesis
 Sumber: Rodwell et al., 2020

D. METABOLISME ASAM AMINO

Asam amino adalah monomer yang membentuk protein, basa nukleotida (untuk sintesis DNA RNA dan ATP), serta produk nitrogen

lainnya. Asam amino diklasifikasikan menjadi asam amino *essential* (histidin, isoleusin, leusin, lisin, metionin, fenilalanin, treonin, triptofan, dan valin), asam amino *non-essential* (alanin, asparagin, aspartat, dan glutamat), serta asam amino *conditionally essential* (arginin, sistein, glutamin, glisin, prolin, tirosin, dan serin). Asam amino *essential* dibentuk melalui jalur metabolik yang panjang dan bisa diperoleh melalui diet yang berasal dari tumbuhan, sedangkan manusia dan hewan tidak dapat memproduksinya. Metabolisme asam amino berlangsung di hati, otot, ginjal, dan jaringan adiposa.

Transaminasi dan Deaminasi oksidatif

Metabolisme asam amino terdiri dari dua proses yaitu transaminasi dan deaminasi oksidatif. Metabolisme asam amino memerlukan transaminasi sebagai langkah awal, lalu menghasilkan glutamat dan alanin sebagai produk utama, diikuti deaminasi oksidatif glutamat oleh enzim glutamat dehidrogenase (GDH) untuk membentuk NADPH yang diubah menjadi ATP. Asam amino (glutamat) harus terus mengalami deaminasi oksidatif untuk membentuk amonia (pada siklus urea).

Transaminasi merupakan proses untuk menghilangkan nitrogen dari asam amino. Tahapan transaminasi merupakan tahap yang reversibel. Ketika konsentrasi asam amino tinggi, mereka akan didegradasi, namun ketika konsentrasinya rendah, mereka dapat dibentuk dari yang lain. Kelebihan asam amino yang tidak diperlukan tubuh akan dikeluarkan dan tidak disimpan.

Deaminasi oksidatif menghilangkan gugus amino dari glutamat untuk membentuk molekul perantara. Kemudian perantara mengalami hidrolisis yaitu gugus amino membentuk amonium dan regenerasi α -ketoglutarat. Enzim GDH ditemukan di mitokondria hati dan ginjal yang berfungsi memastikan bahwa amonium beracun yang dihasilkan tidak menyebabkan sitotoksitas dalam sel. Ketika konsentrasi asam

amino tinggi, NAD^+ digunakan sebagai koenzim, tetapi jika kadar asam amino (glutamat) rendah, reaksi sebaliknya untuk membentuk lebih banyak glutamat yang dapat membantu sintesis asam amino non esensial lainnya.

Siklus Urea

Siklus urea diperlukan untuk degradasi asam amino. Asam amino bebas dihasilkan dari degradasi protein. Asam amino bebas tidak disimpan tetapi didaur ulang untuk sintesis protein atau deaminasi untuk menghasilkan NH_4^+ dan kerangka karbon. Kerangka karbon dari asam amino masuk jalur metabolisme untuk menghasilkan ATP, glukosa dan asam lemak, selain itu dapat juga diubah menjadi zat antara siklus asam sitrat yang menghasilkan ATP melalui fosforilasi oksidatif atau menyediakan prekursor untuk sintesis asam lemak dan glukoneogenesis.

Kelebihan NH_4^+ akibat degradasi asam amino dapat dihilangkan dengan urea yang disintesis di hati oleh siklus urea dan ditranspor ke ginjal yang pada akhirnya akan dieksresikan melalui urin. Urea tidak beracun dan bersifat netral, urea memiliki 2 nitrogen dan 1 molekul karbon. Dua atom nitrogen berasal dari amoniak dan aspartat, bagian karbonil dari hidrogen karbonat. Urea dibentuk di hati (matriks mitokondria) dalam suatu siklus reaksi yang dikenal dengan siklus urea. Reaksi pertama yaitu melibatkan hidrogen karbonat (HCO_3^-) dan amoniak akan membentuk karbamoil fosfat dengan melibatkan enzim karbamoil fosfat sintetase 1 (CPS1). Langkah kedua yaitu residu karbamoil dipindahkan ke ornitin dan membentuk sitrulin dengan enzim ornitin transcarbamoylase (OTC). Sitrulin diangkut dari hepatosit mitokondria ke sitoplasma. Sitrulin bereaksi dengan aspartat untuk membentuk argininsuksinat. Reaksi ini membutuhkan ATP dengan bantuan enzim argininsuksinat sintetase. Argininsuksinat diubah menjadi arginin melalui enzim argininosuksinat lyase. Kemudian arginin mengalami hidrolisis

melalui arginase untuk membentuk urea dan ornitin. Ornitin yang masih tersisa siap digunakan untuk siklus urea yang baru.

BAGIAN 5

DASAR GENETIKA

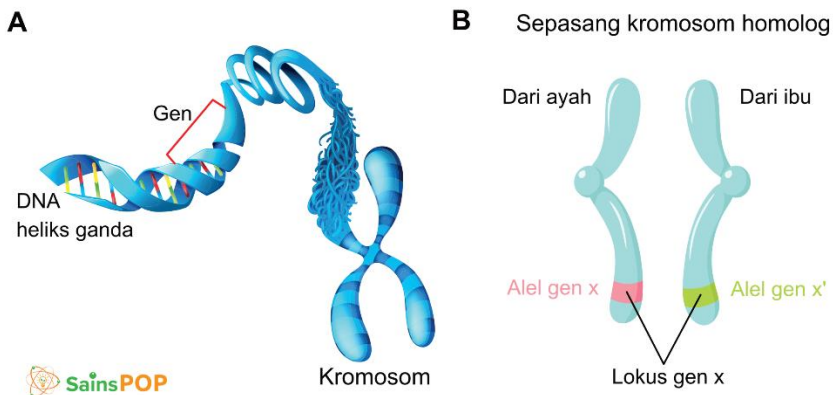
A. PENGERTIAN DAN RUANG LINGKUP GENETIKA

Genetika berasal dari bahasa latin “genus” yang artinya asal-usul atau suku bangsa. Genetika secara klasik merupakan cabang ilmu biologi yang mempelajari bagaimana sifat keturunan diwariskan kepada anak cucu serta variasi yang mungkin timbul di dalamnya. Hal ini didasari oleh hasil penelitian Gregor Johann Mendel, “bapak genetika” berkebangsaan Jerman pencetus pola pewarisan sifat. Konsep genetika berkembang semakin luas mengarah ke genetika molekuler sejak ditemukan gen dan kromosom. **Genetika molekuler menganalisis unit keturunan (gen) dan perubahan pengaturan dari berbagai fungsi fisiologis yang membentuk karakter organisme.** Genetika telah banyak membawa manfaat di bidang pertanian, peternakan, industri farmasi, hukum, kesehatan dan kedokteran. Beberapa penyakit yang diturunkan saat ini telah berhasil didiagnosis, dicegah dan bahkan diupayakan pengobatannya. Selain itu genom manusia dapat digunakan untuk memprediksi kemungkinan seseorang mengalami kanker serviks, kanker payudara dll dengan melakukan analisa terhadap gen-gen yang dimiliki seseorang.

B. GEN, ALEL, LOKUS DAN KROMOSOM

Setiap individu memiliki karakteristik yang berbeda. Sifat ini diturunkan dari induk ke keturunannya melalui perkawinan atau persilangan. Faktor penentu karakteristik yang diwariskan disebut gen. **Gen adalah urutan nukleotida dari DNA yang membawa informasi karakter biokimia atau fisiologis tertentu** melalui proses sintesis protein dalam sel. DNA tersebut dibungkus dengan protein

histon membentuk nukleosom kemudian memadat membentuk struktur yang disebut **kromosom**. Kromosom terdapat pada inti sel.



Gambar 5.1. Hubungan DNA, gen dan kromosom (A) dan Struktur kromosom homolog (B)
(Sumber: sainspop.com)

Manusia memiliki 46 kromosom (diploid) yang tersusun dalam 23 pasangan **homolog**. Salah satunya berasal dari sel telur (maternal) dan pasangannya berasal dari sel sperma (paternal). Letak suatu gen pada suatu berkas kromosom disebut dengan **lokus gen**. Gen-gen yang terletak pada lokus yang bersesuaian dari pasangan kromosom homolog, tetapi memiliki pengaruh dalam cara yang berbeda disebut dengan **alel**. Contoh: gen x sealel dengan x' atau gen A sealel dengan a. Gen x dari ayah menghasilkan pigmentasi kulit, sedangkan gen x' dari ibu tidak menghasilkan atau sedikit pigmentasi kulit. Ini menunjukkan kedua gen tersebut bekerja berlawanan, tetapi memiliki tugas yang sama yaitu mengatur pigmentasi kulit (Gambar 5.1.B.). Gen sealel diberi simbol huruf sama, tetapi dibedakan dengan huruf besar dan kecil atau diberi tanda lainnya. Jika pasangan merupakan **heterozigot** (misal: Aa), huruf besar menunjukkan **dominan**, huruf kecil menunjukkan **resesif**. Jika pasangan alel merupakan **homozigot** maka diberi simbol yang sama.

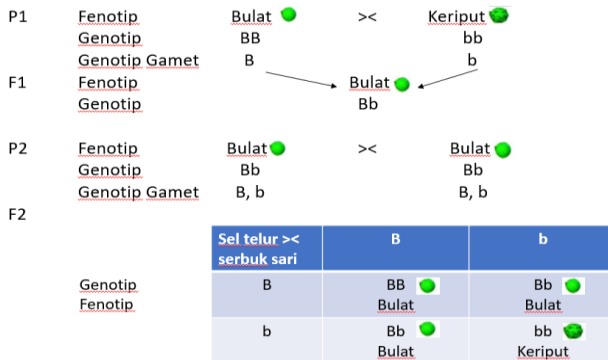
Perbedaan alel pada tiap lokus kromosom menimbulkan perbedaan fenotip pada suatu spesies. **Fenotip** merupakan ekspresi dari gen yang dimilikinya, sebagai tampilan atau sifat yang dapat diamati seperti warna kulit, bentuk hidung, warna bunga, bentuk biji. Susunan genetik yang menentukan fenotip (dapat disimbolkan dengan pasangan huruf contoh: Bb, Bb, bb) disebut dengan **genotip**. Contoh: Gen B menyebabkan individu secara fisik berhidung mancung, berambut ikal, berbiji bulat, berwarna hijau dll. Fenotip selain dipengaruhi oleh dominansi atau koresesifan alel juga melibatkan pola pewarisan.

C. POLA PEWARISAN MENDEL

Genetika yang telah tumbuh dan berkembang saat ini bermula dari temuan hasil percobaan Gregor Johann Mendel pada 1966. Mendel melakukan percobaan menggunakan tanaman kacang ercis (*Pisum sativum*). Mendel mencoba menyilangkan tanaman ercis dengan satu sifat beda yaitu tanaman berbiji bulat dengan tanaman berbiji keriput yang didapat dari galur murni (hasil penyerbukan berulang kali yang tetap menghasilkan ercis berbiji bulat ataupun berbiji keriput setelah beberapa keturunan). Tanaman ini kemudian dijadikan sebagai **parental (P)**. Hasil persilangan ercis berbiji bulat dengan ercis berbiji keriput diperoleh **keturunan pertama/filial ke-1 (F1)** secara fenotip berbiji bulat dengan genotip Bb. Mendel menyimpulkan bahwa sifat bulat ini mengalahkan sifat keriput dari biji ercis atau dikatakan gen bulat (B) **dominan** terhadap gen keriput (b) karena gen B akan menutupi ekspresi gen b jika keduanya terdapat bersama-sama dalam satu individu (Bb). Sebaliknya, gen resesif adalah gen yang ekspresinya ditutupi oleh ekspresi gen lainnya. Gamet yang bergenotip B dan b masing-masing dihasilkan dalam jumlah yang sama. Hal ini terjadi karena pada saat pembentukan sel kelamin (gamet), pasangan gen Bb yang merupakan induk akan berpisah sehingga masing-masing sel kelamin yang terbentuk memperoleh

hanya satu gen saja, yaitu B atau b. Peristiwa pemisahan ini disebut sebagai **Hukum Segregasi** atau **Hukum Mendel I**.

F1 hasil persilangan selanjutnya disilangkan dengan tanaman ercis F1 lainnya. Jadi tanaman ercis F1 berbiji bulat disilangkan dengan tanaman ercis F1 yang berbiji bulat juga. Hasilnya **keturunan ke dua/filial ke-2 (F2)** diperoleh 3 bagian (75%) kacang ercis berbiji bulat dengan genotip BB, Bb dan Bb serta 1 bagian (25%) kacang ercis berbiji keriput dengan genotip bb (Gambar 5.2). Persilangan antara 2 individu dari spesies yang sama, dengan satu sifat beda (warna saja, bentuk saja) seperti dilakukan oleh Mendel pada contoh di atas disebut sebagai persilangan **monohibrid**.



Gambar 5.2. Persilangan tanaman ercis berbiji bulat dengan biji keriput menghasilkan F1 berbiji bulat dan F2 dengan rasio fenotip bulat:keriput = 3:1, rasio genotip BB:Bb:bb = 1:2:1

Percobaan Mendel yang lain adalah dengan menyilangkan tanaman *Mirabilis jalapa* berbunga merah dengan bunga putih. Persilangan tersebut menghasilkan turunan F1 dengan fenotip merah muda. Sesama F1 disilangkan kemudian menghasilkan F2 berbunga merah 1 bagian, merah muda 2 bagian dan putih 1 bagian. Disini muncul sifat **intermediet** ditandai dengan hadirnya bunga warna merah muda.

Hal yang menarik pada persilangan dihibrid adalah munculnya dua jenis biji baru yang sebelumnya tidak dimiliki oleh induk (P) atau oleh keturunan F1 yaitu bulat-hijau dan keriput-kuning. Jenis baru ini disebut sebagai **rekombinasi atau kombinasi baru**.

D. PENYIMPANGAN SEMU HUKUM MENDEL

Hasil persilangan Mendel tidak selalu menghasilkan perbandingan individu yang tepat, misal pada persilangan dihibrid seharusnya 9:3:3:1 tetapi yang muncul adalah 12:3:1 atau 15:1. Hal ini terjadi karena interaksi atau adanya beberapa gen yang saling mempengaruhi. Meskipun demikian penyimpangan tersebut tetap mengikuti aturan hukum Mendel sehingga disebut penyimpangan semu hukum mendel.

1. Kriptomeri

adalah gen dominan yang tidak menampakkan pengaruhnya jika berdiri sendiri tanpa pengaruh gen dominan lain. Kriptomeri memiliki ciri khas yaitu ada karakter baru muncul bila ada 2 gen dominan bukan alel berada bersama. Contoh pada persilangan bunga *Linaria maroccana* berwarna merah (AA bb) dengan bunga putih (aaBB) menghasilkan keturunan F1 berwarna ungu. Hasil persilangan F1 dengan F1 lainnya diperoleh F2 dengan rasio ungu: merah: putih = 9:3:4. Berdasarkan dua ciri, pembentukan **antosianin** dan **derajat keasaman** sitoplasma menyebabkan fenotip bunga warna ungu tersembunyi. Warna ungu akan tampak jika kedua gen dominan muncul. Karena itulah peristiwa ini disebut kriptomeri (kriptos tersembunyi). Bunga warna merah disebabkan oleh kehadiran antosianin pada kondisi sel yang asam. Jika hadir dalam kondisi basa akan dihasilkan bunga warna ungu. Bunga tanpa antosianin akan tetap berwarna putih baik pada kondisi asam atau basa. Perbandingan fenotip F2 9:3:4 terlihat tidak sesuai dengan

perbandingan fenotip dihibrid menurut Mendel. Perbandingan tersebut hanyalah modifikasi dari hukum Mendel yaitu 9:3:(3+1).

2. Polimeri

Polimeri merupakan persilangan heterozigot dengan banyak sifat beda yang berdiri sendiri, tetapi mempengaruhi bagian yang sama dari suatu organisme. Polimeri memiliki ciri-ciri semakin banyak gen dominan, maka sifat karakternya semakin kuat. Contoh: persilangan gandum berbiji merah dengan berbiji putih menghasilkan keturunan F1 berwarna merah dan F2 dengan rasio fenotip merah: putih = (9:3:3):1 atau 15:1. Warna merah dihasilkan oleh gen dominan yang terkandung dalam kulit biji gandum baik M1 maupun M2. Warna merah yang dihasilkan sebenarnya bervariasi, ada yang merah tua, merah sedang, merah muda hingga mendekati putih. Semakin banyak gen dominan yang menyusunnya, semakin merah warna kulit biji gandum tersebut.

3. Komplementer

Gen-gen komplementer merupakan interaksi antara gen-gen dominan yang berbeda, sehingga saling melengkapi. Jika kedua gen tersebut terdapat bersama-sama dalam genotip, maka akan saling membantu dalam menentukan fenotip. Jika salah satu gen tidak ada, maka pemunculan fenotip menjadi terhalang. Contoh: persilangan bunga *Lathyrus odoratus* yang memiliki dua gen saling berinteraksi dalam memunculkan warna bunga, yakni gen yang mengontrol munculnya bahan pigmen (C) dan gen yang mengaktifkan bahan tersebut (P). Jika salah satu gen tidak ada (misal hanya ada gen p atau c) maka pemunculan fenotip warna ungu menjadi terhalang dan akan menghasilkan bunga tanpa pigmen (putih). Hasil persilangan bunga *Lathyrus odoratus* berwarna putih dengan putih menghasilkan F1 berwarna ungu dan F2 dengan rasio fenotip ungu:putih = 9:7

4. Epistasis dan Hipostasis

Epistasis adalah pasangan gen yang menutupi atau mengalahkan ekspresi gen lain yang terletak pada lokus berbeda. Hipostasis adalah gen yang tertutupi oleh sebuah atau pasangan gen lain yang terletak pada lokus berbeda. Pasangan gen yang menutupi sifat lain tersebut dapat berupa gen resesif maupun gen dominan. Contoh: persilangan gandum berkulit hitam (HHkk) dengan berkulit kuning (hhKK) menghasilkan keturunan F1 = 100% hitam. F2 = hitam: kuning: putih = 12:3:1. Pada persilangan ini setiap kemunculan gen H dominan maka fenotip yang dihasilkan otomatis adalah biji hitam. Warna biji kuning hanya akan muncul jika gen dominan K bertemu dengan gen resesif h, sedangkan warna putih muncul karena interaksi sesama gen resesif.

E. PEWARISAN ALEL MULTIPLE/KODOMINAN

Contoh pola pewarisan ini adalah golongan darah ABO. Tiap gen golongan darah ini memiliki tiga kemungkinan alel yaitu A, B atau O. Seseorang hanya memiliki dua dari ketiga alel tersebut. O adalah alel resesif, A dan B adalah alel kodominan yang berarti dominan terhadap O namun tidak dominan satu sama lain. Ibu dengan golongan darah O dan ayah AB maka setiap anak berpeluang 50% memiliki golongan darah A dan 50% memiliki golongan darah B, namun genotipnya selalu heterozigot. Jika Ayah golongan darah A sedangkan ibu golongan darah B maka peluang golongan darah anaknya sebagai berikut:

P1	<u>Fenotip</u>	ayah golda A	><	ibu golda B
	<u>Genotip</u>	$I^A I^O$		$I^B I^O$
	<u>Genotip Gamet</u>	I^A, I^O		I^B, I^O

F1: ayah>< ibu	I^A	I^O
I^B	$I^A I^B$ Golda AB	$I^B I^O$ Golda B
I^O	$I^A I^O$ Golda A	$I^O I^O$ Golda O

$I^A I^B$ = 25% golongan darah AB
 $I^B I^O$ = 25% golongan darah B
 $I^A I^O$ = 25% golongan darah A
 $I^O I^O$ = 25% golongan darah O

Gambar 5.5. Diagram persilangan proporsi golongan darah anak dari ayah bergolongan darah A dengan ibu bergolongan darah B

F. PEWARISAN DOMINAN-RESEKIF PADA MANUSIA

Pewarisan warna mata merupakan salah satu contoh sifat yang ditentukan oleh pasangan alel, dimana salah satu alel dominan terhadap alel lain (coklat dominan, biru resesif). Beberapa karakteristik pada manusia yang diatur oleh alel dominan atau alel resesif antara lain:

Tabel 5.1 Karakteristik pada manusia yang diatur oleh alel dominan atau alel resesif

Bentuk tubuh dan sifat	Karakteristik dominan	Karakteristik resesif
Dagu	Terbelah	Tidak terbelah
Pipi	Lesung pipi	Tidak ada lesung pipi
Rambut di tangan	Tangan berambut	Tangan tidak berambut
Hidung	Tebal	Tipis
Warna kulit	Pesek	Mancung
Daya lihat warna	Gelap	Terang

Ketajaman penglihatan	Normal Rabun jauh, rabun dekat	Buta Warna Normal
-----------------------	--------------------------------------	----------------------

Contoh lain yaitu anemia sel sabit dimana gen untuk rantai beta hemoglobin terletak di kromosom 11. Alel untuk hemoglobin normal adalah dominan, sedangkan alel untuk hemoglobin bulan sabit adalah resesif. Individu heterozigot membawa sifat (*carrier*) anemia sel sabit, individu homozigot resesif akan menderita sel sabit. Jika kedua orang tua heterizogot maka setiap anaknya memiliki peluang 25% untuk mewarisi kedua gen resesif.

G. PEWARISAN SIFAT TERKAIT SEX

Dalam pewarisan sifat, suatu penyakit dapat diturunkan kepada keturunannya jika penyakit tersebut dibawa oleh gen penyebab penyakit dari orangtuanya. Penyakit tersebut ada yang mengenai sel tubuh (autosom) seperti albino dan brakidaktili, dan ada yang mengenai sel kelamin/sex (gonosom) seperti hemofili dan buta warna. Kelainan buta warna terjadi sejak lahir, disebabkan oleh gen terpaut kromosom X dan bersifat resesif. Wanita dengan satu gen X^{CB} dan satu gen lainnya untuk fungsi normal tidak akan menampilkan sifat tersebut dan disebut sebagai *carrier* atau pembawa, sedangkan pada pria kehadiran gen X^{CB} akan menyebabkan buta warna. Pria tidak bisa menjadi *carrier*, mereka memiliki sifat tersebut atau sama sekali tidak memilikinya.

P1	<u>Fenotip</u>	wanita carrier	><	pria normal
	<u>Genotip</u>	$X^{CB}X$		XY
	<u>Genotip Gamet</u>	X^{CB}, X		X, Y

F1	<u>wanita><</u>	<u>pria</u>	X	Y
	X^{CB}		$X^{CB}X$ Wanita carrier	$X^{CB}Y$ Pria buta warna
	X		XX Wanita normal	XY Pria normal

Rasio Fenotip F1:

$X^{CB}X$	= 25%	wanita carrier
$X^{CB}Y$	= 25%	pria buta warna
XX	= 25%	wanita normal
XY	= 25%	pria normal

Gambar 5.6. Diagram persilangan buta warna wanita carrier dengan pria normal

H. GEN LETAL

Gen letal adalah gen yang dapat menyebabkan kematian individu yang memilikinya. Kematian terjadi karena tugas gen aslinya adalah untuk menumbuhkan karakter atau bagian tubuh yang sangat vital. Kematian karena alel letal dapat terjadi pada stadium embrio awal atau hingga beberapa waktu setelah dilahirkan.

Gen letal terdiri dari gen letal dominan dan gen letal resesif. Gen letal dominan adalah kondisi dimana individu yang memiliki gen **homozigot dominan** maka individu tersebut akan mati, contoh: brakidaktili, thalassemia. Pada gen letal resesif, individu akan mati jika memiliki gen **homozigot resesif**. Contoh: tanaman jagung tidak berklorofil akan mati karena ketidakhadiran klorofil yang dihasilkan oleh gen dominan. Contoh lain yaitu anak albino yang diturunkan dari orangtua yang keduanya albino, salah satu albino dan lainnya adalah *carrier* atau kedua orangtuanya bersifat *carrier* (heterozigot). Perkawinan pria normal heterozigot dengan wanita normal heterozigot memungkinkan 25% anaknya menderita albino.

BAGIAN 6

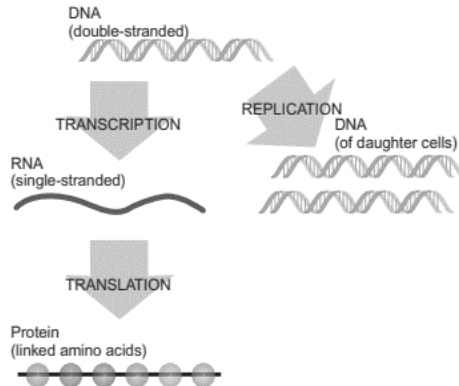
BIOLOGI MOLEKULAR

A. PENGANTAR BIOLOGI MOLEKULAR

Biologi molekular merupakan cabang ilmu biologi yang mempelajari struktur dan fungsi molekul (DNA, RNA, Protein) serta keterkaitan antar molekul tersebut dalam mengatur proses selular, seperti pewarisan informasi genetik, preservasi sel, respon terhadap kondisi stres, metabolisme selular hingga kanker. Ruang lingkup biologi molekular yang sangat luas, tentu tidak akan bisa dibahas secara tuntas dalam bagian ini. Oleh karena itu, pembahasan akan lebih fokus pada proses replikasi, sintesis protein dan teknik biologi molekular.

Sebelumnya, kita perlu mengetahui tentang dogma sentral biologi molekular. Dogma sentral tersebut menjelaskan bagaimana informasi genetik mengalir dari DNA menjadi RNA (*ribonucleic acid*) dan terakhir protein (Gambar 6.1). Protein yang dihasilkan disebut dengan “produk gen”. Gen merupakan unit dasar pewarisan sifat yang tersusun dari urutan-urutan DNA pada lokasi spesifik di kromosom. Beberapa molekul RNA kadang disebut juga dengan “produk gen” karena beberapa tidak mengalami proses translasi menjadi protein.

Pada dogma sentral, molekul DNA mengalami proses replikasi atau penggandaan sebelum sel mengalami pembelahan sehingga setiap sel anakan akan menerima *copy* genom yang sama sesuai dengan sel induk. Selanjutnya, molekul DNA akan dicetak atau istilahnya mengalami proses transkripsi menjadi *messenger* RNA (mRNA). Molekul RNA ini kemudian akan diterjemahkan atau mengalami proses translasi menjadi protein. Protein inilah yang akan digunakan oleh sel dalam proses aktivitas biologis.



Gambar 6.1 Dogma Sentral Biologi Molekular (Clark et al., 2019)

Peristiwa replikasi, transkripsi dan translasi pada organisme seperti prokariot (mis. bakteri) dan eukariot (mis. hewan dan tumbuhan) sendiri memiliki mekanisme yang berbeda. Hal ini terkait dengan struktur gen yang berbeda antara dua kelompok tersebut. Pada bagian selanjutnya, akan dijelaskan mengenai mekanisme replikasi DNA.

B. REPLIKASI DNA

Replikasi DNA berlangsung secara semikonservatif yaitu DNA anakan tersusun dari untaian DNA induk dan untaian DNA hasil sintesis yang baru. Untaian DNA induk berperan sebagai cetakan (*template*) untuk pembentukan untaian DNA baru. Beberapa komponen utama dalam proses replikasi DNA di dalam sel, yaitu enzim helikase, enzim girase, protein SSB (*single strand binding protein*), DNA cetakan (*template*), molekul deoksi-ribonukleotida (dATP, dTTP, dCTP, dGTP), enzim DNA polimerase, enzim primase dan enzim ligase.

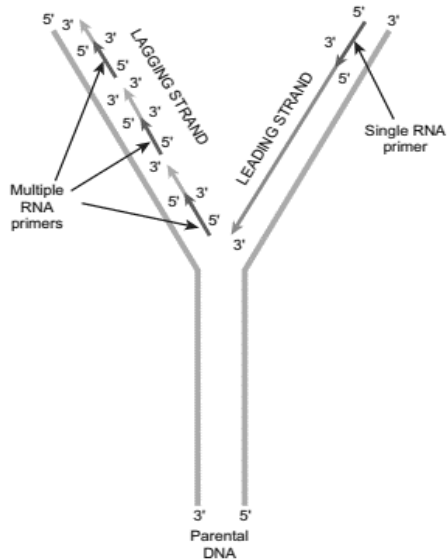
Replikasi DNA diawali dengan denaturasi (pemisahan) untaian DNA induk dengan bantuan enzim helikase. Enzim helikase akan memutus

ikatan hidrogen antar pasangan basa. Enzim lain yang turut berperan adalah enzim girase yang dapat menghilangkan pilinan yang terbentuk ketika replikasi DNA. Selanjutnya, terdapat SSB yang akan menjaga supaya bagian DNA yang sudah terpisah tidak berikatan lagi sehingga untaian DNA dapat digunakan untuk cetakan.

Pada kelompok prokariot misalnya *Escherichia coli*, replikasi DNA dimulai pada titik yang disebut *OriC*. Titik awal ini terdiri dari 245 pasang basa yang mengandung urutan nukleotida TTATCCACA sebanyak empat kali. Urutan ini akan dikenali oleh enzim DnaA dan diikuti DnaB yang memiliki aktivitas helikase untuk membuka untaian DNA. Pada kelompok eukariot, terdapat banyak titik awal replikasi (*ori*) karena ukuran genom eukariot yang besar dibandingkan prokariot sehingga titik *ori* yang banyak akan membantu replikasi lebih cepat.

Tahap berikutnya adalah inisiasi sintesis untaian DNA. Replikasi DNA membutuhkan primer untuk menginisiasi perpanjangan untaian DNA, kemudian enzim DNA polimerase akan membantu perpanjangan untaian tersebut. Pada *E. coli*, sintesis primer dilakukan oleh kompleks enzim primase/DnaG, sedangkan pada kelompok eukariot, terdapat enzim DNA polimerase α untuk mengawali replikasi pada untaian DNA.

Setelah tahap denaturasi dan inisiasi, replikasi DNA memasuki proses pemanjangan (polimerisasi) untaian DNA. Polimerisasi DNA berlangsung secara dua arah (*bidirectional replication*) sehingga akan terbentuk garpu replikasi yang bergerak ke arah berlawanan. Pada garpu replikasi terbentuk sintesis DNA baru secara kontinu/ searah dengan pembukaan garpu replikasi (*leading strand*) dan secara diskontinu/ berlawanan arah dengan garpu replikasi (*lagging strand*) seperti pada Gambar 6.2.



Gambar 6.2. Garpu Replikasi (Clark et al., 2019)

Terbentuknya *leading strand* dan *lagging strand* disebabkan oleh enzim DNA polimerase hanya bisa melakukan polimerisasi DNA dengan arah dari ujung 5'-phosphat ke ujung 3'-OH. Pada *E. coli*, sintesis DNA dilakukan oleh kompleks DNA polimerase III holoenzim, sedangkan pada eukariot, sintesis dilakukan oleh DNA polimerase α dan δ .

Pada *leading strand*, DNA polimerase akan terus melakukan sintesis DNA hingga mencapai titik/sisi terminasi. Pada *lagging strand*, untaian DNA disintesis secara diskontinu dengan membuat fragmen-fragmen DNA pendek yang disebut fragmen Okazaki. Fragmen-fragmen ini akan disambung secara kontinu dengan bantuan enzim ligase.

Selanjutnya primer akan didegradasi oleh enzim. Pada *E.coli*, degradasi primer dilakukan oleh enzim DNA polimerasi I dan

dilakukan sintesis DNA untuk mengisi celahnya oleh DNA polimerase III, sedangkan pada eukariot, primer akan didegradasi oleh exonuclease Fen1/ Dna2, kemudian sintesis DNA pada bagian celah dilakukan enzim DNA polimerase δ .

Replikasi DNA akan berakhir pada sisi terminasi. Pada prokariot yang memiliki genom berbentuk lingkaran, replikasi berakhir ketika kedua garpu replikasi bertemu pada suatu titik. Pada eukariot yang memiliki struktur genom linear, replikasi berakhir pada ujung-ujung kromosom. Setelah replikasi DNA, molekul DNA akan mengalami proses transkripsi menjadi RNA.

C. SINTESIS PROTEIN

Sintesis protein diawali dengan proses transkripsi DNA menjadi mRNA. Komponen yang terlibat dalam transkripsi DNA adalah urutan DNA cetakan/ *template* yang akan ditranskripsi, enzim RNA polimerase, faktor-faktor transkripsi dan prekursor untuk sintesis RNA. Molekular RNA ini kemudian mengalami proses translasi menjadi protein. Untuk bagian pertama, akan dibahas terkait transkripsi DNA.

Transkripsi DNA akan menghasilkan urutan mRNA *single-strand* yang komplementer dengan urutan DNA cetakan. Pada urutan mRNA hasil transkripsi, tidak akan dijumpai nukleotida T (*thymine*) karena nukleotida tersebut digantikan dengan U (*uraci*). Transkripsi DNA sendiri memiliki mekanisme berbeda antara kelompok prokariot dan eukariot.

Pada kelompok prokariot, transkripsi DNA diawali dengan penempelan enzim RNA polimerase pada bagian promoter suatu gen. Promoter merupakan urutan DNA spesifik untuk mengendalikan transkripsi gen struktural. Salah satu bagian penting promoter, yaitu kotak Pribnow pada urutan nukleotida posisi -10 dan posisi -35.

Urutan nukleotida konsensus pada kotak Pribnow yaitu TATAAT sehingga disebut juga kotak TATA (*TATA box*). Kotak ini akan mengarahkan enzim RNA polimerase sehingga transkripsi akan berlangsung dari ujung 5' ke ujung 3'. Inisiasi transkripsi diawali dengan penempelan kompleks RNA polimerase dan subunit σ pada bagian promotor gen sehingga terbentuk gelembung transkripsi (*transcription bubble*).

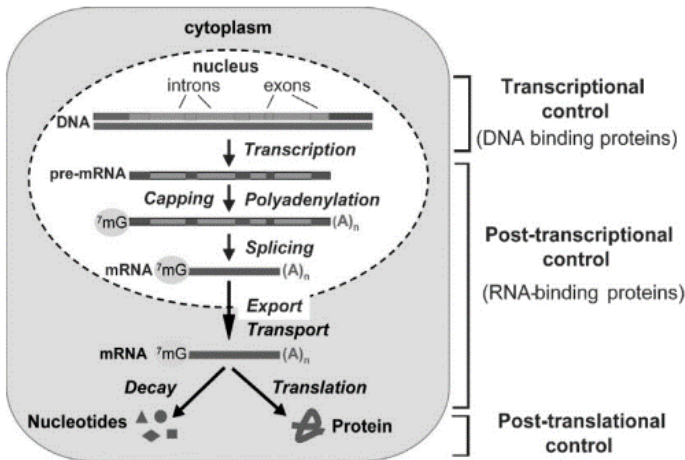
Setelah itu, subunit σ akan melepaskan diri dan digunakan lagi untuk proses inisiasi transkripsi berikutnya. Pemanjangan (*elongasi*) molekul RNA terus dilakukan oleh enzim RNA polimerase hingga mencapai ujung gen atau terminator. Terminator pada bakteri *E.coli*, terdapat dua macam, yaitu terminator yang tidak tergantung protein *rho* dan tergantung dengan protein *rho*.

Pada kelompok eukariot, terdapat 3 jenis RNA polimerase, yaitu RNA polimerase I yang berperan dalam transkripsi gen kelas I yang mengkode rRNA penyusun ribosom, RNA polimerase II yang berperan dalam transkripsi gen kelas II yaitu gen yang mengkode segala macam protein dan RNA polimerase III yang berperan dalam transkripsi gen kelas III yang mengkode tRNA dan 5S RNA.

Proses transkripsi pada eukariot, misalnya pada proses transkripsi gen kelas II, diawali dengan penempelan faktor-faktor transkripsi pada daerah promotor. Faktor transkripsi TFIID akan menempel pada bagian kotak TATA dengan bantuan faktor transkripsi TFIIA. Selanjutnya, RNA polimerase II akan menempel dengan bantuan faktor-faktor transkripsi tersebut. Transkripsi dimulai di titik awal transkripsi yang terletak beberapa urutan nukleotida sebelum kodon awal ATG (Metionin). Pemanjangan transkrip terus dilakukan sampai RNA polimerase II mencapai daerah terminator. Proses transkripsi akan menghasilkan mRNA (*messenger RNA*).

Pada kelompok prokariot, mRNA akan langsung ditranslasi menjadi protein, tetapi pada kelompok eukariot, terdapat proses lanjutan

(*post-transcriptional control*) sebelum memasuki translasi, yaitu *splicing* mRNA (Gambar 6.3). Proses *splicing* ini akan menghilangkan segmen intron pada mRNA karena intron tidak mengkode protein. Pada kelompok prokariot, tidak dijumpai intron sehingga tidak dilakukan proses *splicing*.



Gambar 6.3. Sintesis Protein pada Eukariot (Halbeisen et al., 2008)

Selain penghilangan intron, proses *splicing* juga menambahkan *cap* pada ujung 5' mRNA. *Cap* ini tersusun atas guanosine triphosphate yang bertujuan melindungi mRNA dari proses degradasi dan meningkatkan efisiensi translasi mRNA. Selain itu, adanya penambahan *poly-A tail* (urutan AAAAAA sebanyak kurang lebih 200 nukleotida) pada ujung 3' yang bertujuan meningkatkan stabilitas mRNA dan sinyal untuk memulai translasi. Proses translasi mRNA membutuhkan molekul rRNA (*ribosomal RNA*) yang merupakan molekul penyusun ribosom (tempat berlangsungnya translasi) dan molekul tRNA (*transfer RNA*) yang merupakan pembawa asam-asam amino untuk disambungkan membentuk rantai polipeptida.

Urutan nukleotida pada mRNA akan diterjemahkan tiap tiga nukleotida sebagai satu kodon untuk satu asam amino. Pada kelompok prokariot, translasi diawali pada urutan kodon (kode genetik) formil metionin (fMet) dan proses translasi dilakukan hampir serentak dengan proses transkripsi. Pada kelompok eukariot, translasi diawali pada urutan kodon metionin dan proses translasi dilakukan ketika proses transkripsi sudah selesai.

Inisiasi translasi pada prokariot dimulai dengan disosiasi ribosom 70S (unit Svedberg) menjadi subunit 50S dan 30S dengan bantuan faktor IF-1. Setelah itu, pengikatan IF-3 pada subunit 30S dan pengikatan IF-1 dan IF-2. Selanjutnya, pengikatan mRNA dan fMet-tRNA^{fMet} untuk membentuk kompleks 30S. Protein IF-3 kemudian terlepas dan terjadi pengikatan subunit 50S. Protein IF-1 dan IF-2 terlepas, sehingga terbentuk kompleks 70S.

Inisiasi translasi pada eukariot dimulai dengan pembentukan kompleks *eukaryotic initiation factors* (eIFs) dengan subunit kecil ribosom eukariot 40S menjadi kompleks 43S. Setelah itu, pembentukan kompleks 43S dengan mRNA menjadi kompleks 48S. Faktor eIF-5 kemudian membantu subunit besar 60S untuk melekat pada kompleks 48S sehingga dihasilkan kompleks 80S yang berperan dalam translasi mRNA. Tahap berikutnya adalah pemanjangan (*elongasi*) polipeptida.

Proses *elongasi* pada kelompok prokariot dan eukariot memiliki mekanisme yang sama. Terdapat tiga tahapan secara umum, yaitu pertama, pengikatan aminoasil-tRNA pada sisi A (*aminoasil*) di ribosom. Kedua, pemindahan rantai polipeptida dari tRNA yang ada di sisi P (*peptidil*) ke arah sisi A dengan membentuk ikatan peptida. Ketiga, translokasi yaitu pemindahan dipeptidyl-tRNA dari sisi A ke sisi P, sedangkan molekul tRNA kosong yang ada di sisi P ditranslokasi ke sisi E (*exit*).

Translasi akan selesai ketika kodon terminasi (UAA, UGA, UAG) mencapai sisi A pada ribosom. Pada kelompok prokariot, seperti *E. coli*, sinyal terminasi dikenali oleh *release factors* (RF), sedangkan pada kelompok eukariot, sinyal terminasi dikenali oleh eRF. Selain mekanisme dan komponen (mis. faktor-faktor transkripsi) yang terlibat dalam proses replikasi, transkripsi dan translasi yang berbeda antara kelompok prokariot dan eukariot, organisasi gen pada kedua kelompok tersebut juga berbeda.

Pada kelompok prokariot, organisasi gen bersifat polisistronik, yaitu satu mRNA (hasil transkripsi) mengkode beberapa macam polipeptida yang berbeda. Hal ini karena adanya sistem *operon* pada prokariot yaitu beberapa gen struktural dikendalikan oleh promoter yang sama, contoh operon *lac* yang mengkode tiga protein (β -galaktosidase, permease dan trans-asetilase).

Pada kelompok eukariot, organisasi gen bersifat monosistronik, yaitu satu mRNA (hasil transkrip) hanya mengkode satu macam polipeptida. Sistem operon tidak dijumpai pada kelompok ini sehingga satu gen struktural dikendalikan oleh satu promoter. Gen-gen pada eukariot juga tersusun berselang-seling antara intron (sekuens yang tidak mengkode protein) dan ekson (sekuens yang mengkode protein tertentu) sehingga diperlukan proses *splicing* mRNA seperti pada Gambar 6.2.

D. TEKNIK-TEKNIK BIOLOGI MOLEKULAR

Pada bagian ini akan dibahas singkat terkait teknik-teknik biologi molekular. Pengetahuan dan penguasaan teknik biologi molekular akan membantu penelitian dalam bidang ilmu biomedis seperti penelitian terkait deteksi kanker, mutasi DNA, dan pengobatan penyakit. Beberapa contoh teknik biologi molekular, yaitu:

1. Isolasi Asam Nukleat (DNA dan RNA)

Isolasi asam nukleat bertujuan mendapatkan material genetik berupa DNA atau RNA untuk dianalisis atau dilakukan manipulasi genetik. Proses isolasi DNA pada sel atau jaringan diawali dengan melisis sel atau jaringan secara enzimatik, kemudian pemberian DNase dan RNase untuk menginaktivasi nuklease, dan pemisahan DNA dari debris sel. Pelarut organik seperti fenol dan kloroform sering digunakan dalam isolasi DNA untuk menghilangkan protein, lipid dan karbohidrat. Selanjutnya ditambahkan etanol atau isopropanol untuk presipitasi DNA. DNA yang sudah diperoleh dapat disimpan pada buffer TE atau air destilasi steril. Proses isolasi RNA hampir sama dengan isolasi DNA, tetapi molekul RNA mudah mengalami degradasi oleh RNase sehingga perlu penambahan *guanadinium thiocyanate* sebagai inhibitor RNase dan penghancur protein.

Setelah dilakukan isolasi DNA atau RNA, biasanya dilakukan pengecekan kemurnian DNA atau RNA menggunakan UV-Spectrophotometer. Selain itu, kualitas DNA dapat diuji dengan elektroforesis gel agarose. Prinsip kerja dari elektroforesis yaitu pemisahan molekul asam nukleat berdasarkan muatan dan ukuran molekul.

2. *Polymerase Chain Reaction (PCR)*

PCR merupakan metode penggandaan DNA di luar sel dengan bantuan enzim polimerase di dalam alat *thermal cycler*. Prinsip dari PCR yaitu melibatkan beberapa tahap yang berulang atau siklus di mana setiap siklus terjadi penggandaan jumlah target DNA. Komponen yang diperlukan dalam PCR adalah template DNA sebagai cetakan pembentukan molekul baru, primer *forward* dan *reverse* sebagai oligonukleotida pendek yang memiliki urutan nukleotida komplementer dengan urutan nukleotida template, molekul dNTPs sebagai *building block*, buffer PCR untuk menjaga pH larutan, MgCl₂ sebagai kofaktor untuk stimulasi aktivitas DNA

polimerase dan enzim DNA polimerase sebagai katalis untuk polimerisasi.

Salah satu pengembangan metode PCR yang banyak digunakan terutama ketika pandemi Covid-19, yaitu teknologi RT-PCR untuk deteksi keberadaan virus Covid-19. Alat ini mampu mengkuantifikasi pertambahan amplicon (kopian DNA) selama proses amplifikasi. Deteksi akumulasi amplifikasi DNA dilakukan menggunakan probe DNA fluoresen sehingga nantinya akan diperoleh nilai CT (*cycle threshold*). Nilai CT ini akan menjadi salah satu penentu seseorang tersebut terinfeksi virus SARS-CoV-2 atau tidak.

3. *Sequencing*

Sequencing menjadi salah satu teknik yang dapat digunakan untuk memahami variasi genetik dari berbagai patogen dan parasit, melacak penyebaran virus, dan mengidentifikasi penyebaran bakteri resisten antibiotik. Proses *sequencing* akan menghasilkan urutan-urutan nukleotida yang kemudian disejajarkan (*aligned*) dengan genom reference (genom dari organisme yang sudah diketahui urutan-urutan nukleotida-nya). Hasil pembacaan yang berbeda dengan genom reference akan menghasilkan varian. Tahapan untuk melakukan *sequencing* tergantung pada metode yang digunakan. Sejauh ini, terdapat tiga generasi metode *sequencing*, yaitu metode Sanger, *Next Generation Sequencing* atau NGS (mis. Illumina), dan Oxford Nanopore Technology (ONT).

Pada metode Sanger, DNA template akan diamplifikasi dengan enzim polimerase untuk menghasilkan ukuran fragmen yang berbeda. Selain itu, di dalam komponen terdapat ddNTPs (*dideoxynucleoside triphosphate*: ddCTP; ddTTP; ddGTP; ddATP) terlabel fluorescence yang akan menjadi penanda *stop* untuk proses polimerisasi.

Pada metode NGS, DNA akan mengalami fragmentasi kemudian diberikan adapter pada masing-masing ujung molekul (*Library preparation*). Selanjutnya, pemisahan atau pembagian fragmen library pada lokasi yang terpisah di permukaan yang padat (*solid surface*) sehingga terbentuk kluster-kluster yang identik. Kluster tersebut dibaca urutan nukleotidanya dan dilakukan analisis data. Pada metode ONT, DNA akan mengalami fragmentasi kemudian diberikan adapter pada ujung-ujung fragmen (*library preparation*). Selanjutnya, DNA akan dibaca urutannya menggunakan nanopore dengan bantuan *motor protein*. DNA yang bermuatan negatif akan melewati nanopore berdasarkan arus ionik (*ionic current*). Setiap basa akan memberikan sinyal berbeda yang kemudian akan dikarakterisasi oleh algoritma alat *sequencing*.

4. *Molecular Cloning*

Molecular cloning merupakan istilah yang merujuk pada teknik isolasi *gene of interest* atau segmen DNA dari suatu organisme, kemudian gen atau segmen DNA tersebut ditransfer/dipindahkan ke DNA ekstrakromosomal (mis. plasmid) pada organisme lain (*host*) untuk direplikasi.

Tahapan *molecular cloning* dimulai dari amplifikasi *gene of interest* dengan PCR dan penambahan situs pemotongan (*restriction sites*) pada ujung sekuens. Selanjutnya, penyiapan plasmid sebagai vektor (pembawa). Plasmid ini harus memiliki *multiple cloning site* sebagai situs pemotongan yang akan dikenali oleh enzim restriksi. Tahap berikutnya adalah pemotongan produk PCR dan vektor menggunakan enzim restriksi dan penambahan enzim ligase untuk menggabungkan hasil potongan (*sticky ends* atau *blunt ends*) produk PCR dan vektor. Plasmid yang sudah disisipi *gene of interest* tersebut, kemudian ditransformasikan ke dalam sel bakteri untuk diperbanyak.

Molecular cloning dapat dimanfaatkan untuk mempelajari ekspresi gen tertentu dan bagaimana kaitannya dengan proses biologis seperti metabolisme, pertumbuhan, perkembangan, penuaan dan kematian sel.

5. *Gene Synthesis*

Sintesis gen merupakan bentuk alternatif dari *molecular cloning*. *Molecular cloning* membutuhkan DNA template untuk diamplifikasi, sedangkan pada sintesis gen, DNA bisa disintesis secara kimia (*de novo chemical synthesis of DNA*). Sintesis gen mampu menghasilkan DNA rekombinan, DNA mutasi atau urutan DNA baru tanpa membutuhkan DNA template. Sintesis gen memungkinkan peneliti untuk membuat sekuens yang diinginkan (sekuens asli atau rekayasa urutan sekuens). Para peneliti mampu mendesain atau memprogram genom secara keseluruhan, memproduksi enzim yang baru untuk pengobatan kanker dan mensintesis genom virus dengan cepat untuk memproduksi vaksin. Tahapan sintesis gen dimulai dari pemilihan sekuens DNA, optimasi sekuens dan desain Oligo, sintesis Oligo, *gene assembly*, *cloning* ke dalam vektor yang diinginkan, verifikasi dan koreksi sekuens, dan preparasi DNA sintesis untuk aplikasi *downstream*.

BAGIAN 7

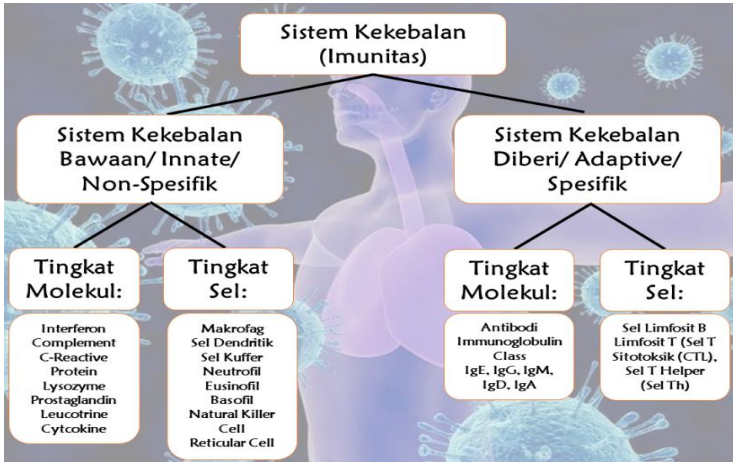
SISTEM KEKEBALAN TUBUH

A. DEFINISI DAN KONSEP SISTEM KEKEBALAN TUBUH (IMUNITAS)

Istilah sistem imunitas dapat diartikan sebagai aktivitas perlindungan tubuh dari segala sesuatu (antigen) yang dapat menimbulkan penyakit, terutama *infectious disease*. Namun seiring waktu imunitas juga dapat diartikan sebagai kekebalan dari penyakit yang dapat berasal dari dalam dan dari luar tubuh. Perlindungan tersebut dapat berjalan dengan baik ketika komponen sistem imun dalam kondisi yang optimal. Kekebalan tubuh yang baik dapat mencegah penyakit yang ditimbulkan dari bakteri, virus, parasite atau penyebab penyakit lainnya.

Fungsi sistem imunitas tubuh dapat dipengaruhi oleh banyak faktor, baik internal atau eksternal. Faktor internal seperti faktor genetika, usia, faktor gaya hidup, konsumsi makanan dan nutrisi, pola tidur, kondisi fisiologis dan hormonal serta tingkat stress, sementara faktor eksternal seperti lingkungan tempat tinggal, paparan sinar UV, polusi dan infeksi mikroorganisme. Sistem imun tubuh dapat ditingkatkan dengan cara menghindari faktor-faktor pemicu yang dapat melemahkan dan meningkatkan kegiatan yang dapat meningkatkan sistem kekebalan, misalnya. olahraga teratur, istirahat cukup, berjemur, makan buah. dan sayuran, hindari stres dan merokok serta alkohol.

B. KOMPONEN SISTEM KEKEBALAN TUBUH



Gambar 7.1 Komponen Sistem Imunitas

Komponen sistem imun/ kekebalan dalam tubuh secara umum terbagi menjadi 2; yaitu sistem imun non spesifik/ *innate*, dan sistem imun spesifik/ *adaptive*. Sistem imun non spesifik memiliki kemampuan dalam merespon dan menyerang antigen (mikroorganisme) patogen yang masuk ke dalam tubuh. Sementara sistem imun spesifik terkhusus pada beberapa jenis patogen atau antigen yang masuk ke dalam tubuh. Sistem imun spesifik memiliki peran utama untuk mengeliminasi patogen seperti bakteri, jamur, virus, serta adanya keganasan intra-seluler.

Walaupun secara mekanisme pertahanan sistem imun non-spesifik lebih umum dibandingkan sistem imun spesifik, namun kerjasama juga terjadi diantara keduanya. Salah satu komponen non-spesifik yang juga berperan pada sistem imun spesifik adalah sitokin. Sitokin sendiri merupakan protein yang dihasilkan oleh sel dan berperan dalam mekanisme imunitas baik untuk sel itu sendiri maupun sel lainnya. Secara umum sitokin yang diproduksi setelah adanya infeksi patogen, kemudian akan berikatan dengan reseptornya di

permukaan sel target, hal tersebut dapat mengubah ekspresi gen sel target dan terjadi perubahan sifat serta proliferasi sel target yang diatur melalui *feedback mechanism* agar tidak terjadi produksi berlebihan.

C. SISTEM KEKEBALAN TUBUH NON SPESIFIK

Seperti yang kita tahu, sistem imun dibedakan menjadi dua yaitu sistem imun non-spesifik dan sistem imun spesifik. Kedua sistem imun ini memiliki mekanisme tersendiri dalam menangkal patogen penyebab penyakit. Mekanisme pertahanan sistem imun non-spesifik atau kita kenal sebagai sistem imun bawaan ini bekerja dengan menahan, menghalangi, atau menekan dan menyerang mikroorganisme patogen penyebab penyakit, baik dengan mencegah masuk ke dalam tubuh atau menghalangi pertumbuhannya. Beberapa mekanisme pada tingkat seluler juga berperan dalam mengeliminasi sel abnormal yang mungkin dapat berkembang menjadi suatu penyakit (tumor/ kanker). Secara keseluruhan sistem imun non-spesifik akan mengeliminasi semua jenis mikroorganisme patogen penyebab penyakit yang masuk ke dalam tubuh. Sistem kekebalan non-spesifik sudah berfungsi atau aktif sejak lahir, dan tidak ditunjukkan untuk mikroba tertentu, dan merupakan *frist barrier* atau pertahanan pertama dalam menghadapi serangan mikroorganisme patogen dan dengan cepat mengeliminasinya.

Sistem Imunitas Non Spesifik Melalui Pertahanan Fisik (Mekanis)

Sistem kekebalan fisik (mekanis) ini termasuk imunitas eksternal, dan merupakan pertahanan awal yang dapat teramati langsung. Komponen seperti kulit, selaput lendir/ mukosa, silia pada bagian sistem pernafasan termasuk didalamnya. Kulit memiliki keratinosit yang berperan dalam menangkal infeksi patogen, selain itu lapisan epidermis dan epitel mukosa yang utuh membantu pertahanan dari deposisi dan infeksi patogen luar. Membran mukosa juga salah satu

frist barrier dan kekebalan mekanis, tersusun atas kelenjar yang mensekresikan lendir. Mukosa dapat berada di paru-paru atau saluran digesti. Bagian yang penting juga terdapat pada lubang hidung, telinga, dan kelopak mata. Contoh sederhana saat mata terkena debu, maka kelenjar air mata akan mensekresikan air untuk mengeluarkan debu yang masuk.

Sistem Imunitas Non Spesifik Melalui Pertahanan Biokimia

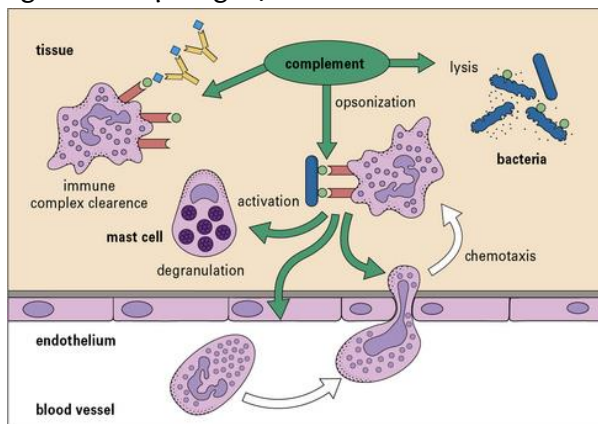
Pertahanan secara biokimiawi juga salah satu sistem kekebalan non-spesifik, yang melibatkan suatu zat kimia yang ada di dalam tubuh. Contoh umum adalah sekresi kelenjar lemak dan kelenjar keringan pada kulit, yang hasilnya dapat meningkatkan keasaman/ pH permukaan kulit yang mencegah patogen berkembang. Selain itu asam lemak memiliki efek denaturasi pada protein di permukaan (membran sel), sehingga dapat meminimalisir risiko kolonisasi mikroba patogen. Jaringan epitel yang mensekresi air liur, air mata dan mukus (pada mukosa) dapat mencegah infeksi patogen. Selain itu terdapat lisozim dan fosfolipase yang terkandung pada mukosa dan saliva yang dapat mendegradasi peptidoglikan bakteri serta mencegah kolonisasi mikroba. Pertahanan kimiawi lainnya yaitu adanya asam lambung/ hidroklorida (HCl) dan enzim proteolitik yang memberikan efek tidak menguntungkan untuk mikroba dapat tumbuh.

Sistem Imunitas Non Spesifik Humoral

Pertahanan humoral non-spesifik bekerja ketika pertahanan mekanis dan biokimiawi dapat ditembus mikroba patogen. Sistem pertahanan ini dikenal juga sebagai sistem komplemen, salah satu dari sistem imun *innate*/ bawaan yang kemudian dapat bekerja sinergis dengan sistem imun adaptif. Sistem ini melibatkan molekul terlarut spesifik yang bekerja pada *infection site* (tempat infeksi), dan beberapa diproduksi pada jaringan/ tempat lain dan berkumpul ke situs infeksi melalui sistem sirkulasi, seperti komplemen. Beberapa yang

disebutkan pada Gambar 7.1 diantaranya yaitu C-Reaktif Protein, interferon (IFN), komplemen, manan binding lectin, protein fase akut.

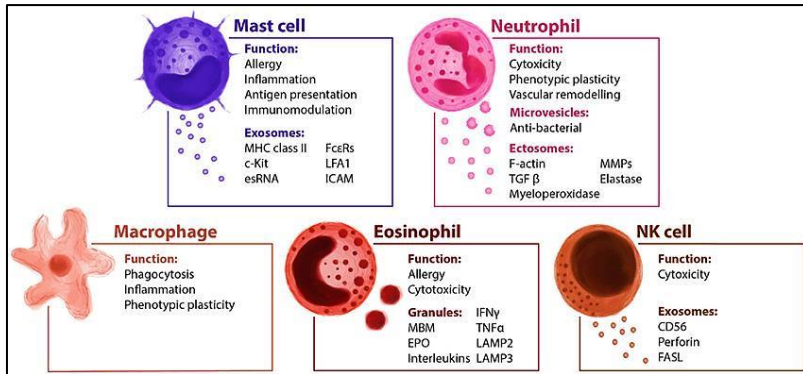
Komplemen berfungsi sebagai aktivator sel fagosit dan membantu merusak mikroba patogen, dengan cara menghancurkan dinding selnya, komplemen juga memiliki efek kemotaktik yang dapat merekrut sel fagosit (seperti marofag) untuk datang ke tempat infeksi. **Interferon** adalah glikoprotein yang di *release* saat terjadi infeksi patogen. Interferon bersifat anti-viral dengan menginduksi sel disekitar tempat infeksi menjadi resisten, serta sebagai aktivator NK sel dalam mengeliminasi bagian yang terinfeksi virus (agar tidak menyebar). **CRP (C-reactive protein)** memiliki peran dalam opsonisasi (opsonin). Kadarnya meningkat saat infeksi, selain itu dengan bantuan Ca^{2+} akan mengikat berbagai komponen pada mikroba (jamur atau bakteri). **Manan Binding Lectin (MBL)** adalah lektin yang berperan pada *innate immunity*, MBL akan terikat pada mikroba patogen (aktivasi jalur lektin) pada sistem komplemen. MBL yang mengikat permukaan sel patogen akan mengikat reseptor komplemen pada sel fagosit, sehingga proses fagositosis meningkat (untuk mengeliminasi patogen).



Gambar 7.2 Tahapan Imunitas Humoral Non Spesifik

Gambar 7.2 menunjukkan tahapan bagaimana saat terjadi infeksi bakteri dan sistem imunitas non-spesifik humoral bekerja. Tahap pertama adalah **opsonisasi**, atau pelapisan terhadap sel bakteri patogen terjadi saat sistem komplemen sudah aktif, kemudian terjadi peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Antigen (bakteri) dikenali dan ditandai untuk di eliminasi/ dihancurkan melalui fagositosis. Opsonisasi juga menandai bahwa sel yang sudah terinfeksi bakteri, dan sudah bersirkulasi (yang mengekspos antigen sama). **Kemotaksis**, merupakan tahapan selanjutnya dimana terjadi perekrutan sel fagosit (makrofag). Proses ini membutuhkan sitokin dan kemokin yang *ter-release* karena adanya infeksi, kemudian menarik sel fagosit (makrofag, neutrofil) ke *infection site*. Kemudian proses penghancuran patogen berlangsung. **Lisis Sel**, merupakan tahapan selanjutnya setelah rekrutmen sel fagosit. Proses lisis ini adalah penghancuran membran sel, protein yang ada pada sistem komplemen akan menembus sel patogen, dan menghancurkan dari dalam, melemahkan kemampuan untuk ber-reproduksi, dan mengentikan penyebarannya. **Aglutinasi**, tahapan terakhir dimana patogen akan dikumpulkan menjadi satu *site* dan sel-sel imunitas lain akan meningkatkan serangan untuk mencegah infeksi. Sel imunitas *innate* lain akan tetap bersirkulasi untuk mengeliminasi patogen yang mungkin masih belum dihancurkan. Beberapa kasus ketika *innate immunity* tidak optimal dalam menahan serangan patogen, maka sistem imunitas adaptif akan turut serta bekerja untuk mengurangi dan meminimalisir keparahan infeksi patogen.

Sistem Imunitas Non Spesifik Seluler



Gambar 7.3 Komponen Sel Imunitas Non Spesifik (Seluler)

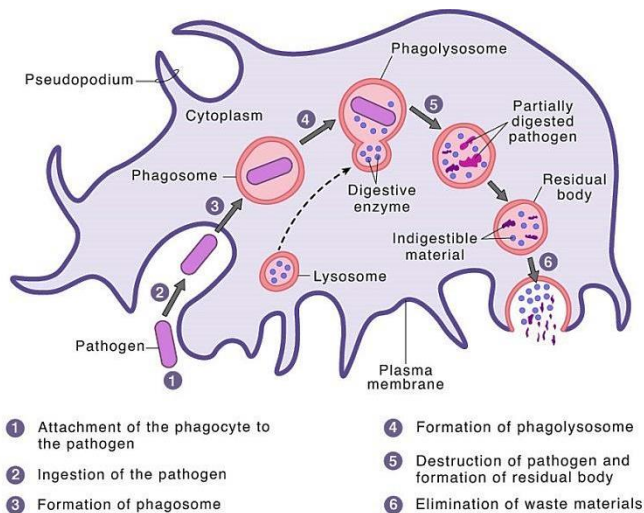
Gambar 7.3 memperlihatkan bahwa terdapat beberapa komponen pada sistem imunitas non-spesifik seluler, seperti sel fagositik (makrofag) sel fagosit mononuklear (monosit) yang termasuk agranulosit (tidak memiliki segmen/ lobus pada inti) dan sel granulosit plomorfonuklear (PMNs) seperti neutrofil, eosinofil, basofil, dan sel mast (*mast cell*) yang berada di jaringan. Seperti yang terlihat baik sel agranulosit dan granulosit memiliki perannya masing-masing.

1. Makrofag, merupakan diferensiasi monosit yang bermigrasi ke jaringan, dan tetap hidup pada jaringan (sebagai residen). Makrofag yang ada di hati dikenal sebagai sel kupffer, makrofag alveolar (paru), osteoklas (tulang), histiosit (jaringan ikat interstisial), mikroglia (otak), intestinal (usus) dll. Berperan dalam fagositosis, dan memicu pelepasan spesies oksigen reaktif/SOR (bersifat merusak patogen) serta kemokin yang dapat mengerahkan sel fagositik lainnya.
2. Sel Mast (*Mast cells*), banyak ditemukan di jaringan ikat dan selaput lendir. Sel mast memiliki peran pada saat inflamasi akibat infeksi, yang memicu pelepasan sitokin serta beberapa molekul kimia yang berperan dalam reaksi *cascade inflammation*.

Histamin menjadi salah satu mediator kimia yang dilepaskan sel mast dan memicu peningkatan aliran darah serta pelebaran pembuluh darah.

3. Basofil, Basofil berfungsi untuk menyimpan dan melepaskan heparin, yaitu zat pengencer darah yang berperan dalam mencegah pembekuan darah. Basofil juga dapat melepaskan histamin, seperti sel mast pada daerah yang mengalami infeksi. *Releasing* histamin pada daerah infeksi membuat basofil dan sel mast sebagai pemegang kunci utama dalam respon alergi (hipersensitivitas tipe 1).
4. Neutrofil, memiliki peran sebagai sel fagositik yang sangat aktif, terbentuk di sumsum tulang, dan memiliki jumlah yang sangat banyak. Nutrofil masuk ke dalam jaringan yang terinfeksi dengan cepat, dan mengandung komponen yang toksik terhadap patogen. Sirkulasi neutrofil dalam darah yaitu sekitar 10 jam dan dapat hidup sampai 4 hari pada saat berada dalam jaringan ekstrasvaskuler.
5. Eusinofil, memiliki peran yang spesifik terutama pada infeksi helminth/ cacing/ parasit multiseluler. Protein toksik dan SOR yang dilepaskan eusinofil dapat merusak sel patogen. Eusinofil hanya membentuk sekitar 1-6% dari seluruh leukosit, banyak ditemukan di timus, saluran digesti bagian bawah, uterus, limfa, kelenjar getah bening dan ovarium.
6. Dendritic Cells (DC), Sel dendritik memiliki peran sebagai APC (*Antigen-presenting cells*) yang berada di jaringan. Sel DC dapat mengidentifikasi lebih cepat ketika ada kemungkinan infeksi patogen, dan menjadi penghubung pada imunitas *innate* dan *adaptive*. Sel DC berkemampuan mengikat antigen dan menyajikan potongan protein dari antigen tersebut pada kompleks MHC bagi sel T dan sel B.
7. Sel Natural Killer (NK Cells), berperan sebagai pembunuh, yang dapat melisis dan menghancurkan sel yang terinfeksi (termasuk sel kanker), saat sudah dikenali. Termasuk limfosit

besar, yang memiliki fungsi hampir sama dengan limfosit T, perbedaannya bahwa limfosit T, *NK Cells* hanya dapat membunuh sel asing (kanker) yang sudah dikenali dahulu, atau sel yang terinfeksi virus yang sama. *NK cells* dapat membunuh sel yang mengandung virus (sel neoplasma) dan interferon yang dapat mempercepat maturasi dan sitolitik dari sel NK. Bersama dengan sel T, sel NK dapat membunuh sel yang terinfeksi dengan mengarahkan pada apoptosis (sitotoksitas seluler).



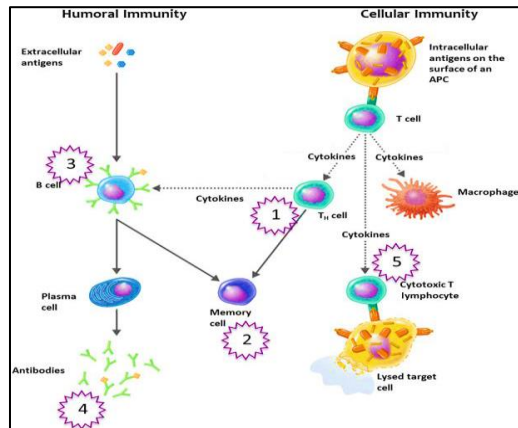
Gambar 7.4 Proses Fagositosis

Gambar 7.4 menunjukkan bagaimana sistem kekebalan non-spesifik seluler bekerja melalui proses fagositosis. Ada 6 tahapan proses fagositosis yaitu. **(1) Pengenalan/ Recognition**, proses ini terjadi saat sel fagositik mengenali mikroba patogen/ zat asing yang sudah menempel (*attachment*) dan menyebar di dalam tubuh. **(2) Pergerakan/ Chemotaxis**, proses ini terjadi saat mikroba patogen sudah dikenali, dan sel fagositik siap melakukan perlekatan dengan cara bergerak ke situs infeksi. Hal tersebut terjadi karena antigen yang masuk (patogen), mengeluarkan semacam chemo-attractant

(kemokin). **(3) Perlekatan/ attachment/ adhesion**, merupakan proses dimana sel fagositik melekat pada patogen setelah reseptor membran diantara keduanya menempel. Hal ini akan lebih dipermudah ketika mediator komplemen (opsonin) sudah menempel pada mikroba (opsonisasi). **(4) Penelanan/ ingestion**, proses yang terjadi saat membran sel fagositik mulai menyelubungi secara keseluruhan permukaan patogen dan menelannya ke dalam sitoplasma sel fagosit dengan membentuk fagosom. **(5) Pencernaan/ digestion**, proses ini terjadi saat fagosom yang berisi patogen mengundang lisosom dan membentuk kompleks yang disebut (fagolisosom). Enzim seperti asam hidrolase dan peroksidase (H_2O_2) akan mengancurkan sel patogen. **(6) Pengeluaran/ Elimination/ Releasing**, proses yang terjadi ketika sisa produk digesti patogen yang tidak tercerna akan dikeluarkan oleh sel fagositik (*residual body*).

D. SISTEM KEKEBALAN SPESIFIK/ ADAPTIVE

Sistem imun spesifik merupakan sistem imun yang berperan dalam menyerang patogen penyebab penyakit secara spesifik melalui pengenalan yang terjadi sebelumnya, yang memicu reaksi sensitasi sistem imun. Pada paparan kedua, reaksi akan lebih cepat karena sudah dikenali pada saat infeksi pertama. Sistem imun spesifik dapat bekerja sendiri dalam proses eliminasi patogen, walaupun secara umum bekerja bersama dengan non-spesifik terutama komplemen, sitokin, dan sel fagositik.


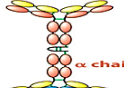
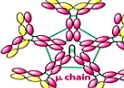




Gambar 7.5 Komponen Imunitas Spesifik

Gambar 7.5 menunjukkan komponen imun spesifik humoral dan seluler, yang merupakan jenis dari sistem imun spesifik. Dimana sistem imun spesifik humoral lebih terfokus pada antigen ekstraseluler, sementara sistem imun spesifik seluler terfokus pada antigen intraseluler.

Sistem Imunitas Spesifik Humoral

Komponen utama yang berperan dalam imunitas spesifik humoral adalah sel B (limfosit B). Memiliki peran dalam mengeliminasi patogen ekstraseluler dengan memproduksi antibodi. Bakteri, virus dieliminasi oleh sel B dan netralisasi racun/ toksin. Sel B diproduksi oleh sel batang (sumsum tulang) yang bersifat *pulripotent*. Terdapat 3 sel B, yaitu sel B plasma yang memproduksi antibodi, sel B pembelah yang memproduksi banyak sel B, dan sel B memori yang berperan dalam mengingat antigen yang menginfeksi sebelumnya. Sel B yang terstimulasi karena infeksi zat asing akan berproliferasi membentuk sel B plasma yang akan membentuk antibodi. Antibodi ini dapat ditemukan pada serum yang memiliki fungsi utama dalam pertahanan ekstraseluler. Berikut jenis antibodi dan fungsinya:

 <p>IgG γ chain</p>	<p>IgG Terdapat sekitar 75% dari semua imunoglobulin yang dibentuk. IgG berperan dalam melapisi mikroba dan meningkatkan penyeragaman oleh sel imun lain. Berperan dalam imunitas bayi 6-9 bulan. Berperan dalam opsonisasi dan penghancuran antigen. Terletak di jaringan dan darah.</p>
 <p>IgA (dimer) α chain</p>	<p>IgA Ditemukan di ASI, air mata, saliva, dan lendir. Berperan pada imunitas pasif bayi, aglutinasi mikroba sehingga menekan mobilitasnya sehingga memudahkan fagositosis.</p>
 <p>IgM (pentamer) μ chain</p>	<p>IgM Terletak di permukaan sel B, merupakan reseptor sel B, berperan dalam respon imun awal/ primer, reaksi aglutinasi dan netralisasi. Efektif terhadap bakteri, mencegah gerakan patogen, memudahkan fagositosis. Pertama kali dilepaskan ke aliran darah saat infeksi.</p>
 <p>IgE ε chain</p>	<p>IgE Terletak di jaringan, berperan pada reaksi alergi (hipersensitivitas tipe 1/ anafilaksis), aktivasi histamin dari basofil dan sel tiang. Melindungi tubuh dari infeksi parasit, pada keadaan normal jumlahnya sedikit di serum, dan meningkat saat infeksi cacing/ alergi</p>
 <p>IgD δ chain</p>	<p>IgD Terletak di permukaan sel B, merupakan reseptor sel B, meningkatkan pembelahan sel B, jumlahnya cukup sedikit hanya 1% dari total imunoglobulin.</p>

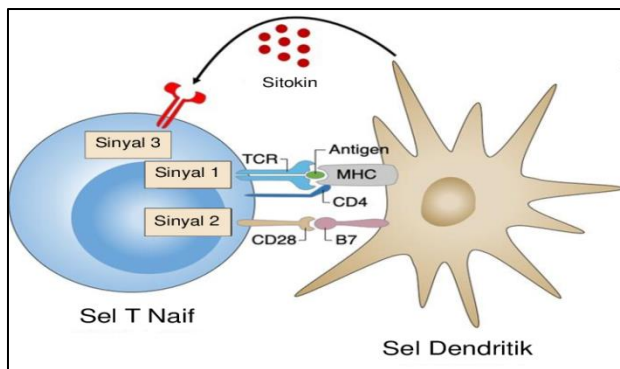
Sel B memori akan mengekspresikan antibodi yang mengikat membran seperti sel B naïve/ induk. Sel B juga mengekspresikan reseptor khusus sel B (B cell receptor/ BCR) yang membantu pengikatan antigen, internalisasi dan pemrosesan, yang kemudian akan memudahkan sel B untuk memulai jalur persinyalan seperti *releasing* sitokin.

Sistem Imunitas Spesifik Seluler

Sistem imunitas spesifik seluler dibentuk pada sumsum tulang, sel progenitor T akan bermigrasi ke timus (tempat pematangan sel). Sel T *mature* inilah yang berperan pada imunitas spesifik seluler. Fungsi utama sel T adalah pertahanan terhadap patogen intraseluler dan keganasan intrasel. Jumlah terbanyak sel T ada di jaringan submukosa saluran respiratori dan dinding alveoli. Berdasarkan fungsi sel T ada tiga kelompok utama, yaitu Sel T sitotoksik (Tc) CD8⁺ yang mempunyai fungsi sebagai sel efektor dan *killing* sel, dua golongan lagi termasuk di dalam sel regulasi yaitu sel T helper (Th) dikenal juga

sebagai CD8⁺ dan sel T suppressor (Ts). Sel Th mempunyai fungsi yang berbeda, dimana berdasarkan kemampuan sitokin yang diproduksi, terbagi menjadi Th1 (yang mempunyai fungsi kontribusi dalam imunitas humoral) dan Th2 (menginduksi aktivasi sel plasma (sel efektor) untuk mensekresikan immunoglobulin pada permukaan selnya untuk menjadi antibodi). Berikut Perbedaan Sel Th dan Sel Tc.

Sel T helper/ Th	Sel T sitotoksik/ Tc
Membawa penanda CD4 ⁺	Membawa penanda CD8 ⁺
Membantu dan menstimulasi respon imun	Melakukan sitotoksik (sitolisis sel target)
Mengenali antigen yang berasosiasi dengan MHC kelas II	Mengenali antigen yang berasosiasi dengan MHC kelas I
APCs yang diaktivasi untuk membunuh mikroorganisme patogen intraseluler melalui sekresi sitokin/ eliminasi mikroba yang difagosit	Membunuh serta menghancurkan sel-sel yang terinfeksi virus dan sel-sel tumor secara langsung



Gambar 7.6 Persinyalan Aktivasi Sel T

Aktivasi sel T spesifik-antigen dilakukan melalui 3 mekanisme persinyalan berbeda. Sinyal 1 dikenal sebagai aktivasi, merupakan

persinyalan spesifik-antigen yang dimediasi oleh reseptor sel T (TCR), berasal dari peptida antigen yang dipresentasikan oleh molekul MHC. Sinyal 2 yaitu sinyal *Co-Stimulatory*, yang dimediasi utama oleh interaksi sel CD28 dengan salah satu molekul B7 (baik CD80/CD86). Sinyal 3 adalah sitokin, yang disekresi oleh sel dendritik dan sel T, yang menstimulasi proliferasi dan diferensiasi sel T. Eliminasi antigen oleh Sel T, dilakukan dengan (1) merekrut neutrofil dan leukosit lain ke situs infeksi, (2) mengaktifasi makrofag untuk memfagosit antigen, (3) meningkatkan aktivasi limfosit B untuk memproduksi antibodi, dan (4) membunuh sel yang terinfeksi virus yang dilakukan oleh sel T_c (sitotoksik).

BAGIAN 8

GANGGUAN KEKEBALAN TUBUH

Sistem kekebalan merupakan bagian integral dari perlindungan manusia terhadap penyakit, tetapi mekanisme kekebalan yang biasanya melindungi kadang-kadang dapat menyebabkan reaksi yang merugikan dalam tubuh akibat adanya gangguan atau kelainan. Pada kebanyakan orang, sistem kekebalan mereka adalah jaringan efektif yang merespons dan beradaptasi untuk mempertahankan tubuh melawan infeksi dan kanker. Sistem imun juga dapat melindungi tubuh dari kuman yang menginfeksi tubuh lebih dari sekali, menggunakan sel memori tertentu. Namun, beberapa orang memiliki respon imun yang terlalu aktif (autoimunitas atau alergi) atau di bawah sistem kekebalan reaktif (defisiensi imun).

Pada penyakit alergi, sistem kekebalan membuat respon berlebihan terhadap alergen. Penyakit alergi sangat umum, termasuk alergi makanan, obat atau serangga, demam (alergi *rhinitis*), penyakit sinus, asma, gatal-gatal (urtikaria) dan eksim (dermatitis atopik). Anafilaksis adalah jenis reaksi alergi yang paling parah dan berpotensi mengancam jiwa.

Pada penyakit autoimun kekebalan tubuh sistem memasang respons terhadap komponen normal tubuh. Ini termasuk multiple sclerosis, autoimun penyakit tiroid, diabetes tipe 1, lupus eritematosus sistemik (lupus), rheumatoid arthritis dan vaskulitis.

A. AUTOIMMUNE

Penyakit autoimun adalah konsekuensi dari reaksi kekebalan terhadap autoantigen. Mereka dapat mempengaruhi satu organ atau

jenis sel; namun, penyakit ini biasanya juga bersifat sistemik, seperti kasus timbulnya artritis reumatoid (RA, Rheumatoid Arthritis) atau lupus eritematosus sistemik (SLE, systemic lupus erythematosus).

1. Systemic Lupus Erythematosus (SLE)



Gambar 8.1 Ruam Butterfly pada penderita Lupus

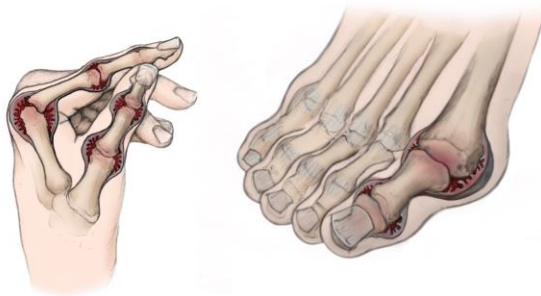
Penyakit SLE merupakan penyakit langka dengan prevalensi 3,3 hingga 8,8 per 100.000 anak, dan usia yang biasanya bermanifestasi adalah antara 11 dan 12 tahun dan sekitar 80% orang dewasa yang menderita SLE adalah wanita. Penderita SLE mengalami kelainan autoimun multisistemik yang ditandai dengan disregulasi imunologis yang meluas, pembentukan autoantibodi dan kompleks imun, yang mengakibatkan peradangan dan potensi kerusakan pada berbagai organ. Manifestasi klinis pada penderita SLE ditandai dengan munculnya demam, kelelahan, anoreksia, alopecia dan arthralgia. Gejala seperti peradangan menyeluruh, termasuk limfadenopati dan hepatosplenomegaly. Namun, ciri khas ini penyakit SLE adalah munculnya ruam berbentuk seperti kupu-kupu (gambar 8.1).

2. Rheumatoid Arthritis (RA)

RA adalah penyakit multisistem inflamasi kronis yang ditandai dengan sinovitis destruktif, di mana semua persendian dapat terkena, terutama persendian kecil tangan dan kaki (Gambar 8.2). RA adalah

penyakit progresif kronis yang mengakibatkan penurunan kapasitas fungsional dan kualitas hidup. Hal tersebut dapat bermanifestasi pada individu dengan kecenderungan genetic. Penyakit ini mempengaruhi 0,2 hingga 2% dari seluruh dunia, dalam populasi berusia 40 tahun, meskipun bisa terjadi pada usia berapa pun.

Diagnosis RA didapatkan melalui manifestasi-manifestasi klinis, seperti timbulnya artritis pada minimal 3 sendi dan kekakuan pagi hari lebih dari 30 menit, serta peradangan sendi yang diperburuk dengan adanya nyeri. Pada penderita RA Protein C-reaktif akan meningkat tergantung pada aktivitas inflamasi RA.

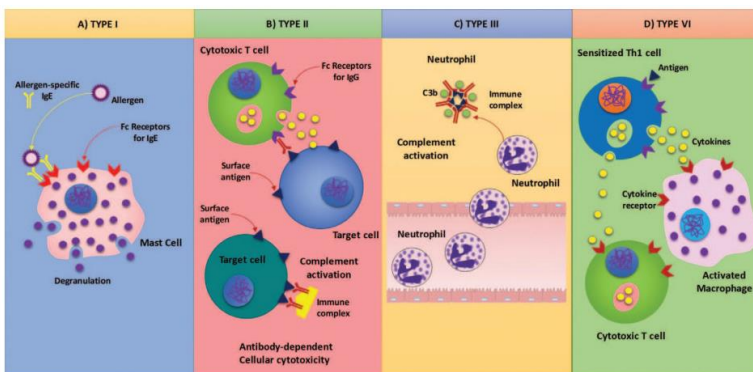


Gambar 8.2 Persendian jari tangan dan kaki pada RA

B. HIPERSENSITIVITAS

Penyakit hipersensitivitas termasuk penyakit autoimun, di mana respon imun diarahkan melawan *self-antigen*, dan penyakit yang dihasilkan dari respon yang tidak terkontrol atau berlebihan terhadap antigen asing. Penyakit hipersensitivitas cenderung bermanifestasi sebagai penyakit kronis, salah satu sebabnya ialah karena reaksi tersebut cenderung terjadi terhadap antigen yang tidak dapat dihindari (yaitu, *self-antigen*) dan karena sistem umpan balik positif intrinsik untuk berbagai aspek respon imun.

Klasifikasi untuk reaksi hipersensitivitas Gell dan Coombs saat ini merupakan sistem klasifikasi yang paling umum dikenal (Gambar 8.3). Reaksi Hipersensitivitas terbagi dalam empat tipe, yaitu: (1) Hipersensitivitas Tipe I: Pengikatan antigen ke antibodi IgE yang terbentuk sebelumnya terikat pada permukaan sel mast atau basofil, menyebabkan pelepasan mediator inflamasi seperti histamin, sitokin dan metabolit asam arakidonat, yang menghasilkan manifestasi klinis, seperti syok septik, rhinitis alergi, asma alergi dan reaksi alergi akut terhadap obat-obatan. (2) Hipersensitivitas Tipe II: Reaksi sitotoksik melibatkan pengikatan antibodi IgM dan IgG ke antigen yang terikat pada sel. Ikatan antigen-antibodi menghasilkan aktivasi kaskade komplemen dan penghancuran sel tempat antigen terikat. (3) Hipersensitivitas Tipe III: Immunokompleks terbentuk ketika antigen berikatan dengan antibodi. Kompleks ini biasanya dikeluarkan dari proses dengan fagositosis. Namun, pengendapan imunokompleks di jaringan atau di endotelium vaskular dapat menghasilkan agresi jaringan yang dimediasi oleh imunokompleks. (4) Hipersensitivitas Tipe IV: Jenis reaksi ini tidak dimediasi oleh antibodi. Reaksi hipersensitivitas tertunda dimediasi terutama oleh limfosit T (imunitas yang diperantarai sel).

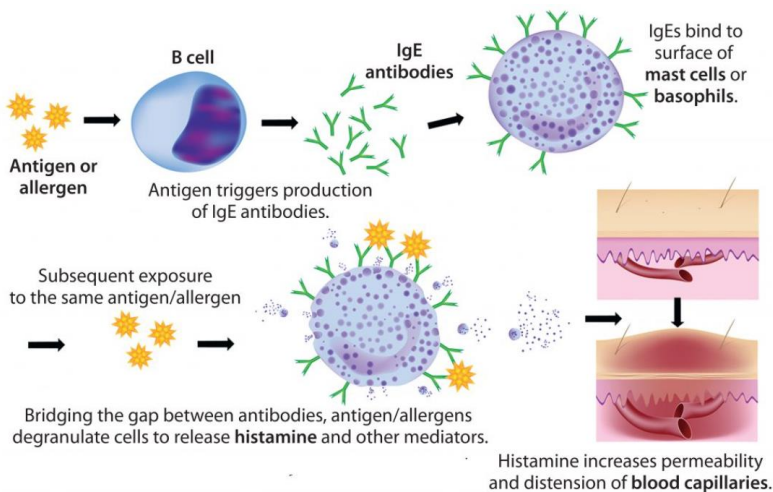


Gambar 8.3 Reaksi Hipersensitivitas Tipe I-IV

1. Tipe I

Reaksi hipersensitivitas segera dimediasi oleh IgE, tetapi sel T dan B memainkan peran penting dalam pengembangan antibodi. Reaksi alergi pertama membutuhkan sensitisasi terhadap alergen spesifik dan terjadi pada individu yang memiliki kecenderungan genetik. Alergennya juga terhirup atau tertelan dan kemudian diproses oleh APC, seperti DC, makrofag, atau sel-B. APC kemudian bermigrasi ke kelenjar getah bening, di mana mereka menjadi sel T naif utama yang mengandung reseptor antigen spesifik. Setelah pemberian antigen, sel T naif berdiferensiasi menjadi Th1, Th2, atau Th17 sel berdasarkan pensinyalan antigen dan sitokin.

Pada kasus sensitisasi alergen, diferensiasi sel T naif condong ke arah fenotipe Th2. Th2 yang diprioritaskan oleh alergen ini sel kemudian melepaskan IL-4, IL-5, IL-9 dan IL-13. IL-5 berperan dalam pengembangan eosinofil, rekrutmen dan aktivasi. IL-9 memainkan peran pengaturan dalam aktivasi sel mast. IL-4 dan IL-13 bekerja pada sel B untuk meningkatkan produksi antibodi IgE spesifik antigen. Agar hal ini terjadi, sel B juga harus berikatan dengan alergen melalui reseptor spesifik allergen. Mereka kemudian menginternalisasi dan memproses antigen dan menyajikan peptida darinya, terikat pada molekul MHC-II yang ditemukan pada permukaan sel B, ke reseptor antigen pada sel Th2.



Gambar 8.4 Proses sensitisasi imun pada Anafilaksis ketika pertama kali terkena alergen, memicu produksi antibodi IgE spesifik antigen yang pada paparan berikutnya menginisiasi pelepasan histamin dan mediator lain meningkatkan permeabilitas dan distensi kapiler darah.

Reaksi tipe I adalah reaksi hipersensitivitas segera yang melibatkan pelepasan histamin yang dimediasi oleh IgE dan mediator lain dari sel mast dan basofil (Gambar 8.4), contohnya pada *anaphylaxis* (Gambar 8.5) and *allergic rhino-conjunctivitis*.



Gambar 8.5 Reaksi Anafilaksis

2. Tipe II

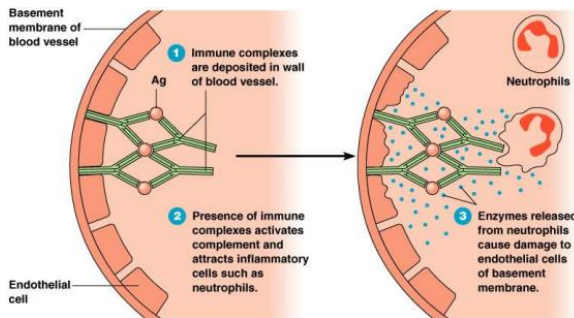
Reaksi Tipe II dikenal juga sebagai *cytotoxic hypersensitivity*, tergantung pada produksi abnormal IgG atau IgM ditujukan terhadap antigen jaringan atau reaksi normal terhadap antigen asing yang diekspresikan pada sel *host/inang*.

Pada reaksi tipe II terdapat tiga mekanisme utama: (1) aktivasi komplemen diikuti oleh lisis atau fagositosis yang dimediasi komplemen dan penghilangan oleh sel leukosit; antibodi IgG atau IgM dapat membentuk kompleks dengan antigen pada permukaan sel atau matriks ekstraseluler dan kompleks ini kemudian dapat mengaktifkan komplemen. Aktivasi komplemen akan mengakibatkan pembentukan *membrane attack complex* (MAC) dan menyebabkan lisis osmotik sel sasaran; (2) *antibody-dependent cellular cytotoxicity*; reaksi tipe II yang kedua disebut *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* IgG antibodi yang dapat mengikat FcγRIII pada NK sel dan makrofag, sehingga memediasi pelepasan granzim dan perforin dan menyebabkan kematian sel melalui mekanisme apoptosis; (3) inaktivasi molekul biologis aktif; gangguan molekul fungsional biologis dapat terjadi ketika autoantibodi berikatan dengan molekul-molekul (**Gambar 3B**). Contohnya, antibodi yang diproduksi melawan reseptor asetilkolin pada penderita miastenia gravis yang mengakibatkan peningkatan pergantian reseptor pada pelat akhir motorik dan selanjutnya kelemahan otot, atau anemia hemolitik yang diinduksi obat. *Drug-induced immune hemolytic anemia* (DIIHA) jarang terjadi, dan dibutuhkan tes serologis yang optimal untuk memastikan diagnosis.

3. Tipe III

Reaksi tipe III (reaksi kompleks imun) melibatkan kompleks imun antigen-antibodi yang bersirkulasi yang mengendap di venula pascakapiler, dengan fiksasi komplemen berikutnya. Hipersensitivitas tipe III disebabkan oleh imunokompleks yang bersirkulasi dan dicirikan oleh *serum sickness*.

Tempat cedera yang khas dari tipe III adalah ginjal, kulit, dan selaput lendir. Hipersensitivitas tipe III sering terjadi pada lupus eritematosus sistemik (SLE) dan mendasari sebagian besar patofisiologi penyakit autoimun kronis ini. Beberapa reaksi inflamasi dapat memadukan fitur hipersensitivitas tipe II dan III dengan pembentukan imunokompleks in situ.



Gambar 8.6. Reaksi kekebalan terhadap antigen terlarut

4. Tipe IV

Reaksi tipe IV (reaksi hipersensitivitas tertunda dan imunitas yang diperantarai sel/tipe lambat) dimediasi oleh sel T (**Gambar 3D**). Contohnya adalah dermatitis kontak dari tanaman rambat beracun atau alergi nikel, tuberkulosis, kusta dan sarkoidosis.

Pada tuberkulosis, hipersensitivitas lambat bersifat menguntungkan dan merugikan. Dalam konsentrasi rendah, tuberkulin merangsang perkembangan kekebalan pada makrofag. Oleh karena itu, adanya hipersensitivitas merupakan aset dalam pencegahan tuberkulosis paru hanya untuk unit kecil yang terdiri dari satu sampai tiga basil yang mencapai ruang alveolar tempat infeksi dimulai. Dalam konsentrasi tinggi, tuberkulin membunuh makrofag dan dengan demikian bertanggung jawab atas pencairan fokus kaseosa. Proses ini menghasilkan multiplikasi basil tuberkel ekstraseluler yang luar biasa diikuti dengan penyebarannya ke seluruh pohon bronkial dan ke orang lain.

C. IMUNODEFISIENSI

Kurang aktifnya sistem kekebalan tubuh, juga disebut imunodefisiensi. Imunodefisiensi dapat diwariskan, diperoleh sebagai akibat dari pengobatan medis atau disebabkan oleh penyakit lain. Defisiensi imun membuat orang rentan terhadap infeksi dan/atau pembengkakan dan dapat mengancam jiwa dalam kasus yang parah.

1. *Primary Immunodeficiencies*/Imunodefisiensi Primer

Imunodefisiensi primer adalah kondisi di mana sistem kekebalan tubuh tidak berfungsi dengan benar, menyebabkan peningkatan infeksi atau pembengkakan. Kondisi ini biasanya diwariskan dan termasuk *Common Variable Immune Deficiency* (CVID), *X-linked Severe Combined Immunodeficiency* (SCID) dan *Hereditary Angioedema* (HAE).

2. *Acquired immunodeficiencies*/Imunodefisiensi yang didapat

Imunodefisiensi yang didapat termasuk AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*), yang disebabkan oleh virus *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). *Primary Immunodeficiency* (PID) berbeda dengan AIDS, karena PID disebabkan oleh cacat pada gen yang mengontrol sistem kekebalan tubuh, dan ada mungkin diwariskan, tetapi pada AIDS cenderung disebabkan oleh faktor eksternal.

3. *Secondary immunodeficiencies*/Imunodefisiensi Sekunder

Imunodefisiensi sekunder dapat disebabkan oleh pengobatan immunosupresi, yang paling sering diperlukan untuk penerima kemoterapi dan transplantasi kanker, untuk mencegah penolakan atau penyakit *graft versus host*.

BAGIAN 9

PRINSIP DASAR FARMAKOLOGI

A. PENDAHULUAN

Farmakologi adalah ilmu yang mempelajari tentang obat, termasuk sifat kimia, efek biologis, dan penggunaannya dalam pengobatan. Dalam ilmu kedokteran, farmakologi memegang peranan penting karena obat-obatan adalah salah satu modal utama dalam mencegah, mengobati, dan mengendalikan berbagai penyakit. Beberapa prinsip dasar yang mendasari farmakologi antara lain farmakokinetik, farmakodinamik, interaksi obat, efek samping, dan farmakoterapi.

B. FARMAKOKINETIK

Farmakokinetik adalah studi tentang bagaimana tubuh mempengaruhi obat setelah pemberian. Proses ini mencakup empat fase, yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Pemahaman tentang farmakokinetik sangat penting dalam praktik kedokteran karena dapat membantu dokter meresepkan dosis yang tepat, menentukan frekuensi pemberian, dan memprediksi efek samping (Rowland & Tozer, 2011).

1. Absorpsi

Absorpsi adalah tahap pertama dalam farmakokinetik, yaitu proses di mana obat berpindah dari situs pemberian ke dalam sirkulasi sistemik (aliran darah). Absorpsi obat sangat penting karena menentukan seberapa cepat dan seberapa banyak obat yang mencapai sirkulasi darah dan pada akhirnya, situs aksi obat.

Berbagai faktor yang mempengaruhi proses absorpsi obat, diantaranya:

- a. Rute Pemberian Obat: Rute pemberian obat dapat sangat mempengaruhi kecepatan dan efisiensi absorpsi. Misalnya, obat yang diberikan melalui suntikan intravena (IV) memasuki sirkulasi darah langsung dan oleh karena itu, tidak perlu diabsorpsi. Namun, obat yang diberikan secara oral harus melewati berbagai hambatan dalam saluran pencernaan sebelum diabsorpsi ke dalam darah.
- b. Sifat Fisikokimia Obat: Sifat fisikokimia obat, seperti solubilitas dalam air, lipofilisitas (kelarutan dalam lemak), dan bentuk kimia obat (misalnya, apakah itu berada dalam bentuk ion atau non-ion), dapat mempengaruhi absorpsi obat. Sebagai contoh, obat yang larut dalam lemak (lipofilik) biasanya lebih mudah diserap dibandingkan obat yang larut dalam air (hidrofilik).
- c. Faktor Fisiologis: Kondisi fisiologis pasien, seperti pH di dalam saluran pencernaan, motilitas saluran pencernaan, dan aliran darah ke saluran pencernaan, juga dapat mempengaruhi absorpsi obat.
- d. Setelah obat diabsorpsi, obat tersebut akan masuk ke dalam aliran darah dan berpindah ke jaringan dan organ target di mana efek obat diharapkan (proses ini disebut distribusi). Seberapa cepat obat diabsorpsi dapat mempengaruhi kapan efek obat mulai terasa, sedangkan seberapa banyak obat yang diabsorpsi (yang seringkali diukur sebagai "bioavailabilitas") dapat mempengaruhi seberapa kuat efek obat.
- e. Konsentrasi Obat: Pada umumnya, konsentrasi obat yang lebih tinggi di tempat pemberian akan meningkatkan laju absorpsi. pH dan Aliran Darah Lokal: pH di situs pemberian dan aliran darah ke area tersebut dapat mempengaruhi absorpsi. Misalnya, di usus, pH yang lebih tinggi dapat meningkatkan absorpsi obat yang lemah basa.
- f. Interaksi dengan Makanan atau Obat Lain: Makanan di perut dapat mempengaruhi absorpsi obat yang diberikan secara oral. Demikian pula, obat lain yang dikonsumsi bersamaan dapat

bersaing untuk absorpsi atau mengubah pH saluran pencernaan, yang dapat mempengaruhi absorpsi.

Mekanisme Absorpsi

Obat dapat diserap melalui beberapa mekanisme, seperti:

- a. Difusi Pasif: Ini adalah proses di mana obat menyeberangi membran sel tanpa memerlukan energi, biasanya dari area konsentrasi tinggi ke rendah.
- b. Difusi Terfasilitasi: Ini melibatkan penggunaan protein pengangkut untuk membantu obat menembus membran sel, tetapi masih tidak memerlukan energi.
- c. Transport Aktif: Ini adalah proses di mana obat dipindahkan melintasi membran sel melawan gradien konsentrasi dengan menggunakan energi.
- d. Endositosis dan Eksositosis: Ini adalah proses di mana sel menangkap atau melepaskan partikel besar melalui pembungkusan membran sel.

2. Distribusi

Setelah masuk ke dalam sirkulasi darah, obat akan didistribusikan ke jaringan dan organ tubuh. Faktor yang mempengaruhi distribusi antara lain lipofilisitas obat, aliran darah ke organ, dan ikatan protein plasma. Obat yang sangat lipofilik cenderung menumpuk di jaringan lemak, sedangkan obat dengan berat molekul besar mungkin sulit menembus membran sel.

Distribusi obat sangat dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu:

- a. Properti Fisikokimia Obat: Sifat-sifat obat, seperti lipofilisitas (kemampuan suatu zat untuk larut dalam lemak), ukuran molekul, dan muatan ionik, dapat memengaruhi distribusi obat. Misalnya, obat yang lipofilik akan lebih mudah menembus membran sel dan berdistribusi ke jaringan lemak.

- b. Aliran Darah: Jaringan atau organ dengan aliran darah yang tinggi, seperti hati dan ginjal, biasanya menerima distribusi obat yang lebih cepat dibandingkan jaringan dengan aliran darah rendah.
- c. Ikatan Protein Plasma: Banyak obat berikatan dengan protein dalam plasma darah, biasanya dengan albumin. Obat yang terikat protein tidak dapat keluar dari pembuluh darah dan oleh karena itu tidak tersedia untuk berdistribusi ke jaringan. Hanya obat yang bebas (tidak terikat) yang dapat berdistribusi ke jaringan.
- d. Hambatan Biologis: Beberapa bagian tubuh memiliki hambatan khusus yang mencegah atau membatasi masuknya obat. Misalnya, barier darah-otak (Blood-Brain Barrier/BBB) adalah struktur yang sangat selektif yang melindungi otak dari zat berbahaya, termasuk beberapa obat.

Setelah obat berdistribusi dalam tubuh dan mencapai lokasi aksi, obat tersebut akan mulai menunjukkan efeknya. Seberapa cepat dan sejauh mana obat tersebut berdistribusi sangat mempengaruhi efektivitas dan durasi aksi obat.

Dalam beberapa kasus, obat dapat menumpuk atau terakumulasi di beberapa jaringan atau organ, yang bisa memengaruhi efek obat. Misalnya, beberapa obat lipofilik bisa menumpuk dalam jaringan lemak dan kemudian dilepaskan secara perlahan, yang dapat memperpanjang efek obat.

3. Metabolisme

Merupakan proses biokimia di mana obat diubah menjadi bentuk yang lebih larut dalam air agar mudah dikeluarkan dari tubuh. Hati adalah organ utama yang bertanggung jawab atas metabolisme obat.

Metabolisme obat, juga dikenal sebagai biotransformasi, adalah proses di mana obat diubah oleh tubuh, biasanya menjadi bentuk yang lebih mudah untuk dikeluarkan. Metabolisme obat terutama

terjadi di hati, tetapi juga dapat terjadi di tempat lain seperti paru-paru, ginjal, dan kulit.

Ada dua tahap utama dalam metabolisme obat:

- a. Fase I (Reaksi Fungsionalisasi): Tahap ini biasanya melibatkan modifikasi struktur kimia obat, seperti oksidasi, reduksi, atau hidrolisis. Enzim yang bertanggung jawab untuk reaksi fase I adalah sitokrom P450, sebuah keluarga besar enzim yang terdapat di hati dan usus. Tujuan dari fase I adalah untuk menambah atau mengungkapkan grup fungsional pada molekul obat, yang membuat obat lebih mudah dimetabolisme oleh reaksi fase II.
- b. Fase II (Reaksi Konjugasi): Dalam tahap ini, molekul obat dikombinasikan (atau "dikonjugasi") dengan molekul lain seperti glukuronat, asam sulfat, atau glutathione. Konjugasi ini biasanya membuat obat lebih polar dan oleh karena itu lebih mudah dikeluarkan dari tubuh melalui ginjal.

Faktor-faktor yang Memengaruhi Metabolisme Obat:

- a. Usia: Metabolisme obat cenderung lebih lambat pada bayi dan orang tua, yang mungkin memerlukan penyesuaian dosis.
- b. Kesehatan Hati: Karena hati adalah situs utama metabolisme obat, penyakit hati dapat mempengaruhi laju dan efisiensi metabolisme.
- c. Interaksi Obat: Beberapa obat dapat mempengaruhi aktivitas enzim metabolik, yang dapat mempengaruhi metabolisme obat lain. Misalnya, obat yang berfungsi sebagai penghambat sitokrom P450 dapat mengurangi metabolisme obat lain yang dimetabolisme oleh enzim yang sama, sehingga meningkatkan konsentrasi obat tersebut dalam tubuh.
- d. Variasi Genetik: Ada variasi genetik dalam enzim sitokrom P450 yang dapat mempengaruhi metabolisme obat. Beberapa orang mungkin memiliki varian enzim yang lebih lambat atau lebih

cepat, yang dapat mempengaruhi respon mereka terhadap obat tertentu.

Setelah obat dimetabolisme, produk metabolitnya biasanya dikeluarkan dari tubuh melalui ginjal, meskipun beberapa juga dapat dikeluarkan melalui saluran empedu ke dalam feses.

4. Ekskresi

Ekskresi adalah proses pengeluaran obat dan metabolitnya dari tubuh, biasanya melalui ginjal dan urin. Beberapa obat juga dapat diekskresikan melalui kelenjar ludah, keringat, atau ASI.

Setelah obat diserap, didistribusikan, dan dimetabolisme, ekskresi bertujuan untuk menghilangkan obat dari tubuh, sehingga mengakhiri aksi obat tersebut. Dua organ utama yang berperan dalam proses ini adalah ginjal dan hati.

a. Ekskresi melalui Ginjal

Ginjal adalah organ utama untuk ekskresi obat dan metabolitnya. Proses ini terjadi melalui tiga mekanisme: filtrasi glomerulus, sekresi tubuler, dan reabsorpsi. Dalam filtrasi glomerulus, darah dipompa melalui jaringan pembuluh darah kecil di ginjal di mana obat dan metabolitnya, terutama yang larut dalam air, disaring ke dalam urin. Sekresi tubuler memungkinkan penghapusan lebih lanjut obat dari darah ke dalam urin, sedangkan reabsorpsi adalah proses di mana beberapa obat atau metabolitnya dapat kembali ke aliran darah.

b. Ekskresi melalui Hati

Hati juga memainkan peran penting dalam ekskresi obat, terutama yang larut dalam lemak. Obat dan metabolitnya dapat dikeluarkan ke dalam saluran empedu dan kemudian dibuang melalui feses. Beberapa obat juga dapat diekskresikan melalui ASI.

Faktor-faktor yang mempengaruhi ekskresi obat meliputi fungsi ginjal dan hati, keadaan hidrasi pasien, pH urin, dan interaksi obat. Misalnya, jika fungsi ginjal menurun (seperti pada gagal ginjal), ekskresi obat dapat melambat, menyebabkan obat dan metabolitnya menumpuk dalam tubuh dan meningkatkan risiko efek samping. Demikian pula, kondisi seperti dehidrasi dapat mengurangi volume urin dan menghambat ekskresi obat.

Mengerti bagaimana obat diekskresikan dari tubuh sangat penting dalam penggunaan obat yang aman dan efektif. Ini membantu dokter meresepkan dosis yang tepat dan interval dosis untuk memastikan bahwa obat efektif tetapi tidak menumpuk dalam tubuh sampai tingkat yang berbahaya.

C. FARMAKODINAMIK

Farmakodinamik mengkaji tentang bagaimana obat bekerja pada tubuh, termasuk mekanisme aksi dan efek yang dihasilkan. Obat dapat bekerja dengan berinteraksi dengan reseptor di sel target, memodulasi jalur sinyal, atau mengubah aktivitas enzim.

Farmakodinamik adalah studi tentang apa yang dilakukan obat terhadap tubuh, atau dengan kata lain, bagaimana obat bereaksi dengan reseptor biologis. Farmakodinamik menggambarkan efek obat dan mekanisme kerjanya di dalam tubuh.

Ada beberapa konsep utama dalam farmakodinamik:

1. Reseptor Obat

Reseptor adalah protein yang dapat berinteraksi dengan obat dan memediasi efeknya. Reseptor dapat ditemukan di permukaan sel, di dalam sel, atau di dalam inti sel. Ketika obat berikatan dengan reseptor, ini dapat merangsang (agonis) atau menghambat (antagonis) aktivitas normal reseptor tersebut, yang menghasilkan efek biologis. Dalam banyak kasus, reseptor adalah protein, seperti

enzim, kanal ion, atau protein pengangkut, yang berada di permukaan sel, di dalam sitoplasma, atau di dalam inti sel.

a. Interaksi Obat-Reseptor

Obat bekerja dengan berikatan dengan reseptor, yang biasanya mengubah bentuk atau aktivitas reseptor tersebut. Proses ini dapat merangsang (agonis) atau menghambat (antagonis) aktivitas normal reseptor, yang menghasilkan efek biologis. Obat dengan afinitas tinggi untuk reseptor cenderung lebih efektif.

b. Tipe Reseptor: Beberapa reseptor utama yang berinteraksi dengan obat meliputi reseptor yang terkait dengan protein G (reseptor protein G-terkait), kanal ion, reseptor sitoplasma, dan reseptor inti. Misalnya, banyak obat yang berfungsi pada sistem saraf pusat, seperti antidepresan dan antipsikotik, bekerja melalui reseptor yang terkait dengan protein G.

c. Respon Reseptor: Respon dari reseptor setelah berinteraksi dengan obat dapat beragam, mulai dari perubahan permeabilitas membran sel, aktivasi atau inhibisi enzim, hingga perubahan ekspresi gen.

d. Agonis dan Antagonis: Agonis adalah obat yang berikatan dengan reseptor dan mengaktifkannya, meniru efek dari molekul alami tubuh. Antagonis adalah obat yang berikatan dengan reseptor tetapi tidak mengaktifkannya, sehingga mencegah molekul alami atau agonis lain dari aktivasi reseptor tersebut.

2. Afinitas dan Efikasi

Afinitas adalah sejauh mana obat berikatan dengan reseptor, sedangkan efikasi adalah sejauh mana obat dapat memicu respons setelah berikatan dengan reseptor. Obat dengan afinitas tinggi dan efikasi tinggi biasanya lebih efektif daripada obat dengan afinitas dan/atau efikasi yang rendah.

Afinitas dan efikasi adalah dua konsep kunci dalam farmakologi yang membantu kita memahami bagaimana obat bekerja pada tingkat molekuler dan apa efeknya dalam tubuh.

Afinitas mengacu pada sejauh mana obat berikatan dengan reseptornya. Ini adalah ukuran seberapa kuat ikatan antara obat dan reseptor, dan seberapa mudah obat dapat menemukan dan berikatan dengan reseptor. Obat dengan afinitas tinggi untuk reseptor tertentu akan berikatan dengan reseptor tersebut lebih kuat dan lebih sering dibandingkan obat dengan afinitas rendah. Afinitas obat untuk reseptor adalah faktor penting dalam menentukan dosis obat yang diperlukan untuk mencapai efek terapeutik.

Efikasi mengacu pada sejauh mana obat dapat menghasilkan respons maksimum setelah berikatan dengan reseptor. Ini adalah ukuran seberapa baik obat dapat mengaktifkan reseptor dan memicu respons sel. Obat dengan efikasi tinggi dapat menghasilkan respons penuh pada konsentrasi rendah, sementara obat dengan efikasi rendah mungkin memerlukan konsentrasi yang lebih tinggi untuk menghasilkan respons yang sama.

Afinitas dan efikasi obat dapat bervariasi secara signifikan, dan kedua faktor ini sering digunakan bersama-sama untuk mengklasifikasikan obat. Misalnya, obat dapat diklasifikasikan sebagai agonis penuh (afinitas tinggi dan efikasi tinggi), agonis parsial (afinitas tinggi tetapi efikasi rendah), atau antagonis (afinitas tinggi tetapi tanpa efikasi).

Pemahaman tentang afinitas dan efikasi obat penting dalam merancang rencana pengobatan yang efektif dan aman. Dengan memahami afinitas dan efikasi, dokter dan peneliti dapat meramalkan bagaimana obat akan berinteraksi dengan reseptor dan apa efeknya di dalam tubuh, yang membantu dalam pengembangan dan penyesuaian dosis obat.

3. Dosis dan Respon

Hubungan dosis-respons menggambarkan bagaimana perubahan dosis obat mempengaruhi respons yang dihasilkan. Biasanya, peningkatan dosis menghasilkan respons yang lebih besar, sampai titik di mana respons maksimum tercapai.

Konsep ini sangat penting dalam meresepkan dan menyesuaikan dosis obat, serta dalam pengujian dan pengembangan obat baru.

- a. Hubungan Dosis-Respon: Pada umumnya, respons terhadap obat meningkat seiring dengan peningkatan dosis obat, sampai titik di mana peningkatan dosis lebih lanjut tidak menghasilkan peningkatan respons lagi. Ini disebut efek maksimal atau "ceiling effect". Kurva dosis-respon biasanya sigmoidal, atau berbentuk S, ketika digambarkan dalam grafik.
- b. Dosis Efektif dan Dosis Toksik: Dosis efektif 50 (ED50) adalah dosis di mana 50% dari populasi menunjukkan respons yang diinginkan, sementara dosis toksik 50 (TD50) adalah dosis di mana 50% populasi menunjukkan efek toksik. Indeks terapeutik adalah rasio TD50 terhadap ED50 dan memberikan gambaran tentang keamanan obat.
- c. Variabilitas Dosis-Respon: Respons terhadap dosis obat dapat sangat bervariasi di antara individu yang berbeda karena faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin, berat badan, penyakit penyerta, dan genetik. Hal ini mempengaruhi penentuan dosis obat yang tepat bagi pasien individual.
- d. Dosis Harian yang Direkomendasikan: Dosis harian yang direkomendasikan (Recommended Daily Dose, RDD) adalah jumlah obat yang direkomendasikan untuk dikonsumsi dalam satu hari, biasanya diberikan dalam miligram (mg) atau mikrogram (μg). RDD berdasarkan data klinis dan pengujian laboratorium untuk menentukan dosis yang aman dan efektif.

Dalam praktiknya, tujuan dokter dan peneliti adalah mencapai efek terapeutik maksimal dengan dosis terendah yang mungkin dan

dengan risiko efek samping yang minimal. Untuk ini, mereka harus memahami hubungan dosis-respon dan mempertimbangkan variabilitas individu.

4. Interaksi Obat

Dalam beberapa kasus, dua obat atau lebih yang diberikan bersamaan dapat mempengaruhi efek satu sama lain. Misalnya, satu obat dapat meningkatkan (potensiasi) atau mengurangi (antagonisme) efek obat lain.

Interaksi obat terjadi ketika efek suatu obat diubah oleh obat lain, makanan, minuman, atau beberapa kondisi medis. Interaksi ini bisa berdampak pada efektivitas obat, menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan, atau bahkan berpotensi membahayakan. Ada beberapa jenis interaksi obat, termasuk:

a. Interaksi Obat-Obat

Dua atau lebih obat dapat saling mempengaruhi cara kerja satu sama lain. Misalnya, satu obat bisa meningkatkan efek obat lain (synergisme) atau berlawanan, mengurangi efeknya (antagonisme). Sebagai contoh, warfarin dan aspirin keduanya memiliki efek antikoagulan dan jika diambil bersamaan, dapat meningkatkan risiko pendarahan.

b. Interaksi Obat-Makanan

Makanan dan minuman bisa mempengaruhi penyerapan, distribusi, metabolisme, atau ekskresi obat. Misalnya, grapefruit dapat mengganggu enzim yang bertugas memetabolisme beberapa jenis obat, menghasilkan konsentrasi obat yang lebih tinggi dalam darah dan berpotensi menyebabkan efek samping.

c. Interaksi Obat-Penyakit

Kondisi medis bisa mempengaruhi bagaimana obat bekerja dalam tubuh. Misalnya, pasien dengan gangguan fungsi hati atau ginjal mungkin memerlukan penyesuaian dosis karena organ-organ tersebut penting dalam metabolisme dan ekskresi obat.

5. Variabilitas Individual: Respons terhadap obat dapat bervariasi antara individu berbeda karena faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin, genetik, penyakit penyerta, dan penggunaan obat lain. Dokter harus mempertimbangkan variabilitas ini saat meresepkan obat.

Faktor-faktor ini termasuk:

- a. Usia: Usia dapat mempengaruhi cara tubuh menangani obat. Misalnya, pada bayi dan anak-anak, sistem enzim yang bertanggung jawab atas metabolisme obat mungkin belum sepenuhnya berkembang. Di sisi lain, pada orang tua, fungsi ginjal dan hati yang menurun dapat mempengaruhi metabolisme dan ekskresi obat.
- b. Berat Badan dan Komposisi Tubuh: Berat badan dan komposisi tubuh dapat mempengaruhi distribusi obat dalam tubuh. Misalnya, obat yang larut dalam lemak akan terdistribusi lebih luas pada individu dengan persentase lemak tubuh yang lebih tinggi.
- c. Jenis Kelamin: Beberapa perbedaan antara pria dan wanita, seperti distribusi lemak tubuh dan aktivitas enzim metabolik, dapat mempengaruhi cara tubuh menangani obat.
- d. Kesehatan Umum: Kondisi kesehatan umum juga dapat mempengaruhi respons terhadap obat. Misalnya, penyakit hati atau ginjal dapat mempengaruhi metabolisme dan ekskresi obat.
- e. Genetik: Perbedaan genetik dapat mempengaruhi aktivitas enzim yang bertugas memetabolisme obat, yang pada gilirannya dapat mempengaruhi efek obat. Ini dikenal sebagai farmakogenetika.
- f. Interaksi Obat: Sebagaimana dijelaskan sebelumnya, obat lain yang sedang digunakan dapat mempengaruhi bagaimana obat bekerja, baik dengan mempengaruhi metabolisme obat atau dengan mekanisme lain.

- g. Dengan memahami faktor-faktor yang mempengaruhi variabilitas individual, dokter dan peneliti dapat merancang pengobatan yang lebih personal dan efektif.

6. Efek Samping dan Toksisitas

Efek samping adalah efek yang tidak diinginkan dari obat, dan biasanya terjadi ketika obat digunakan dalam dosis terapeutik. Sementara toksisitas adalah efek berbahaya yang terjadi saat dosis obat melebihi dosis aman.

a. Efek Samping Obat

Efek samping adalah respons yang tidak diinginkan atau tak terduga yang terjadi dengan penggunaan obat pada dosis yang biasanya digunakan dalam praktik klinis. Efek samping dapat berkisar dari ringan hingga berat dan dapat mempengaruhi berbagai organ dan sistem dalam tubuh. Beberapa contoh efek samping obat meliputi mual, sakit kepala, ruam kulit, dan diare.

Efek samping dapat terjadi karena berbagai alasan, termasuk:

- Interaksi dengan reseptor yang tidak dimaksudkan atau pengaruh pada jalur biologis lainnya.
- Variasi genetik yang mempengaruhi cara tubuh memetabolisme atau bereaksi terhadap obat.
- Penggunaan obat dalam dosis yang berlebihan atau bersamaan dengan obat lain.

Pemahaman tentang efek samping potensial dari obat sangat penting untuk meminimalkan risiko dan untuk membuat keputusan yang tepat tentang manfaat dan risiko penggunaan obat.

b. Toksisitas Obat

Toksisitas obat merujuk pada efek merugikan yang disebabkan oleh obat pada dosis tinggi atau dalam kondisi tertentu yang bisa menjadi

berbahaya atau berpotensi mematikan. Toksisitas dapat mempengaruhi berbagai organ dan sistem dan dapat menjadi akut (muncul dengan cepat) atau kronis (muncul setelah penggunaan obat jangka panjang).

Beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko toksisitas obat termasuk:

- Dosis obat: Risiko toksisitas biasanya meningkat dengan dosis yang lebih tinggi.
- Fungsi organ: Penyakit hati atau ginjal dapat mengganggu metabolisme dan ekskresi obat, meningkatkan risiko toksisitas.
- Usia: Bayi dan orang tua biasanya lebih rentan terhadap toksisitas obat.
- Interaksi obat: Penggunaan beberapa obat secara bersamaan dapat meningkatkan risiko toksisitas.

Memahami toksisitas obat adalah aspek penting dalam farmakologi dan praktik klinis. Pengetahuan ini membantu dokter meresepkan obat dengan cara yang aman dan efektif, serta mengawasi pasien untuk tanda-tanda toksisitas.

D. FARMAKOTERAPI

Farmakoterapi adalah penerapan prinsip farmakologi dalam pengobatan penyakit. Ini mencakup pemilihan obat, penentuan dosis, dan monitoring efek obat.

Pemilihan obat: Pemilihan obat didasarkan pada efikasi (kemampuan obat untuk menghasilkan efek terapeutik), keamanan, dan biaya. Preferensi dan keadaan pasien juga harus dipertimbangkan.

Penentuan dosis: Dosis obat harus ditentukan berdasarkan berat badan, usia, fungsi organ, dan kondisi kesehatan pasien.

Monitoring: Monitoring dilakukan untuk memastikan bahwa obat bekerja dengan efektif dan aman. Ini melibatkan pemeriksaan laboratorium dan penilaian klinis pasien.

Berikut beberapa aspek penting dari farmakoterapi:

1. **Pemilihan Obat:** Pemilihan obat yang tepat adalah langkah krusial dalam farmakoterapi. Hal ini melibatkan pemahaman tentang patofisiologi penyakit, mekanisme kerja obat, dan faktor-faktor yang mungkin mempengaruhi respons terhadap obat (seperti usia, jenis kelamin, kondisi kesehatan, dan interaksi obat).
2. **Dosis dan Pengaturan Dosis:** Penentuan dosis yang tepat adalah kunci untuk memastikan efektivitas obat sambil meminimalkan efek samping. Ini melibatkan penyesuaian dosis berdasarkan faktor-faktor seperti berat badan, fungsi ginjal, dan respons klinis.
3. **Monitoring dan Evaluasi:** Pemantauan pasien selama farmakoterapi penting untuk mengevaluasi efektivitas pengobatan dan untuk mendeteksi efek samping secara dini. Ini mungkin melibatkan pemantauan gejala, tes laboratorium, dan penilaian kualitas hidup.
4. **Pengobatan Rasional:** Pengobatan rasional melibatkan penggunaan obat yang tepat, dalam dosis yang tepat, untuk jangka waktu yang tepat, dan dengan cara yang sesuai. Ini bertujuan untuk mencapai efek terapeutik maksimal dengan risiko minimal.
5. **Pengobatan Personalisasi dan Presisi:** Dengan memahami variabilitas genetik dan karakteristik individu pasien, farmakoterapi dapat disesuaikan untuk memenuhi kebutuhan khusus setiap pasien. Ini disebut sebagai pengobatan personalisasi atau presisi.
6. **Pendidikan Pasien:** Edukasi pasien tentang penggunaan obat yang tepat, pentingnya kepatuhan terhadap rejimen

pengobatan, dan potensi efek samping adalah komponen penting dari farmakoterapi.

7. Pengelolaan Polifarmasi: Polifarmasi, atau penggunaan beberapa obat secara bersamaan, sering kali diperlukan, terutama pada pasien dengan kondisi kronis. Manajemen yang cermat diperlukan untuk meminimalkan interaksi obat dan memastikan bahwa semua obat memberikan manfaat terapeutik.

BAGIAN 10

KLASIFIKASI DAN CONTOH OBAT

Glukosa dalam darah digunakan sebagai bahan bakar dalam respirasi seluler tubuh. Manusia memiliki konsentrasi glukosa dalam darah normal berkisar 90mg/100mL. Upaya tubuh mempertahankan kondisi optimal dalam hal konsentrasi glukosa dalam darah disebut dengan homeostatis glukosa dalam darah. Homeostatis glukosa dalam darah mencegah kekurangan dan kelebihan kadar glukosa dalam darah. Kondisi glukosa dalam darah di atas setelan homeostatis disebut dengan hiperglikemia, sedangkan dibawah setelan homeostatis disebut dengan hipoglikemia.

Homeostatis glukosa darah diatur oleh hormon insulin dan glukagon. Hormon insulin dihasilkan oleh sel beta pankreas dan berfungsi sebagai pengambilan glukosa darah berlebih ke titik setelan. Glukosa berlebih akan didepositkan ke organ target hati dan otot rangka dalam bentuk glikogen, serta merubah glukosa menjadi lemak dalam jaringan adiposa. Hormon glukagon disintesis oleh sel alpha pankreas yang berfungsi sebagai pelepasan glukosa ke dalam darah. Glikogen dalam hati dan otot rangka diubah menjadi glukosa dan dilepas ke dalam darah samapai titik setelan.

Diabetes melitus merupakan penyakit yang ditandai dengan tubuh yang tidak bisa mempertahankan homeostatis glukosa dalam darah, hiperglikemia, kekurangan insulin, serta tidak pekanya hati dan otot tubuh terhadap insulin. Glukosa yang terlalu tinggi dalam darah berakibat terhadap sel sel tubuh tidak bisa menyerap glukosa dengan cukup yang mengakibatkan ph darah menurun, kadar ion-ion natrium dan kalium darah berkurang, urin mengandung glukosa (kemampuan reabsorsi ginjal menurun).

DM dapat dikelompokkan menjadi dua tipe. DM tipe 1 ditandai dengan tubuh tidak mampu menghasilkan insulin, ketergantungan terhadap insulin, tipe ini dijumpai sejak anak-anak. DM tipe 2 ditandai dengan tidak tergantung terhadap insulin, tubuh menghasilkan insulin yang cukup tetapi sel tubuh tidak peka merespon insulin. Tipe DM 2 umumnya dijumpai pada usia 40 tahun keatas karena pola makan dan gaya hidup.

A. KLASIFIKASI OBAT ORAL DIABETES MELITUS TIPE 2

Klasifikasi, contoh, dan cara kerja obat dalam menurunkan glukosa dalam darah pada DM tipe 2 berdasarkan cara kerja. Golongan obat dapat dilihat pada Tabel 10.1

Tabel 10.1 Klasifikasi, contoh, dan obat oral DM 2

Golongan	Contoh obat	Cara kerja penurunan kadar glukosa dalam darah
Binguanide	metformin	menekan pengeluaran glukosa hepatic
Sulfonylureas	glibenklamid, glimepiride, glipizide, gliclazide	mensekresi menstimulasi sekresi insulin (6-24jam)
Meglitinides	nateglinide, repaglinide	mensekresi stimulasi insulin dengan cepat
Gliptin	sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin	meningkatkan sekresi insulin prandial
Thiazolidinediones	pioglitazone, rosiglitazone	meningkatkan sensitivitas insulin
Alpa-Glucosidase Inhibitor	acarbose, voglibose, miglitol	memperlama laju metabolisme karbohidrat

B. CONTOH, CARA KERJA DAN EFEK SAMPING OBAT ORAL DIABETES MELITUS TIPE 2

1. Metformin

Cara kerja obat metformin

Cara kerja metformin dalam penurunan kadar glukosa dalam darah dengan menekan pengeluaran glukosa hepatic dengan mekanisme:

- a. Metformin tidak merangsang pelepasan insulin tetapi menurunkan glukoneogenesis, meningkatkan sensitivitas insulin hepatic, dan meningkatkan glikogenolisis hati.
- b. Metformin meningkatkan penyerapan glukosa yang distimulasi otot rangka dengan meningkatkan Translokasi insulin-sensitive glucose transporters (GLUT-4) kedalam membran sel dan meningkatkan aktivitas glikogen sintase yang mempromosikan glikogen sintase.
- c. Metformin menekan oksidasi asam lemak dan menurunkan kadar trigliserida pada pasien hipertrigliseridemia.

Mekanisme metformin ini membatasi pasokan energi untuk glukoneogenesis hepatic dan menyeimbangkan siklus glukosa-asam lemak yang memungkinkan penggunaan glukosa lebih besar dibanding asam lemak sebagai sumber energi seluler

Efek samping obat metformin

Metformin memiliki efek samping gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah, perut kembung, dan diare. Efek samping metformin pada penderita rawat jalan BPJS Kesehatan yang baru terdiagnosis diabetes melitus tipe 2 di RSAU Dr. M. Salamun Bandung berupa perut kembung (58,46%) dan mual (41,54%). Perbedaan keluhan ini mungkin disebabkan perbedaan usia, yaitu semakin bertambahnya usia maka berkontribusi terhadap perubahan fisiologi tubuh antara lain, fungsi hati, ginjal, perubahan air tubuh total, dan penurunan massa tubuh tanpa lemak yang dapat berkontribusi pada perubahan farmakokinetika obat (Riwu *et al.*, 2015).

Untuk menghindari atau meminimalkan keluhan efek samping, penggunaan metformin dianjurkan sesudah makan dan disarankan dimulai dengan dosis awal rendah berkisar pada 500–850 mg, dengan dosis rendah 500–850 mg, setelah itu dosis dapat ditingkatkan secara bertahap dengan penambahan 500mg per minggu atau 850 mg per dua minggu sampai kontrol gula darah tercapai atau tidak melebihi dosis maksimum 2.550 mg perhari (Riwu *et al.*, 2015).

2. Glibenklamid

Cara kerja obat glibenklamid

Cara kerja sulfonilurea dalam menurunkan glukosa darah dengan cara menstimulasi sekresi insulin (6-24jam) yaitu kerja tingkat seluler dengan cara berikatan dengan sisi benzamido pada reseptor SUR1 pada sel beta pankreas. Sulfonilurea masuk dalam sel beta pankreas dan berikatan dengan permukaan sitosol dari reseptor sulfonilurea 1 (SUR1) yang membentuk bagian kompleks transmembran dengan saluran kalium kir6.2 yang peka terhadap ATP. Sulfonilurea menutup saluran K⁺ ATP, mengurangi efek kalium dan memungkinkan depolarisasi membran. Pada awalnya terbentuk butiran insulin pada membran sel beta dan fase selanjutnya insulin disekresikan.

Efek samping obat

Efek samping pada penggunaan glibenklamid yang mencolok adalah hipoglikemia dan yang dirasakan oleh pasien yaitu pucat, muncul keringat, rasa lemas, dan jantung berdebar (Irawan *et al.*, 2022).

3. Meglitinides

Cara kerja obat meglitinides

Cara kerja meglitinides dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan cara mensekresi stimulasi insulin dengan cepat yaitu dalam tingkat seluler berikatan dengan sisi benzamido pada reseptor SUR1 pada sel beta pankreas. Situs ini berbeda dengan situs sulfonilurea,

tetapi respon terhadap pengikatan sama dengan sulfonilurea, menyebabkan penutupan saluran K⁺ -saluran ATP.

Efek samping obat meglitinides

Obat antibiotik golongan meglitinides memiliki kemiripan fungsi dengan sulfonilurea melalui reseptor yang berbeda disaluran kalium dalam fase sekresi (Dornhorst, 2001). Namun, efek samping dari obat meglitinides belum didapatkan dalam penggunaan jangka panjang (Black *et al.*, 2007). Pada pasien lansia pengguna obat tersebut membutuhkan penanganan yang mendalam (Yehuda *et al.*, 2014).

4. Gliptin

Cara kerja obat gliptin

Cara kerja gliptin dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan sekresi insulin prandial, yaitu menghambat enzim DPP-4, yang meningkatkan waktu paruh hormon inkretin insulin dalam plasma darah. Gliptin bekerja dengan:

- a. Meningkatkan konsentrasi inkretin endogen sehingga meningkatkan biosintesis insulin dan meningkatkan masa sel beta pankreas.
- b. Peningkatan konsentrasi GLP-1 juga meningkatkan penekanan sekresi glukagon.

Efek samping obat gliptin

Gliptin merupakan obat golongan Inhibitor dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). Obat ini digunakan pada usia dewasa, dengan efek samping yang rendah. Namun, pemberian kombinasi dengan sulfonilurea memiliki resiko hipoglikemia (Salfo *et al.*, 2016). Sementara itu, efek samping dari penggunaan sitagliptin dan saxagliptin yaitu seperti infeksi saluran napas atas, sakit kepala, nasofaringitis dan artralgia (Pathak dan Bridgeman, 2010).

5. Thiazolidinediones

Cara kerja obat thiazolidinediones

Cara kerja thiazolidinediones dalam menurunkan kadar glukosa darah adalah peningkatan sensitivitas insulin dengan cara peningkatan penggunaan glukosa perifer. Didalam tingkat seluler thiazolidinediones mengaktifkan reseptor nuklear PPAR-gamma dalam jaringan lemak, sehingga meningkatkan kerja insulin dan siklus asam lemak-glukosa. Ketika PPAR-gamma diaktifkan maka gen yang berkaitan dengan sensitivitas insulin dan banyak gen yang berperan dalam metabolisme lemak dan karbohidrat.

- a. Stimulasi PPAR-gamma oleh thiazolidinediones mendorong preadiposit menjadi adiposit dewasa, adiposit ini sangat sensitif terhadap insulin dan terjadi peningkatan laju penyerapan asam lemak dengan proses lipogenesis. Hal ini mengurangi sirkulasi asam lemak bebas sehingga menyeimbangkan kembali siklus asam lemak-glukosa, memfasilitasi pemanfaatan glukosa dan membatasi ketersediaan asam lemak sebagai energi dalam glukoneogenesis hati.
- b. Thiazolidinediones meningkatkan penyerapan glukosa dalam jaringan adiposa dan otot rangka melalui ketersediaan transporter glukosa GLUT4.
- c. Thiazolidinediones meningkatkan produksi adinipektin, yang meningkatkan aksi insulin.
- d. Thiazolidinediones dapat meningkatkan populasi sel beta pankreas.

Thiazolidinediones dan metmorfin memerlukan kehadiran insulin guna menurunkan efek glukosa darah.

Efek samping obat thiazolidinediones

Thiazolidinediones merupakan obat proliferasi aktiver reseptor- γ (PPAR- γ). Obat tersebut tidak memiliki efek pada gangguan ginjal dan resiko hipoglikemia. Namun, memiliki efek yang merugikan pada edema perifer, memperburuk ophthalmopathy, patah tulang, peningkatan berat badan dan gagal jantung kongestif (Mori *et al.*,

2017). Penggunaan obat hanya pada lansia yang mendapatkan rekomendasi khusus (Marathe *et al.*, 2017).

6. Alpa-Glucosidase Inhibitor

Cara kerja obat alpa-Glucosidase Inhibitor

Prinsip kerja alpa-glukosidase adalah memperlambat laju penyerapan karbohidrat dengan cara penghambatan kompetitif enzim alpa glukosidase pada brush border enterosit yang melapisi vili intestin. Inhibitor alpa glukosidase mengikat enzim dengan afinitas tinggi, mencegah enzim membelah disakararida dan oligosakarida menjadi monosakarida. Penundaan penyelesaian pencernaan karbohidrat pada saluran intestin menyebabkan penyerapan glukosa. Inhibitor alpa glukosidase ditekankan pada pasien yang mencerna karbohidrat kompleks

Efek samping obat alpa-Glucosidase Inhibitor

Golongan alpha glukosidase memiliki efek samping seperti diare, enzim hati reversibel dan defisiensi zat besi (Gentilicore *et al.*, 2011). Salah satu obat golongan alpha glukosidase yaitu Akarbose pada penderita Diabetes Melitus dapat menyebabkan terjadinya gangguan pada fungsi hati (Mahfud dan Walid, 2019).

C. RISET OBAT HERBAL DIABETES MELITUS TIPE 2

Obat-obat oral yang beredar selain mampu menurunkan glukosa dalam darah pada pasien DM, akan tetapi obat tersebut memiliki efek samping yang beragam. Dekade ini banyak penelitian terkait obat herbal untuk penyakit DM tipe 2. Berikut contoh sumber obat herbal yang diujikan secara *invivo* pada hewan uji yang dibuat hiperglikemia (Tabel 10.2)

Tabel 10.2 Sumber obat herbal

Ekstrak Tumbuhan	Hewan Uji	Agen Diabetik	Dosis oral dan paparan
Daun kapulaga (<i>Amomum Cardomomum</i>) (Winarsi <i>et al.</i> , 2013)	Tikus (<i>Rattus norvegicus</i> L.) galur Sprague Dawley Jantan	Alloxan Monohidrat 120-125 mg/kg BB	- 2 mg/kg BB, ekstrak daun - 14 hari
Kulit Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.) (Dyahnugra dan Widjanarko, 2015)	Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Strain Wistar	Aloksan 80 mg/kg BB	- 500 mg/kg BB, ekstrak kulit - 28 hari
Rambut Jagung (<i>Zea mays</i> L.) (Koloay <i>et al.</i> , 2015)	Tikus jantan galur wistar	DM dosis aloksan 130 mg/kg BB	- 2,52 gr/kg BB - 14 hari
Labu siam (<i>Sechium edule</i>) (Lukiati <i>et al.</i> , 2016)	Tikus	MLD-STZ (dosis 20 mg/kg BB)	- 42 mg/kg BB - 7 hari
Daun Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.) (Senduk <i>et al.</i> , 2016)	Tikus jantan galur wistar	Hiperglikemia, dosis aloksan 120 mg/kg BB	- 250 mg/kg BB dan 500 mg/kg BB ekstrak daun - 3 hari
Daun sukun (<i>Artocarpus altilis</i>) (Ladeska <i>et al.</i> , 2017)	Tikus putih jantan	hiperglikemia dan hiperlipidemia, Aloksan 150 Mg/kg BB.	- 600 mg/kg BB, ekstrak daun - 14 hari
Daun Singawalang (<i>Petiveria alliacea</i>) (Mustika <i>et al.</i> , 2017)	Tikus jantan (<i>Rattus norvegicus</i>) strain wistar	DM, Streptozotocin	- 90 dan 360 mg/kg BB - 14 hari

Ekstrak Tumbuhan	Hewan Uji	Agen Diabetik	Dosis oral dan paparan
Buah Stroberi (Fragaria x ananassa Duchesne) (Rasyad <i>et al.</i> , 2017)	<i>Mus musculus</i> strain swiss webster	DM, dosis glukosa 3500 mg/kg BB	- 1190 mg/kg BB ekstrak buah (oral 0,2 ml/ekor) - 2 jam
Kulit manggis (<i>Garcinia mangostana</i>) dan tomat (<i>Lycopersicum esculentum</i> Mill) (Yusni <i>et al.</i> , 2017)	Tikus jantan galur wistar	Hiperglikemi a, dosis aloksan 150 mg/kg BB	- 50 mg/kg BB ekstrak (1 ml/ekor) - 19 hari
Daun Gaharu (Gyrinop versteegii) (Nasution <i>et al.</i> , 2018)	Tikus Wistar jantan	Aloksan 125 mg/kgBB	- 400 mg/kgBB - 14 hari
Buah Parijoto (<i>Medinilla speciosa</i> Blume) (Wijayanti dan Lestari, 2018)	Tikus jantan galur wistar	DM kronik, dosis aloksan 100 mg/kg BB	- 500 mg/kg BB ekstrak buah - 42 hari
Biji Ganitri (<i>Elaeocarpus sphaericus</i> Schum.) (As'ari dan Dwi, 2019)	<i>Mus musculus</i>	DM, dosis aloksan 210 mg/kg BB	- 2600 mg/kg BB - 15 hari
Daun Ramania (<i>Bouea macrophylla</i> Griffith) (Kumalasari <i>et al.</i> , 2019)	<i>Mus musculus</i>	Hiperglikemi a, dosis aloksan 150 mg/kg BB	- 500 mg/kg BB - 14 hari
Daun Pinang Yaki (<i>Areca vestiaria</i>) (Mongi <i>et al.</i> , 2019)	Tikus jantan galur wistar	Hiperglikemi a, dosis	- 7,2 mg ekstrak

Ekstrak Tumbuhan	Hewan Uji	Agen Diabetik	Dosis oral dan paparan
		aloksan 150 mg/kg BB	daun (oral 2 ml/ekor) - 7 hari
Daun Kirinyuh (<i>Cromolaena odorata</i> L.) (Wunu <i>et al.</i> , 2019)	Tikus putih	DM, Dosis sukrosa 5,625 g/kg BB	- 225 mg/kg BB ekstrak daun - 21 hari
Bonggol Pisang Kepok (Wenas <i>et al.</i> , 2020)	Tikus jantan	Aloksan	- 200mg/20 0gBB - 14 hari
Daun Sirsak (<i>Annona muricata</i> L.) (Pandaleke <i>et al.</i> , 2022)	Tikus putih jantan	Hiperglikemia, dosis aloksan 150 mg/kg BB	- 7,2 mg ekstrak daun (oral 2 ml/ekor) - 5 hari
Daun mataoa (<i>Pometia pinnata</i> J.R Foster & G Foster) (Tandi <i>et al.</i> , 2022)	Tikus putih jantan (<i>Rattus norvegicus</i>)	Streptozotocin 40 mg/kg BB	- 300 mg/kg BB - 28 hari
Daun Bintangud (<i>Calophyllum inophyllum</i> Linn.) (Ukratalo <i>et al.</i> , 2022)	Mencit (<i>Mus musculus</i>)	Streptozotocin 500 mg/50 Ml buffer sitrat 0,02 M 2ml/g BB selama 3 hari	- 0,4 ml/hari - 14 hari
Daun sirih merah (<i>Piper crocatum</i>) (Widiana dan Marianti, 2022)	Tikus putih Wistar jantan	Aloksan 120 Mg/kgBB	- 200 & 400 mg/ kg BB - 21 hari

BAGIAN 11

METODE DIAGNOSTIK

Infeksi suatu penyakit dapat diketahui secara klinis dengan metode diagnostik yang tepat. Metode diagnostik satu penyakit berbeda dengan penyakit lainnya karena setiap agen penyebab infeksi memiliki karakter yang juga berbeda. Secara umum, metode diagnostik penyakit infeksi terbagi menjadi metode mikroskopis dan kultur, molekuler, dan serologi.

A. METODE DIAGNOSTIK MIKROSKOPIS DAN KULTUR

Metode ini bertujuan untuk mendeteksi dan identifikasi awal keberadaan mikroba penyebab infeksi. Pengamatan secara mikroskopis spesimen pasien dapat mendeteksi agen infeksi seperti bakteri, jamur, parasit, dan virus. Pengamatan dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa jenis mikroskop seperti mikroskop cahaya, mikroskop fase kontras, mikroskop flouresen, dan mikroskop electron.

1. Pemeriksaan Langsung

Metode paling sederhana dan relatif cepat.

1a. Preparat Basah.

Sediaan dilarutkan ke dalam larutan salin tanpa perlakuan pewarnaan kemudian diamati langsung di bawah mikroskop. Mikroskop yang bisa digunakan dengan jenis mikroskop cahaya maupun mikroskop fase kontras.

1b. Preparasi KOH 10%.

Spesimen pasien seperti sputum, urin, carian tulang belakang ditetesi dengan larutan KOH 10-20% selanjutnya diamati di bawah mikroskop. Metode ini umum digunakan untuk infeksi jamur seperti *Microsporum* sp., *Malassezia* sp., *Aspergillus* sp., dan jamur dermatofit lainnya.

1c. Preparasi tinta India.

Spesimen pasien direparasi dengan tambahan tinta india kemudian diamati di bawah mikroskop. Prosedur ini ditujukan untuk mendeteksi infeksi dari *Cryptococcus* spp. pada spesimen cairan serebrospinal pasien. Pewarna tinta india akan memberikan warna latar belakang dari pengamatan mikroskop sehingga kapsul polisakarida yang khas dari *Cryptococcus* spp.

2. Pewarnaan

Bakteri dari spesimen sulit untuk diamati langsung sehingga diperlukan preparasi dengan metode pewarnaan. Pewarnaan sel bakteri terbagi menjadi beberapa jenis yaitu :

2a. Pewarnaan Sederhana.

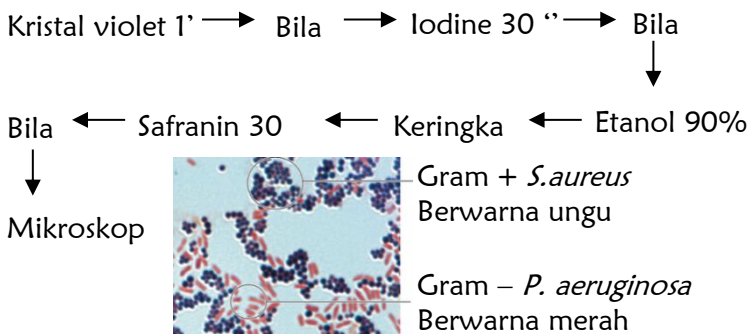
Pewarnaan ini dikatakan sederhana karena hanya menggunakan satu jenis pewarna dasar saja seperti metilen biru, kristal violet dan karbolfusin.

2b. Pewarnaan Diferensial.

Pewarnaan ini bertujuan untuk membedakan bagian tertentu dari sel mikroba yang akan dideteksi.

2.b.1 Pewarnaan Gram.

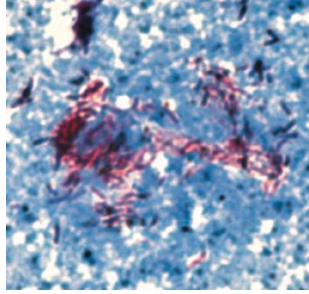
Pewarnaan Gram merupakan teknik pewarnaan paling umum yang dilakukan untuk mengetahui bakteri yang menginfeksi tergolong bakteri Gram positif atau gram negative.



2.b.2 Pewarnaan Besi Hematoksilin. Pewarnaan ini bertujuan untuk mengidentifikasi parasit protozoa. Metodenya dilakukan dengan cara mengoleskan spesimen tinja pasien di atas kaca objek lalu direndam ke dalam larutan Schaudinn selama 30 menit. Setelah direndam, kaca objek dibilas dalam larutan alkohol 70%. Selanjutnya dilakukan pencucian ke dalam larutan besi hematoksilin selama 5 menit dan dibilas. Kemudian, dilakukan perendaman bertahap pada alkohol 95% kemudian etanol 100% masing masing 5 menit. Kaca objek direndam dalam larutan xylene selama 5 menit dan kemudian ditambahkan *mounting media* tutup kaca pelapis dan siap diamati di bawah mikroskop.

2.b.3. Pewarnaan Wright-Giemsa. Pewarnaan ini khusus untuk mendeteksi parasit darah, klamidia, *Borrelia*, *Toxoplasma*, *Pneumocystis*, dan *Rickettsia* spp. Spesimen darah pasien diulas pada kaca objek dan difiksasi dengan methanol selama 5 menit. Selanjutnya kaca objek dimasukkan ke dalam larutan Giemsa selama 5 menit dan dibilas air. Kemudian kaca objek direndam ke dalam larutan buffer dan dikeringkan pada suhu ruang. Kaca objek dicelupkan beberapa kali ke dalam xylene, kemudian dilakukan mounting dan pengamatan di bawah mikroskop.

2c. Pewarnaan Asam Cepat. Pewarnaan ini merupakan pewarnaan khusus untuk deteksi sel mikroba yang dapat mempertahankan pewarna primernya saat diberi perlakuan alkohol asam. Salah satu metodenya adalah Ziehl-Neelsen. Pewarnaan Ziehl-Neelsen merupakan teknik pewarnaan yang khusus digunakan untuk mendeteksi golongan *Mycobacterium*. Beberapa spesies patogennya yaitu *M. tuberculosis* dan *M. leprae*.



Gambar 11.1 Hasil Pewarnaan Mycobacterium tuberculosis dengan metode Pewarnaan Asam Cepat Kinyoun

Metode Ziehl-Neelsen telah lama digunakan namun telah disempurnakan dengan metode Kinyoun. Metode Kinyoun diawali dengan mengulas spesimen sputum pasien pada permukaan kaca objek lalu ditetaskan pewarna fuchsin selama 5 menit di atas pemanas. Kemudian kaca objek diluruhkan dengan alcohol asam selama 5 menit dan dibilas dengan air mengalir. Setelah kering, kaca objek ditetaskan dengan pewarna pembanding metilen biru selama 30 detik. Selanjutnya kaca objek dibilas dengan air, dikeringkan dan diamati di bawah mikroskop. Sel *Mycobacterium* akan tampak berwarna merah dengan ukuran sel yang sangat kecil.

3. Kultur

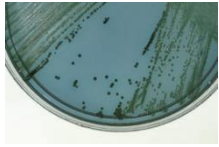
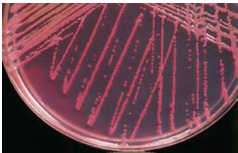

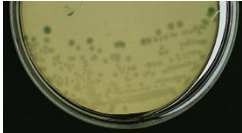
Penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri, jamur, dan parasit dapat dideteksi dengan cara kultur dan pengamatan secara mikroskopis. Beberapa contoh metode kultur :

Kultur bakteri

Kultur bakteri merupakan salah satu metode yang mudah, dengan menggosokkan spesimen pasien pada media tanam yang sesuai dengan diagnosis awal penyakit. Kultur bakteri memerlukan waktu yang cukup lama dibandingkan metode pemeriksaan langsung

dikarenakan memerlukan waktu inkubasi 24 hingga 48 jam. Berikut ini adalah beberapa contoh jenis media tanam untuk kultur dari agen penyakit infeksi :

Tabel 11.1 Media tanam kultur

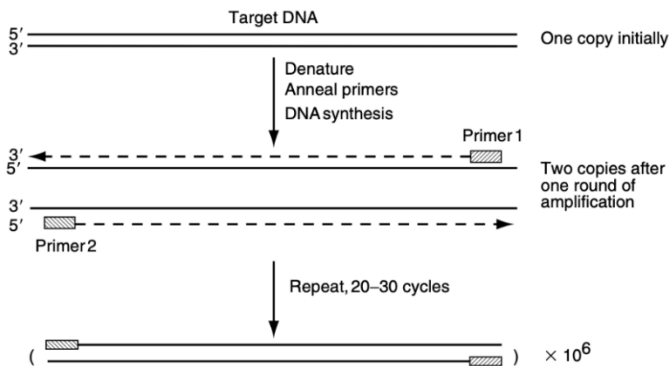
Media yang digunakan	Tujuan Penggunaan Media	Gambaran Interpretasi
Hektoen Enteric Agar	Menumbuhkan <i>Salmonella</i> penyebab diare dan typhus	
McConkey Agar	Menumbuhkan bakteri Gram negatif (<i>E.coli</i>) dengan kemampuan fermentasi laktosa	
Blood Agar	Menumbuhkan bakteri patogen berdasarkan kemampuan hemolisis sel darah merah	
Thiosulfate Citrate Bile Salt Sucrose	Menumbuhkan bakteri <i>Vibrio cholerae</i> penyebab penyakit kolera	

B. METODE DIAGNOSTIK MOLEKULER

Beberapa spesies bakteri, virus, dan jamur yang tidak dapat ditumbuhkan di media tanam dapat dideteksi salah satunya dengan metode molekuler. Metode molekuler memiliki banyak keunggulan diantaranya sensitifitas dan spesifisitas tinggi, waktu yang diperlukan lebih singkat dibandingkan metode kultur. Beberapa metode diagnostik molekuler diantaranya :

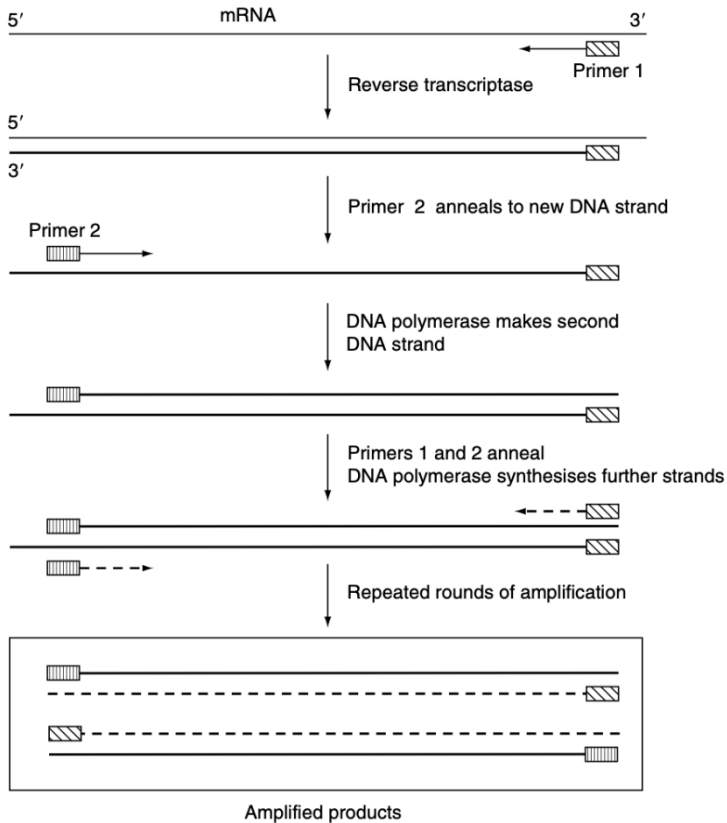
1. *Polymerase Chain Reaction* (PCR)

PCR merupakan suatu metode deteksi bakteri, jamur, maupun virus dengan prinsip amplifikasi DNA. Metode PCR telah menjadi metode identifikasi bakteri dan virus secara komersial seperti *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *M. tuberculosis*, *Cytomegalovirus*, *HIV-1*, dan *Hepatitis virus*.



Gambar 11.2 Gambaran Ilustrasi Metode PCR

Virus bermateri genetik RNA seperti dengue, rabies, influenza, polio, HIV, dan virus RNA lainnya dapat dideteksi dengan terlebih dahulu melalui proses transkripsi balik menjadi cetakan DNA kemudian dilanjutkan dengan tahapan PCR. Metode ini disebut dengan teknik RT-PCR (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*). Modifikasi lain dari PCR yaitu Real-time PCR. Real-time PCR dapat mengukur banyaknya jumlah virus dalam spesimen darah pasien. Metode Real-time PCR menggunakan label fluoresen yang akan meningkat saat DNA target teramplifikasi.



Gambar 11.3 Gambaran Ilustrasi Metode RT-PCR

2. *Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)*

Urutan DNA tiap spesies berbeda-beda, apabila DNA dari dua individu dipotong dengan enzim restriksi yang sama akan menghasilkan fragmen restriksi dengan panjang yang berbeda, metode ini dikenal dengan sebutan *Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)*. Oleh karena itu, RFLP berguna untuk menentukan garis keturunan individu, identifikasi DNA, menentukan lokasi gen suatu penyakit genetik dan dapat mengetahui urutan DNA

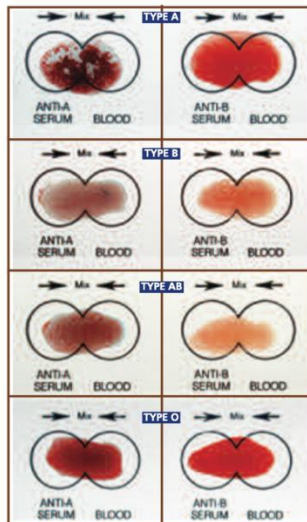
yang disisipkan. Metode ini sering digunakan di dalam bidang forensik untuk tes DNA. Selain itu, RGLP juga dapat membedakan jenis virus atau bakteri yang menginfeksi pasien seperti pada *Herpes Simplex Virus (HSV)* dan *Streptococcus sp.*

C. METODE DIAGNOSTIK SEROLOGI

Uji serologi bertujuan untuk mengidentifikasi virus dan agen infeksi lain yang sulit ditumbuhkan di laboratorium. Uji serologi erat kaitannya dengan interaksi antigen dan antibodi. Selain dapat mengidentifikasi agen infeksi, uji serologis juga dapat mengukur antigen dalam spesimen klinis, menentukan perjalanan infeksi, dan mengetahui serokonversi.

1. Aglutinasi

Uji Aglutinasi merupakan reaksi antigen dan antibodi yang akan menghasilkan penggumpalan. Uji ini mudah, murah, spesifik, sensitif dan cepat. Uji aglutinasi standar telah digunakan dalam identifikasi antigen golongan darah.

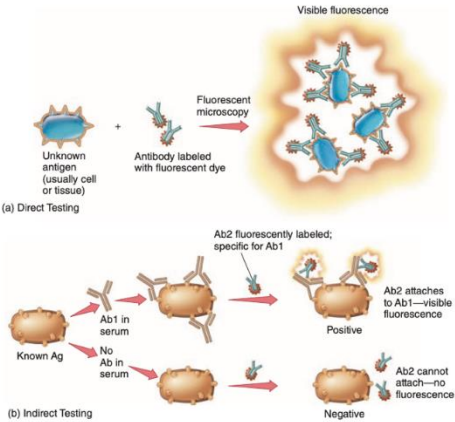


Gambar 11. 4 Hasil Uji Golongan Darah Sistem ABO dengan Prinsip Aglutinasi

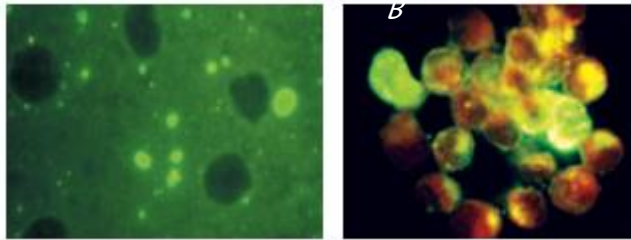
Uji aglutinasi lain yang dimodifikasi yakni uji aglutinasi latex. Uji aglutinasi latex telah dikembangkan sehingga dapat diaplikasikan untuk mendeteksi *Streptococcus pyrogens*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli O157 : H7*, *Candida albicans* dan lainnya. Cara kerjanya hanya dengan mencampur manik-manik latex yang dilapisi antigen spesifik dengan serum pasien pada pelat mikrotiter kemudian diamati reaksi penggumpalan yang terjadi. Apabila antibodi pasien berikatan dengan permukaan manik-manik maka latex akan berwarna putih susu menggumpal yang menginterpretasikan reaksi aglutinasi positif terhadap patogen.

2. Imunofluoresen

Reaksi antigen antibodi agen infeksi dapat dideteksi dengan metode imunofluoresen langsung dan tidak langsung. Metode ini menggunakan antibodi berlabel fluoresen yang akan berpendar ketika diamati di bawah mikroskop. Imunofluoresen ini banyak diaplikasikan untuk mendiagnosis infeksi *Human B Lymphotropic Virus (HBLV)*, *Respiratory Syncytial Virus (RSV)*, dan *Eipstein-Barr Virus (EBV)*.



Gambar 11.5 Gambaran Metode Imunofluoresen



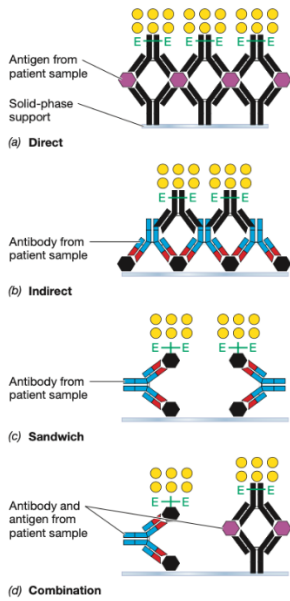
Gambar 11.6 Gambaran Hasil Uji Imunofluoresen (A) Langsung dari Virus Rabies (B) Tidak Langsung dari Virus Influenza

3. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

ELISA merupakan salah satu uji imunologi yang banyak diaplikasi pada berbagai kasus penyakit infeksi dengan sensitifitas dan spesifisitas tinggi. Selain itu, metode ini tidak memakan biaya dan waktu. Berdasarkan tujuan deteksinya, ELISA terbagi menjadi beberapa metode yaitu *Direct ELISA*, *Indirect ELISA*, dan *Sandwich ELISA*.

Tabel 11.2 Jenis ELISA

Jenis ELISA	Tujuan	Contoh aplikasi
<i>Direct ELISA</i>	Mendeteksi antigen dari spesimen pasien	Deteksi toksin kolera, toksin <i>E.coli</i> , enterotoksin <i>S.ureus</i> , <i>Influenza</i> , <i>Rotavirus</i> , <i>Rubella</i> , <i>Campak</i>
<i>Indirect ELISA</i>	Mendeteksi antibodi dari spesimen pasien	Deteksi serum antibodi terhadap <i>Salmonella</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Kolera</i> , <i>M.tuberculosis</i> , <i>Treponema palidum</i>
<i>Sandwich ELISA</i>	Mendeteksi antibody terhadap patogen cairan tubuh	Skrining infeksi HIV



Gambar 11.7 Gambaran Ilustrasi Metode ELISA

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Hypersensitivity: Disorders caused by immune responses. In: Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. 4th ed. China: Elsevier Health Sciences; 2014. pp. 207-225. ISBN: 978-1-4557-0707-2
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Properties and Overview of Immune Responses. Cellular and Molecular Immunology E-Book. 8a ed. Canada: Elsevier Health Sciences; 2014. pp. 1-12. ISBN: 978-0-323-31614-9
- Albert, B., Rebecca, H., Alexander, J.... and Peter, W. 2022. Molecular Biology of The Cell. 7th Ed. London: W. W. Norton & Company.
- Arif SN, Syamsul M., dan Anasagi, Talista. 2019. *Imunologi*. Jakarta: Badan Pengembangfan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan Kementerian Kesehatan.
- Artadana, I.B.M. dan Savitri W.D. *Dasar-Dasar Genetika Mendel dan Perkembangannya*. 2018.Yogyakarta: Graha Ilmu.
- As'ari, H., dan Dwi, K. T. I. (2019). Uji aktivitas ekstrak biji ganitri (*Elaeocarpus sphaericus* Schum.) terhadap penurunan kadar gula darah mencit jantan (*Mus musculus* L.). *Riset Informasi kesehatan*, 8(1), 38-45.
- Australian society of clinical immunology and allergy. Immune system disorders. www.allergy.org.au (15 Juni 2023)
- Bailey, C.F. & A.J. Krentz. (2010). *Textbook of Diabetes*, 4th edition (Oral Antidiabetic Agents). West Sussex: Blackwell Publishing.

- Birkett, D. J. (2002). *Pharmacokinetics made easy* (11th ed.). McGraw-Hill.
- Black, C., Donnelly, P., McIntyre, L., Royle, P., Shepherd, J., dan Thomas, S. (2007). Meglitinide Analogues for Type 2 Diabetes Mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Review*, 2.
- Brown, Alfred dan Smith, Heidi. 2012. *Benson's Microbiological Applications : Laboratory Manual in General Microbiology, Short Version, Thirteenth Edition*. New York : McGraw-Hill.
- Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. (2018). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (13th ed.). McGraw-Hill Education.
- Campbell , N.A., J.B. Reece, L.A. Urry, M/ L/ Cain, S.A. Wasserman, P.V. Minorsky and R.B. Jackson. (2008). *Biologi Jilid 3*. Jakarta: Erlangga.
- Campbell, N.A., Jane B. R., Lisa A. U., Michael L. C., Steven A.W., Peter V. M., and Robert B. J.. 2010. *Biologi Edisi Kedelapan Jilid III*. Jakarta: Erlangga.
- Carol C. Karen, Butel S. Janet, Morse A. Stephen, dan Mietzner. 2016. *Jawetz, Melnick, and Adelberg's Medical Microbiology*. New York : McGraw-Hill.
- Chandel, N.V. 2023. Amino Acid Metabolism. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 1-18.
- Clark, D.P., Nanette, J.P. dan Michelle, R. M. 2019. *Molecular Biology*; Third Edition. United Kingdom: Academic Press.
- Dale W. Jeremy dan Park F. Simon. 2004. *Molecular Genetics of Bacteria Fourth Edition*. West Sussex : John Wiley & Sons.

- DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey L. (2017). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. McGraw-Hill Education.
- Dornhorst, A. (2001). Insulinotropic Meglitinide Analogues. *Lancet* (London, England), 358(9294), 1709–1716.
- Dyahnugra, A. A., dan Widjanarko, S. B. (2015). Pemberian ekstrak bubuk simplisia kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar jantan kondisi hiperglikemik. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 3(1), 113-123.
- Effendi, Yunus. 2020. *Buku Ajar Genetika Dasar*. Magelang: Pustaka Rumah C1nta.
- Eren, K., Nursema, T., dan Ibrahim, P. 2022. *DNA Sequencing Method: From Past to Present*. *Eurasian J. Med.* 54 (Suppl. 1): S47-S56.
- Erlich, H.A. 1989. *PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification*. New York: Stockton Press.
- Esteban V, Bravo SF, Borque EN. Pathophysiological, Cellular, and Molecular Events of the Vascular System in Anaphylaxis. 2022. *Front. Immunol* (23)
- Faizal, Imam Agus., Husen, Fajar., Taufiqurrahman, M., Witriyani., Supriatin, Titin., Ambarwati, Rini., Padoli., Purwoto, Adi., Indriputri, Cut., Luthfianto, Dodik., dan Rahmi, Aziza. 2023, *Buku Ajar Immunologi*. Pangkalpinang: CV. Science Techno Direct.
- Ferdinand P., Fictor, Ariewibowo, Mukti dan Sobardan, D.A. 2007. *Praktis Belajar Biologi untuk Kelas XII Sekolah Menengah*

Atas/Madrasah Aliyah Program Ilmu Pengetahuan Alam.
Jakarta: Visindo Media Persada.

Fraga, D., Meulia, T., Fenster, S. 2008. *Real-time PCR. In: Current Protocols Essential Laboratory Techniques.* USA: John Wiley & Sons Inc.

GenScript. *Molecular Cloning Handbook: Past, Present, and Future Techniques of Molecular Cloning.* <https://www.genscript.com>.

Gentilcore, D., Vanis, L., Wishart, J. M., Rayner, C. K., Horowitz, M., & Jones, K. L. (2011). Attenuates the Blood Pressure and Splanchnic Blood Flow Responses to Intraduodenal Sucrose in Older Adults. *The Journals of Gerontology: Series A*, 66A(8), 917–924.

Guyton. 1990. *Fisiologi Manusia dan Mekanisme Sakit.* Jakarta: EGC.

Hajaj, E., Sciacovelli, M., Frezza, C., Erez, A. 2021. The context-specific roles of urea cycle enzymes in tumorigenesis. *Molecular Cell*, 81: 3749-3759.

Halbeisen, R. E., A. Galgano, T. Scherrer dan A.P. Gerber. 2008. *Post-transcriptional gene regulation: From genome-wide studies to principles.* *Cell. Mol. Life Sci.* 65: 798-813.

Hames, D., Hooper, N. 2005. *Biochemistry 3rd Edition.* UK: Taylor & Francis Group.

Hanasia, Praja Ka Rian, Turnip N. Oktaviani, Martani S. Natalia, Nawan, dan Furtuna K. Dewi. 2023. *Buku Atlas Balteriologi Dasar.* Jogjakarta : Deepublish.

Handoyo, D. dan Rudiretna, A. 2000. Prinsip umum dan pelaksanaan *Polymerase Chain Reaction.* *Unitas* 9(1): 17-29.

- Henggu, K.U., Nurdiansyah, Y. 2021. Review dari Metabolisme Karbohidrat, Lipid, Protein, dan Asam Nukleat. *Quimica: Jurnal Kimia Sains dan Terapan*, 3(2): 9-17.
- Hensui, G. 2022. *Advances and Applications of Molecular Cloning*. Hereditary Genet. 11:231.
- Huldani. 2018. *Pengantar Immunologi dari Imunseluler Ke Exercise Immunologi Edisi Pertama*. Jakarta: Phoenix Publisher.
- I, Vitale. 2017. *Molecular Biology; Reference Module in Life Sciences*. Italy: Elsevier.
- Irawan, D.A.H., M.G. Ryandha, S.G. Nibullah, W. Windari, Z.A. Abbas, N.D. Rahmawati, M.A. Mulki, J. Malau. (2022). Review: mekanisme molekuler obat glibenklamid (obat anti diabetes tipe-2) sebagai target aksi obat kanal ion kalium. *Jurnal Pendidikan Dan Konseling*. 4 (6): 9463- 9474.
- Janti Sudiono. 2022. *Sistem Kekebalan Tubuh*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Judge, A., Dodd, M.S. 2020. Metabolism. *Essays in Biochemistry*, 1-41.
- Katzung BG. (2017). *Basic & Clinical Pharmacology* (14th ed.). McGraw-Hill Education.
- Kille, S. 2021. Amino-Acid-Metabolism. *Journal of Molecular Biomarkers & Diagnosis*, 12(10): 1-2.
- Klein-Gitelman M, Lane JC. Systemic lupus erythematosus. In: Pety RE, Laxer R, Lindsley C, Wedderburn L, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016. pp. 342-391. DOI: 10.1016/B978-0-323-24145-8.00023-5
- Koloay, K., Citraningtyas, G., dan Lolo, W. A. (2015). Uji efektivitas ekstrak rambut jagung (*Zea mays* L.) terhadap penurunan kadar gula darah tikus putih jantan galus wistar (*Rattus norvegicus* L.)

- yang diinduksi aloksan. *Pharmakon Jurnal Ilmiah Farmasi*, 4(3), 34-40.
- Koolman, J., Roehm, K.H. 2005. *Color Atlas of Biochemistry* 2nd Edition. New York: Thieme.
- Kuchel, P. & Ralston, G. 2006. *Biokimia Schaum's Easy Outlines*. Jakarta: Erlangga.
- Kumalasari, E., Susanto, Y., Rahmi, M. Y., dan Febrianty, D. R. (2019). Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun ramania (*Bouea macrophylla* Griffith) terhadap penurunan kadar gula darah mencit putih (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan. *Journal of Current Pharmaceutical Sciences*, 2(2), 173-179
- Kumar, P. & Mina, U. 2016. *Life Sciences, Fundamentals, and Practice* Vol. 1, 7th Edition. India: Pathfinder Publication.
- Ladeska, V., Dwita, L. P., dan Febrina, S. (2017). Potensi ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus altilis*) terhadap penurunan kadar gula darah pada tikus hiperglikemia dan hiperlipidemia. *POKJANAS*, 56-61.
- Leboffe J. Michael dan Pierce E. Burton. 2011. *A Photographic Atlas for the Microbiology Laboratory* Fourth Edition.
- Louda, D. & Schmidt, C. 2012. *Biochemistry Review: Overview of Biomolecules*. Florida: Florida Atlantic University.
- Lukuati, B., Maslikah, S. I., dan Nugrahaningsih. Potensi ekstrak etanol labu siam (*Sechium edule*) untuk perbaikan kerusakan sel beta pancreas dan kadar nitrogen oksida pada tikus yang mengalami diabetes melitus. *Jurnal Kedokteran Hewan*, 10(1), 24-27.

- Madigan T. Michael, Martinko M. John, Bender S. Kelly, Buckley H. Daniel, dan Stahl A. David. 2015. *Brock Biology of Microorganism Fourteenth Edition*. United States : Pearson.
- Mahfur., dan Walid, M. (2019). Uji kombinasi antidiabetik antara ekstrak kulit durian dan acarbose dengan perhitungan combination index dalam penghambatan kerja enzim α -amilase. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 16(1), 85-95.
- Marathe, P. H., Gao, H. X., & Close, K. L. (2017). American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Journal of Diabetes*, 9(4), 320–324.
- Mongi, R. E., Simbala, H. E., dan Queljoe, E. (2019). Uji aktivitas penurunan kadar gula darah ekstrak etanol daun pinang yaki (*Areca vestiaria*) terhadap tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. *Pharmacon UNSRAT*, 8(2), 449-456
- Mori, H., Okada, Y., & Tanaka, Y. (2017). The Effects of Pioglitazone on Bone Formation and Resorption Markers in Type 2 Diabetes Mellitus. *Internal Medicine*, 56(11), 1301–1306.
- Munoz-Carillo JL, Castro-Garcia FP, Chavez-Rubalcaba F, et.al. Immune system disorders: Hypersensitivity and autoimmunity. Immunoregulatory aspect of immunotherapy. 2018. UK, IntechOpen
- Murray R. Patrick, Rosenthal S.Ken, dan Pfaller A.Michael. 2016. *Medical Microbiology Eight Edition*. Canada : Elsevier
- Mustika, A. Indrawati, R. dan Sari, G. M. (2017). Efek Ekstrak Daun Singawalang (*Petiveria alliacea*) dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah melalui Peningkatan Ekspresi AMPK- α 1 pada Tikus Model Diabetes Melitus. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. 6(1), 22–31.

- Natesan, V., Kim, S.J. 2021. Lipid Metabolism, Disorders and Therapeutic Drugs-Review. *Biomolecules & Therapeutics*, 29(6): 596-604.
- Nelson, D. & Cox, M. 2013. Lehninger Principles of Biochemistry. 6th Ed. New York: Garland Publishing Inc.
- Nelson, D.L., Cox, M.M. 2008. Lehninger Principles of Biochemistry 5th Edition. New York: W.H. Freeman and Company.
- Nusantari, Elya. 2014. *Genetika Belajar Genetika dengan Mudah dan Komprehensif*. Yogyakarta: Deepublish.
- O'Neill, L. A. 2015. A broken krebs cycle in macrophages. *Immunity*, 42(3): 393-394.
- Pandaleke, S. S., Queljoe, E., dan Abdullah, S. S. (2022). Uji efektivitas ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) untuk menurunkan kadar gula darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. *Pharmacon UNSRAT*, 11(1), 1321-1327
- Pathak, R., & Bridgeman, M. B. (2010). Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors In the Management of Diabetes. A Peer-Reviewed Journal for Managed Care and Hospital Formulary Management, 35(9), 509–513.
- Pearce, Evelyn C. 2011. Anatomi Dan Fisiologi Untuk Paramedis – Jakarta.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. (2016). Rang & Dale's pharmacology (8th ed.). Elsevier.
- Rapley, R. 2009. *Basic Molecular Biology Technique*; In: *Molecular Biology and Biotechnology*; 5th Edition. UK: Royal Society of Chemistry.
- Rasyad, A. A., Noprizon., dan Murhidyah. (2017). Pengaruh ekstrak buah stroberi (*Fragaria x ananassa* Duchesne) terhadap

penurunan kadar gula darah mencit putih jantan yang diinduksi glukosa. *Jurnal Ilmiah Bakti Farmasi*, 2(1), 1-6

Riwu, M., A. Subarnas, K. Lestar. (2015). Korelasi faktor usia, cara minum, dan dosis obat metformin terhadap risiko efek samping pada penderita diabetes melitus tipe 2. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. 4 (3): 151–161.

Rodwell, V.W., Bender, D.A., Botham, K.M., Kennely, P.J., Weil, P.A. 2020. Biokimia Harper (Harper's Illustrated Biochemistry). Jakarta: EGC.

Rowland, M., & Tozer, T. N. (2011). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics:

Salfo, F., Moore, N., Arnaud, M., Robinson, P., Raschi, E., De Ponti, F., ... Pariente, A. (2016). Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed)*, 353(i2231).

Sambrook, J. dan D. Russel. 2001. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. USA: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Santoso, J.A .Fisiologi Manusia. 2020. Kalimantan.UMK Pres.

Scanlon, V.C dan Sanders, T. 2006. *Buku Ajar Anatomi dan Fisiologi*, Ed.3. Jakarta: EGC.

Senduk, C. C., Awaloei, H., dan Nangoy, E. (2016). Uji efek ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap kadar gula darah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. *Jurnal e-Biomedik*, 4(1), 1-5

Sheerwood, Lauralee. 2001 . Fisiologi Mnausia . Jakarta; EG

- Singh, A. 2021. Biomolecules: Types and Functions. <https://conductscience.com/biomolecules-types-and-functions/>
- Syaifuddin. (2013). Anatomi Fisiologi: Kurikulum Berbasis Kompetensi untuk keperawatan dan kebidanan. Jakarta: penerbit Buku Kedokteran EGC
- Tandi, J., S, A., Nadira., KR, H., W, W., Afrizal., Handayani, T. W., (2022). Potensi antidiabetik ekstrak etanol daun mataoa (*Pometia pinnata*) pada tikus putih jantan. *jurnal ilmiah manuntung*, 8(1), 145-155.
- Tutuncu Z, Kavanaugh A. Rheumatic disease in the elderly: Rheumatoid arthritis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 2007;33(1):57-70. DOI: 10.1016/j.rdc.2006.12.006
- Ukratalo, A. M., Kaihena, M., dan Ramadhany, M. R. (2022). Aktivitas antidiabetes ekstrak etanol daun *Calophyllum inophyllum* Linn terhadap kadar gula darah mencit (*Mus musculus*) model diabetes mellitus. *Jurnal Biofaal*, 3(2), 89 – 95.
- Vologodskii, A. 2023. *The Basics of Molecular Biology*. USA: Springer.
- Wenas, D. M., Septiana, I., dan Aliya, L. S. (2020). Pengaruh Ekstrak Bonggol Pisang Kepok terhadap Kadar Gula Darah Tikus yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Ilmu Kefarmasian (Sainstech Farma)*, 13(1), 1-7.
- Widiana, H., dan Marianti, A. (2022). Aktivitas Antihiperглиkemia dan Antioksidan Ekstrak Daun Sirih Merah Pada Tikus Hiperглиkemia Induksi Aloksan. *Jurnal Life Science*, 11 (1), 68-77.
- Wijayanti, R., dan Lestar, A. P. (2018). Pengaruh ekstrak etanol buah parijoto (*Medinilla speciosa* Blume) terhadap kadar gula darah

dan fungsi seksual tikus jantan galur wistar model diabetes mellitus kronik. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 15(2), 1-7.

Winarsi, H., Sasongko, N. D., Purwanto. A., Nuraeni, I. (2013). Ekstrak daun kapulaga menurunkan indeks antherogenik dan kadar gula darah tikus diabetes induksi alloxan. *Jurnal Agritech*, 3(3),273-280.

Wunu, H. U., Beama, C. A., dan Rame, M. M. (2019). Pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% daun kirinyuh (*Cromolaena odorata* L.) terhadap penurunan kadar gula darah pada tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi sukrosa. *Jurnal CHMK Pharmaceutical Scientific Journal*, 2(2), 62-72

Yehuda, A. Ben, Zinger, A., dan Durso, S. (2014). The Older Patient with Diabetes : A Practical Approach. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 30(2), 88–95.

Yusni., Akbar, I. B., Rezanian., dan Fahlevi, R. (2017). Penurunan kadar gula darah akibat pemberian ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana*) dan tomat (*Lycopersicum esculentum* Mill) pada tikus diabetes. *Jurnal Global Medical and Health Communication*, 5(1), 57-63

Yuwono, T. 2019. Biologi Molekular. Jakarta: Penerbit Erlangga.

TENTANG PENULIS



Norma Farizah Fahmi, S.ST., M.Imun, Seorang Penulis dan Dosen Prodi Analis Kesehatan di STIKes Ngudia Husada Madura. Lahir di Bangkalam, 09 Maret 1994. Ia menamatkan pendidikan program Sarjana Terapan (D4) di Universitas Setia Budi Surakarta Fakultas Ilmu Kesehatan prodi Analis Kesehatan dan menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Airlangga Surabaya prodi Imunologi.



Rury Trisa Utami, S.Si., M.Biomed, Seorang penulis dan dosen tetap di Prodi Farmasi, Institut Kesehatan Mitra Bunda. Lahir di Padang, 10 Januari 1999 Sumatera Barat. Penulis merupakan anak ke-tiga dari empat bersaudara dari pasangan bapak Dance dan Ibu Nurleli. Pendidikan di SMA N 9 Padang, dan melanjutkan Pendidikan program Sarjana (S1) di Universitas Negeri Padang, Prodi Biologi, lulus 3,5 th dengan predikat *Cumlaude*.

Menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Andalas Program Studi Ilmu Biomedik Kedokteran, dengan focus bidang *Immunology* dengan Predikat *Cumlaude*. Th 2020- 2022 menjadi analis laboratorium COVID-19 di Labor PDRPI (Pusat Diagnostik dan Riset Penyakit Infeksi) di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Desember 2022 Begabung dalam Keanggotan ADPI (asosisasi Dosen Pengabdian Indonesia). Penulis aktif dalam publikasi Jurnal ilmiah.



Nilasari Indah Yuniati, S.Si., M.Si, Penulis dan Dosen Prodi Teknologi Laboratorium Medik di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bina Cipta Husada Purwokerto. Lahir di Purwokerto, 10 Juni 1985. Penulis merupakan anak pertama dari tiga bersaudara dari pasangan bapak Suyatno dan Ibu Nur Khayati. Penulis menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) dan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Jenderal Soedirman jurusan Biologi. Saat ini, penulis mengampu mata kuliah Dasar Biomedik, Bakteriologi dan Biologi Molekuler.



Nazula Rahma Shafriani, S.Si., M.Biomed, Merupakan seorang penulis dan Dosen Prodi Teknologi Laboratorium Medis Universitas 'Asiyiyah Yogyakarta. Penulis merupakan anak pertama dari tiga bersaudara dari pasangan bapak Drs. Suwarno, M.Si., dan Ibu Umiatun, S.Pd.I. Pada tahun 2014, penulis menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) di Institut Pertanian Bogor prodi Biokimia dan menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Gadjah Mada prodi Ilmu Biomedik bidang peminatan Biokimia.



Nur Aini Hidayah Khasanah, S.Si, M.Si Lahir di Banyumas, Jawa tengah 24 Januari 1983. Menyelesaikan pendidikan program Sarjana (S1) tahun 2006 dan Magister (S2) di Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto Fakultas Biologi konsentrasi biomedik tahun 2017. Penulis merupakan Dosen Program Studi Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis STIKes Bina Cipta Husada Purwokerto, menjabat sebagai Ketua Program Studi dan mengampu beberapa mata kuliah diantaranya Parasitologi, Sitohistoteknologi dan Biologi Sel. Penulis aktif dalam organisasi yaitu menjadi anggota Persatuan Biomedik Indonesia (PBMI) dan menjadi pengurus regional IV Asosiasi Institusi Pendidikan Tinggi Teknologi Laboratorium Medik Indonesia (AIPTLMI) wilayah Jateng dan DIY.



Angga Prasetyo, S.Si., M.Biotech, penulis Lahir di Sleman, 24 Mei 1994. Penulis menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) di Universitas Atma Jaya Yogyakarta (UAJY) prodi Biologi (konsentrasi Bioteknologi Industri) dan menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Gadjah Mada (UGM) prodi Bioteknologi. Penulis memiliki pengalaman sebagai analis laboratorium Covid-19 dan trainer untuk lab-lab molekular dalam deteksi virus SARS-CoV-2. Sekarang, penulis bekerja di salah satu distributor perusahaan swasta yang bergerak dalam bidang patologi anatomi, immunohistokimia (IHC), dan molekular patologi.



Fajar Husen Lahir, 17 Mei 1995, Banjarnegara. Alumni S1 Biologi Universitas Jenderal Soedirman (UNSOED) Tahun 2017, dan S2 Ilmu Biologi Universitas Jenderal Soedirman (UNSOED) Tahun 2019. Total karya sementara (12/2021-3/2023) yang sudah penulis hasilkan adalah 1 HaKI, 1 Buku Ajar Imunologi, 5 Artikel pada Jurnal Internasional Bereputasi (Scopus Q1-Q4 & WoS), 10 artikel pada Jurnal Nasional Terakreditasi (SINTA 1-6), dan beberapa artikel pada jurnal Nasional, serta 5 Prosiding Seminar (1 Internasional, 4 Nasional). Aktivitas penulis saat ini adalah menjadi **Dosen** Tetap di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan (STIKes) Bina Cipta Husada, Purwokerto sejak tahun 2021, **Peneliti Aktif** dengan Prof. Dr. Nuniek Ina Ratnaningtyas, MS. Dan BRIN di Fakultas Biologi Universitas Jenderal Soedirman (UNSOED) sejak tahun 2018 sampai sekarang untuk riset “*Herbal Medicine, Nanogel, Antidiabetic, Anti-inflammatory, Anticancer, Immunomodulator, and Enzymatic Antioxidant*”. Penulis juga merupakan **Dosen Tutor Mikrobiologi** di Fakultas Sains Dan Teknologi (FST), Universitas Terbuka (UT Pusat), sejak Tahun 2021 sampai sekarang. Penulis juga aktif menjadi **Reviewer Jurnal** yaitu pada *Jurnal Farmasi Sains Dan Praktis (SINTA 3)* Universitas Muhammadiyah Magelang (UNIMMA), *Indonesian Journal of Medical Laboratory Science and Technology (IJMSLT)* SINTA 3 Fakultas Kesehatan Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya, *Journal of Development Research (SINTA 4)* LPPM Universitas Nahdlatul Ulama (UNU) Blitar, serta menjadi **Editor and Chief** Jurnal Bina Cipta Husada (STIKes Bina Cipta Husada) Purwokerto. Salah satu Project yang sedang penulis kerjakan di tahun 2023 ini bersama Prof. Dr. Nuniek Ina R, MS (UNSOED), dan Peneliti dari BRIN, adalah *Ganoderma lucidum* (Agaricomycetes) Nanogel in Complete Freund’s Adjuvant-Induced Rheumatoid Arthritis (RA) Rat Model: Anti-arthritic, Anti-Inflammatory, and Antioxidative Activity dan

Therapeutics Activity, Anti-Arthritic, Anti-Inflammatory, Immunomodulatory Effects of *Chicken Drumstics Mushroom (Coprinus comatus)* in Rheumatoid Arthritis (RA) Rat Model. **Beberapa Hibah Riset** yang pernah penulis dapatkan dan kerjakan bersama adalah Hibah Riset Dasar Unsoed, Hibah Riset Terapan Unsoed, Hibah Riset Institusional Unsoed, Hibah Riset Matching Fund Kedaireka



Resti Ariani, S.Si, M.Biomed, Penulis lahir pada tanggal 10 Februari 1994 di Jepara, namun menghabiskan masa sekolah menengah pertama dan menengah atas di Banat Kudus. Penulis menyelesaikan studi Biologi di Universitas Negeri Semarang dengan peminatan *Biotechnology* pada tahun 2016, kemudian melanjutkan studi Magister Ilmu Biomedis di Universitas Diponegoro dengan peminatan Patobiologi dan lulus pada tahun 2019. Selama masa pendidikannya, penulis aktif sebagai asisten laboratorium dan asisten riset penelitian. Saat ini Penulis aktif sebagai dosen di program studi Teknologi Bank Darah di Politeknik Bina Transfusi Darah Semarang. Penulis juga aktif melakukan penelitian di lingkup imunologi, serologi, hematologi dan beberapa fokus riset yang berkaitan dengan inflamasi yang hasilnya terpublikasi dengan *Scopus index* dan SINTA. Selain sebagai dosen, Penulis juga menjabat sebagai Wakil Direktur II bidang administrasi Umum, Kepegawaian, Keuangan dan sebagai Auditor Mutu Internal.



Dr.dr.Dona Suzana M.Si, seorang Penulis dan Dosen Prodi S1 Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Gunadarma. Lahir di Kota Padang, 12 januari 1980. Penulis merupakan anak ketiga dari tiga bersaudara dari pasangan bapak H. Suhasri Anwar dan Ibu Zurni. ia menamatkan pendidikan sarjana dan profesi Kedokteran di Unversitas Padjadjaran Bandung dan menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Indonesia Prodi Farmasi Jurusan farmasi herbal. Kemudian melanjutkan Program doktoral di Universitas Gunadarma Jakarta prodi Psikologi konsentrasi dibidang psikologi kesehatan.



Haryanto, S.Si., M.Si, seorang Penulis dan Dosen Prodi Bioteknologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Muhammadiyah Bandung. Lahir di desa Rancamaya Kabupaten Banyumas, 25 Oktober 1990 Jawa Tengah. Penulis merupakan anak ketiga dari empat bersaudara dari pasangan bapak Ahmad Sukuri Cakim dan Ibu Rumini. ia menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) dan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Jenderal Soedirman prodi Biologi.



Oktaviani Naulita Turnip, S.Si., M.Biomed, seorang Penulis dan Dosen Prodi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Palangka Raya. Lahir di Bogor, 10 Oktober 1992. Penulis merupakan anak kedua dari tiga bersaudara dari pasangan bapak Kurnias Turnip dan Ibu Yanti Usman. Penulis menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) di Universitas Jenderal Soedirman prodi Biologi dan menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Indonesia prodi Biomedik konsentrasi di bidang mikrobiologi.

Penerbit :

PT. Sonpedia Publishing Indonesia

Buku Gudang Ilmu, Membaca Solusi
Kebodohan, Menulis Cara Terbaik
Mengikat Ilmu. Everyday New Books

SONPEDIA.COM
PT. Sonpedia Publishing Indonesia

Redaksi :

Jl. Kenali Jaya No 166

Kota Jambi 36129

Tel +6282177858344

Email: sonpediapublishing@gmail.com

Website: www.sonpedia.com