

Antioksidan *Clitoria Ternatea* Menurunkan MDA Serum Pasien Kusta dengan Reaksi Reversal

Clitoria Ternatea Antioxidant Reduces Serum MDA in Leprosy Patients with Reversal Reactions

Fitri Aulia Ananda^{1*}, Novi Kusumaningrum², Muflihatul Muniroh³, Farmaditya EP Mundhofir⁴, Renni Yuniati⁵

¹ Departemen Biomedik, FK Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

^{2,5} Departemen Dermatologi dan Venerologi, FK Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

³ Departemen Fisiologi, FK Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

⁴ Departemen Histologi, FK Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

Abstract

Leprosy reaction type 1 or reversal reaction is a clinical condition in leprosy patients that can occur when the patient receives MDT treatment. Patients with a reversal reaction have high MDA levels due to oxidative stress caused by inflammation and bacterial activity. The aim of this study was to determine the effectiveness of the antioxidant C. ternatea in reducing serum MDA of leprosy patients with reversal reaction. The research method used an experimental study with a randomized single blind controlled trial design to compare 2 groups (11 subjects each). Group 1 was the control group which was only given standard prednisolone therapy. Group 2 is the treatment group that was given standard therapy plus adjuvant C. ternatea flower extract 2gr/day for 1 month. Blood sampling was carried out before and after treatment in each group to test MDA levels using the ELISA method. Statistical analysis of differences in MDA levels used the Mann Whitnet test. The difference in pretest-posttest MDA levels in the control group had a median of 0,33 pg/ml (-0,05-1,55) pg/ml, while the difference in pretest-posttest MDA levels in the treatment group was 0,89 pg/ml (0,55-4,44) pg/ml with a value of $p=0,020$ ($p\text{-value}<0,05$). The difference in pretest-posttest MDA levels in the treatment group was higher than the control group. This shows that standard therapy and adjuvant C. ternatea extract are more effective in reducing MDA levels in patients with type 1 leprosy reaction than just standard therapy.

Keywords: *adjuvant, clitoria ternatea, leprosy, MDA, reversal reaction*

Article history:

PUBLISHED BY:

Sarana Ilmu Indonesia (salnesia)

Address:

Jl. Dr. Ratulangi No. 75A, Baju Bodoa, Maros Baru,
Kab. Maros, Provinsi Sulawesi Selatan, Indonesia

Email:

info@salnesia.id, jika@salnesia.id

Phone:

+62 85255155883

Submitted 29 Oktober 2022

Accepted 28 Agustus 2023

Published 31 Agustus 2023



Abstrak

Reaksi kusta tipe 1 atau reaksi reversal merupakan keadaan klinis pada penderita kusta yang dapat terjadi ketika pasien sedang dalam pengobatan MDT. Pasien reaksi reversal mengalami peningkatan kadar MDA yang disebabkan oleh stress oksidatif akibat inflamasi dan aktivitas bakteri. Tujuan penelitian untuk mengetahui efektivitas ekstrak *Clitoria ternatea* sebagai antioksidan untuk menurunkan kadar MDA pada pasien kusta dengan reaksi reversal. Metode penelitian studi eksperimental dengan desain *randomized single blinded controlled trial* untuk membandingkan 2 kelompok (masing-masing 11 subjek). Kelompok kontrol (1) hanya diberi terapi standar prednisolone. Kelompok perlakuan (2) menerima terapi standar dan adjuvant ekstrak bunga *C. ternatea* 2gr/hari. Pemberian intervensi dilakukan selama 1 bulan. Pengambilan darah dilakukan sebelum dan sesudah perlakuan pada masing-masing kelompok untuk pengujian kadar MDA menggunakan metode ELISA. Analisis statistik perbedaan kadar MDA menggunakan uji Mann Whitney. Selisih kadar MDA pretest dan posttest pada kelompok kontrol mempunyai nilai rata-rata sebesar 0,33 pg/ml (-0,05-1,55) pg/ml, sedangkan selisih antara kadar MDA pretest-posttest pada kelompok perlakuan adalah 0,89 (0,55 -4,44) pg/ml dengan $p\text{-value}=0,020$ ($p\text{-value}<0,05$). Perbedaan kadar MDA pretest-posttest lebih tinggi pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini membuktikan bahwa terapi standar dan adjuvant ekstrak *Clitoria ternatea* lebih efektif dalam menurunkan kadar MDA pada pasien reaksi kusta tipe 1 daripada hanya pemberian terapi standar.

Kata Kunci : adjuvant, *clitoria ternatea*, kusta, MDA, reaksi reversal

*Penulis Korespondensi:

Fitri Aulia Ananda, email: mpitriauliananda@gmail.com



This is an open access article under the CC-BY license

PENDAHULUAN

Penyakit Morbus Hansen yang biasa dikenal dengan penyakit kusta atau kusta merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium leprae* (Amiruddin, 2019). Gejala kusta yang memburuk jika tidak ditangani dapat mengakibatkan cacat permanen (Amelia, 2019). Di Indonesia, penyakit kusta masih menjadi masalah kesehatan masyarakat karena merupakan salah satu penyakit tropis terabaikan (NTD). Jumlah kasus kusta tertinggi berada di Asia Tenggara yaitu 78.939 kasus dalam pengobatan dengan angka prevalensi 39,1 per juta penduduk dan 84.818 kasus baru dengan tingkat deteksi kasus baru 42 per 1 juta penduduk (WHO, 2021). Indonesia, Brazil dan India menyumbang 72,5% kasus kusta yang diobati dan 74% kasus baru (WHO, 2021).

Reaksi kusta terdiri dari dua tipe yaitu tipe 1 reaksi reversal (RR) dan reaksi eritema nodosum leporum (ENL) (Kemenkes RI, 2019). Reaksi reversal terjadi karena peningkatan respon imun seluler pada hipersensitivitas tipe IV terhadap antigen *M. leprae* (Pratamasari and Listiawan, 2015). Kortikosteroid merupakan agen utama terapi pada pasien RR untuk menghambat inflamasi yang dapat berlanjut pada saraf dan dapat mengakibatkan kecacatan (Pratamasari and Listiawan, 2015). Prednisolon merupakan agen steroid yang digunakan untuk mengatasi inflamasi pada pasien RR (Yasir et al., 2021). Penggunaan steroid jangka panjang mempunyai risiko timbulnya efek samping seperti immunosupresi, diabetes, dispepsia, sindrom Cushing, gangguan pertumbuhan

pada anak, keterlambatan perkembangan dalam rahim bila digunakan pada kehamilan, penyakit Addison, hipertensi, glaukoma dan katarak (Yasir *et al.*, 2021).

WHO telah menerapkan strategi pengendalian kusta, antara lain melalui multidrug Therapy (PCT) terhadap oligobacillus (PB) dan polybacillary leprosy (MB) (Kemenkes RI, 2019). MDT terdiri atas kombinasi obat anti kusta, salah satunya rifampisin ditambah dengan dapson dan klofazimin (Deviana, 2019). Efek samping penggunaan MDT yang direkomendasikan WHO antara lain melasma, anemia hemolitik, methemoglobinemia, reaksi hipersensitivitas, dan kepatuhan pasien cenderung lemah (Deviana, 2019). Penggunaan MDT dalam jangka panjang juga dapat menyebabkan reaksi kusta karena cara kerja MDT membunuh kuman menghasilkan radikal bebas yang dapat menyebabkan keadaan stres oksidatif (Lynoora *et al.*, 2017).

Stres oksidatif juga dapat timbul akibat spesies oksigen reaktif (ROS) dari aktivasi sel fagositik sebagai fungsi bakterisida (Primasanti *et al.*, 2016). Pada pasien kusta, ROS dapat merusak jaringan inang melalui peroksidasi lipid (Prasad *et al.*, 2008). MDA merupakan penanda terjadinya stres oksidatif dalam situasi klinis karena reaktivitas dan toksisitasnya yang tinggi, sehingga dapat digunakan sebagai penanda keadaan penyakit pada tubuh manusia (Lynoora *et al.*, 2017).

Clitoria ternatea atau telang telah banyak dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional (Iamsaard *et al.*, 2014). Telang banyak ditemukan di Indonesia dan mudah untuk dibudidayakan. Kandungan tinggi antioksidan bunga telang dianggap sebagai agen anti inflamasi, anti piretik, dan anti diabetik (Marpaung, 2020). Beberapa penelitian pada hewan coba telah menunjukkan aktivitas antioksidan dari bunga telang, diantaranya ekstrak bunga telang dosis 400 mg/kgBB terbukti dapat melindungi kerusakan testis pada tikus yang diinduksi ketoconazole. Penelitian Iamsaard *et al.*, 2014 menyatakan ekstrak bunga telang dosis 500 mg/kgBB dapat meningkatkan kadar *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (CAT), dan *glutathione peroxidase* (GPx), tikus dengan penyakit Alzheimer (Durga Mahalakshmi *et al.*, 2015), serta dapat meningkatkan SOD, CAT, dan *glutathione* (GSH) tikus diabetic (Talpatte *et al.*, 2013). Penelitian pada manusia, ekstrak bunga telang dosis 2 gram dapat menurunkan MDA serum pada subjek obesitas (Thilavech *et al.*, 2021). Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efektivitas ekstrak *Clitoria ternatea* sebagai terapi adjuvant untuk menurunkan kadar MDA pada pasien kusta dengan reaksi reversal.

METODE

Penelitian ini merupakan studi eksperimental. Desain yang digunakan yaitu *randomized single blinded controlled trial* untuk membandingkan kelompok yang diberi terapi standar dan adjuvant ekstrak bunga telang dosis 2 gram selama 1 bulan dengan kelompok control yang hanya diberi terapi standar prednisolone dosis 42 mg/hari selama 1 bulan. Penelitian dilakukan di RS Donojoro Jepara dan analisis MDA di Laboratorium FK UNDIP. Kriteria inklusi yaitu pasien reaksi reversal usia 20-60 tahun yang mendapatkan terapi Prednisolone dan telah menyetujui dan menandatangani formulir *informed consent*. Kriteria eksklusi yaitu hamil atau menyusui, adanya penyakit inflamasi akut lain yang ditandai dengan (*kalor, tumor, rubor, dolor, dan functio laesa*) dan memperoleh pengobatan lain selain prednisolone. Kriteria *drop out* yaitu jika reaksi kusta mengarah menjadi ENL, dan pasien tidak patuh minum obat.

Pembuatan ekstrak *C. ternatea* dilakukan di Laboratorium Terpadu Universitas Diponegoro. Bunga *C. ternatea* dikeringkan lanjut di oven dengan suhu 40° C. Simplisia kering kemudian diblender sehingga menjadi serbuk simplisia, serbuk diayak menggunakan ayakan 20 mesh dan selanjutnya ditambahkan etanol 96% *food grade*

sebanyak 1:10 (b/v) dalam *beaker glass*. Ekstraksi dilakukan selama 30 menit dengan alat *ultrasonic bath* pada frekuensi 48 kHz. Selanjutnya, larutan disaring menggunakan kertas Whatman No 1. Filtrat yang diperoleh dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* suhu 40° C untuk menghilangkan pelarut sehingga didapatkan ekstrak kental. Selanjutnya ekstrak kental diliofilisasi (*freeze-drying*) untuk menghasilkan ekstrak etanol kering bunga telang.

Sebanyak 22 penderita kusta RR diambil secara *single blinded controlled trial* dan dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok 1 adalah kontrol (K) yaitu terdiri dari penderita kusta yang menerima MDT dan prednisolon, serta kelompok 2 adalah perlakuan (P) yaitu penderita kusta yang menerima MDT serta prednisolon, dan juga menerima adjuvan ekstrak *C. ternatea* dalam bentuk kapsul. Ekstrak ternatea yang diberikan dalam dosis 2 gram/hari untuk kelompok perlakuan. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Februari sampai Maret 2022. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Februari sampai Maret 2022. Pengawasan minum kapsul ekstrak dilakukan oleh Pengawas Minum Obat (PMO) yang telah menandatangani pakta integritas. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari pasien sebagai subjek penelitian dengan menandatangani *informed consent*. *Ethical clearance* diperoleh dari Komisi Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro No.110/EC/KEPK/FK-UNDIP/IV/2022.

Kadar MDA diperiksa dari sampel darah tepi yang diambil dari penderita kusta RR melalui spuit steril 3 ml dan dimasukkan dalam *venoject plain* ukuran 5ml. Sampel kemudian disentrifugase pada 3000 rpm selama 15 menit untuk memisahkan serum dari endapan/pellet dalam 30 menit sesudah pengambilan. Pengukuran kadar MDA dilakukan dengan metode ELISA. Analisis data menggunakan SPSS *for windows*. Selisih kadar MDA serum setelah perlakuan antar dua kelompok menggunakan uji *Mann Whitney*. Nilai signifikansi apabila variabel yang dianalisis memiliki nilai $p < 0,005$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan pada pasien reaksi kusta tipe I karena berkaitan dengan patofisiologi yang dimiliki, yaitu reaksi hipersensitivitas tipe lambat yang dapat menimbulkan produksi ROS (Prasad *et al.*, 2008). Asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) merupakan target utama peroksidasi oleh ROS (Bhandari *et al.*, 2021). PUFA didegradasi oleh radikal bebas untuk membentuk malondialdehid (MDA). Kadar MDA dalam serum berfungsi sebagai penanda kerusakan sel akibat radikal bebas, karena MDA berfungsi sebagai indeks peroksidasi lipid, diperkirakan pada pasien kusta untuk memperkirakan tingkat peroksidasi lipid (Ayala, 2014). Peningkatan peroksidasi lipid dapat terjadi jika tingkat produksi spesies oksigen reaktif lebih tinggi atau tingkat antioksidan rendah (Alinda, 2020). Kadar MDA serum pasien kusta dengan reaksi terbukti lebih tinggi daripada pasien tanpa reaksi (Lynooora *et al.*, 2017).

Karakteristik subjek

Karakteristik subjek penelitian meliputi jenis kelamin, usia, dan lama sakit ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik pasien

Karakteristik	Kontrol (n = 11)	Perlakuan (n = 11)	p- value
Jenis kelamin, n (%)			
- Laki-laki	9 (81,8)	10 (90,9)	1,000 ^a
- Perempuan	2 (18,2)	1 (9,1)	

Karakteristik	Kontrol (n = 11)	Perlakuan (n = 11)	p- value
Usia, n (%)			0,861 ^a
-20-30 tahun	3 (27,3)	5 (45,5)	
-31-40 tahun	4 (36,4)	3 (27,3)	
-41-50 tahun	1 (9,1)	1 (9,1)	
-51-60 tahun	3 (27,3)	2 (18,2)	
Lama sakit (bulan), median (min-max)	15 (1 – 67)	8 (1 – 31)	0,510 ^b

Keterangan: Uji ^a = fisher exact, ^b = mann whitney, signifikan jika p-value <0,05

Berdasarkan Tabel 1 diketahui sebagian besar pasien reaksi kusta tipe I adalah laki-laki yaitu sebanyak 81,8% pada kelompok kontrol dan 90,0% pada kelompok perlakuan (p -value =1,000). Berdasarkan usia, pasien di kelompok kontrol lebih banyak yang berusia 31-40 tahun (36,4%), sedangkan pada kelompok perlakuan lebih banyak yang berusia 20-30 tahun (45,5%), akan tetapi distribusi kelompok usia pasien antara kelompok kontrol dan perlakuan relatif serupa (p -value =0,861). Lama sakit di kelompok kontrol memiliki median 15 bulan dengan rentang lama sakit 1-67 bulan, sedangkan pada kelompok perlakuan memiliki median 8 bulan dengan rentang lama sakit 1-31 bulan, namun berdasarkan median lama sakit tersebut tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan (p -value=0,510). Berdasarkan hasil pada Tabel 1, dapat dinyatakan bahwa karakteristik pasien antara kelompok kontrol dan perlakuan adalah homogen.

Total subjek penelitian berjenis kelamin laki-laki lebih banyak yaitu 19 subjek, sedangkan perempuan sebanyak 3 subjek. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa laki-laki merupakan faktor risiko dari penyakit kusta. Data Kemenkes RI tahun 2020, melaporkan jumlah penderita kusta di Indonesia lebih banyak pada laki-laki yaitu sebesar 62,9% dibanding perempuan 37,1%. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Pane et al. (2018) yang menunjukkan kasus kusta di Medan pada laki-laki lebih banyak yaitu 82,4%, dibandingkan perempuan sebanyak 17,6%. Penelitian lain di Pusat Layanan Kesehatan Tersier di India Utara juga melaporkan kejadian reaksi kusta tipe 1 pada laki-laki lebih tinggi daripada perempuan dengan rasio 1,86:1 (Chhabra et al., 2015). Perbandingan pasien kusta laki-laki dan perempuan di New Delhi bahkan lebih tinggi yaitu 4:1 (Chauhan et al., 2021).

Jenis kelamin laki-laki merupakan salah satu faktor resiko dari disabilitas pada pasien kusta (Geani et al., 2022). Jumlah penderita kusta yang lebih tinggi pada laki-laki disebabkan beberapa faktor, salah satunya yaitu tingkat mobilitas. Laki-laki lebih banyak menghabiskan waktu di lingkungan luar untuk bekerja, sehingga lebih sering terjadi kontak dengan orang lain yang memungkinkan menjadi sumber penularan *M.leprae*. Selain itu, laki-laki lebih cenderung terkena penyakit infeksi dibanding perempuan, karena perempuan lebih terbiasa merawat diri. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa jenis kelamin dapat berkaitan dengan keseimbangan antioksidan dan ROS di dalam tubuh. Pada perempuan, adanya hormon estrogen mempengaruhi produksi ROS, karena estrogen adalah salah satu antioksidan kuat yang menjadi regulator gen antioksidan yang mengekspresikan enzim SOD dan GSH. Enzim tersebut berperan dalam keseimbangan antioksidan, dimana pada kusta keberadaannya dipengaruhi pula oleh bakteri *M. Leprae* (Prasad et al., 2008).

Berdasarkan hasil karakteristik subjek, usia subjek penelitian terbanyak pada rentang 20-40 tahun yaitu sebanyak 15 subjek. Hasil ini sesuai dengan data Kemenkes tahun 2019 bahwa kasus kusta terbanyak ditemukan pada kelompok usia produktif yaitu

rentang usia 15-40 tahun (Pane *et al.*, 2018). Penelitian yang dilakukan di Surabaya tahun 2017-2019 melaporkan bahwa frekuensi terbanyak pasien kusta yang mengalami reaksi tipe 1 yaitu pada usia produktif 35-55 tahun (56,9%) (Rosdiana *et al.*, 2021). Kusta reaksi tipe 1 di India Utara juga dialami oleh kelompok usia produktif yaitu rata-rata 35,5 tahun untuk *borderline tuberculoid* (BT) dan 31 tahun untuk *borderline lepromatous* (BL) (Chhabra *et al.*, 2015). Usia mempengaruhi kejadian reaksi tipe 1 yang lebih mungkin dialami oleh pasien usia produktif. Hal ini berhubungan dengan tingginya aktivitas diluar rumah, sehingga memiliki resiko terpapar lebih besar dengan sumber penularan kusta. Penularan kusta dapat terjadi karena adanya kontak erat dan lama dengan penderita kusta (Wisnu IM, Sjamsoe-Daili ES, 2019). Resiko penularan kusta menurun pada usia yang lebih tua, dikarenakan mobilitas yang menurun (Pane *et al.*, 2018). Kadar MDA pada lansia ditemukan lebih tinggi daripada usia muda. Teori *aging*, adanya degenerasi mitokondria bisa mendasari hal tersebut. Seiring bertambahnya usia metabolisme tubuh semakin melambat, dan bisa menimbulkan penumpukan ROS yang akhirnya kadar MDA juga meningkat (Fatimah and Setyawati, 2014). Kadar MDA dan usia berkaitan erat karena tingkat radikal bebas yang tinggi juga mempengaruhi penuaan. ROS dan RNS yang tinggi memicu apoptosis sel yang lebih cepat (Fatimah and Setyawati, 2014).

Karakteristik subjek berdasarkan lama sakit didapatkan 15 bulan pada kelompok kontrol, dan 8 bulan pada kelompok perlakuan. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian Dirgantini *et al.* (2022) di NTT yang menyebutkan bahwa lamanya pasien menderita kusta paling banyak adalah dalam rentang waktu 1-3 tahun yaitu 65,9% (Dirgantini *et al.*, 2022). Namun, kurang sejalan dengan penelitian yang dilakukan di RSUP Sanglah Bali, yang menunjukkan reaksi kusta tipe 1 paling banyak ditemukan pada pasien dengan lama sakit 3-12 bulan (Sari and Darmada, 2018). Hal ini berhubungan dengan pemberian MDT, dimana reaksi kusta dapat muncul karena MDT memicu reaksi hipersensitivitas tipe IV atau tipe lambat (Pratamasari and Listiawan, 2015) Kadar MDA berkaitan dengan lama sakit karena pada pasien kusta mendapatkan terapi MDT yang berlangsung selama 6 bulan. Pada penelitian Lynoora *et al.* (2017) disebutkan bahwa kadar MDA pada pasien yang menerima MDT memiliki kadar MDA $549,18 \pm 303,59$ ng/mL dimana lebih tinggi daripada pasien yang telah selesai MDT atau RFT (*Release From Treatment*) yaitu $425,59 \pm 266,57$ ng/mL (Lynoora *et al.*, 2017). Dalam mekanisme stress oksidatif, MDT yang berinteraksi dengan bakteri *M.Leprae* dapat meningkatkan kadar ROS sehingga terjadi ketidakseimbangan antioksidan (Thilavech *et al.*, 2021).

Analisis kadar MDA

Tabel 2 menunjukkan kadar MDA pretest di kelompok kontrol adalah 2,83 pg/mL secara signifikan lebih tinggi daripada kadar MDA posttest sebesar 2,30 pg/mL (*p-value*=0,010).

Tabel 1. Hasil analisis perbandingan kadar MDA

Kelompok	Kadar MDA (pg/mL)		p	
	Pretest	Posttest	Shapiro Wilk	Uji beda berpasangan
Kontrol ^a	2,83 (0,44)	2,30 (0,40)	0,133	0,010*
Perlakuan ^b	3,36 (2,18-6,62)	2,32 (1,63-3,68)	0,003	0,003**

Keterangan: ^a = mean (SD), ^b = median (min – maks), * = paired t-test, ** = wilcoxon

Hasil Tabel 2 menunjukkan bahwa pemberian terapi standar dapat menurunkan kadar MDA pada pasien reaksi kusta tipe 1. Kadar MDA pretest di kelompok perlakuan adalah 3,36 pg/mL secara signifikan juga lebih tinggi daripada kadar MDA posttest sebesar 2,32 pg/mL (p -value=0,003). Hasil ini membuktikan bahwa pemberian terapi standar yang disertai pemberian terapi adjuvan ekstrak bunga *C. ternatea* dapat menurunkan kadar MDA pada pasien reaksi reversal. Kelompok kontrol dan perlakuan menunjukkan penurunan kadar MDA yang signifikan. Analisis perbandingan perbedaan kadar MDA pretest dan posttest antara kedua kelompok dilakukan untuk mengetahui pengobatan mana yang lebih efektif dalam menurunkan kadar MDA pada pasien reaksi reversal. Hasil analisis disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil analisis selisih kadar MDA pretest-posttest

Kelompok	Selisih Kadar MDA (pg/mL) (median, min – max)	p -value
Kontrol	0,33 (-0,05 – 1,55)	0,020*
Perlakuan	0,89 (0,55 – 4,44)	

Keterangan: *Uji Mann Whitney, signifikan jika p -value <0,05

Selisih kadar MDA pretest-posttest pada kelompok kontrol memiliki median sebesar 0,33pg/ml dengan kisaran -0,05 - 1,55pg/ml, sedangkan pada kelompok perlakuan sebesar 0,89 dengan kisaran 0,55 - 4,44pg/ml. berdasarkan hasil uji Mann Whitney didapatkan p -value sebesar 0,020 (<0,05), hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan selisih kadar MDA pretest-posttest antara kelompok kontrol dan perlakuan. Selisih kadar MDA sebelum dan sesudah uji coba lebih tinggi pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol. Hasil ini menunjukkan bahwa pengobatan standar dan adjuvant ekstrak *C. ternatea* lebih efektif dalam menurunkan kadar MDA pada pasien dengan respons kusta tipe 1 dibandingkan pengobatan standar saja.

Kadar MDA pada pasien kusta reaksi tipe 1 pada kelompok kontrol sebelum dilakukan pemberian terapi standar berupa pemberian prednisolon lebih tinggi (2,83 pg/mL), namun setelah diberi terapi selama 1 bulan turun menjadi 2,30 pg/mL (p =0,010). Hasil ini disebabkan karena prednisolon merupakan jenis glukokortikoid yang menjadi terapi standar untuk reaksi reversal dengan efek genomik yang mempengaruhi regulasi sitokin maupun melalui proses non-genomik tidak-spesifik (Yuniati dan Khrisna, 2019).

Efek genomik terjadi melalui pelibatan membran sel, perlekatan pada reseptor glukokortikoid dan pengikatan elemen respon glukokortikoid pada genom DNA yang untuk selanjutnya berefek pada produksi sitokin. Efek non-genomik prednisolon dimediasi oleh reseptor atau melalui aktivitas fisikokimia tidak spesifik yang dapat berefek langsung diantaranya mengurangi edema. Diantara sitokin yang terkena efek dari prednisolon yaitu *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), (Chopra and Mitra, 2019) IFN- γ , interleukin-12 (IL-12) dan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS). Prednisolon juga bekerja menghambat produksi radikal bebas oksigen (ROS) melalui penghambatan aktivasi neutrofil dan eosinofil (Nery et al., 2013). Penghambatan ROS sendiri juga dapat mengurangi proses inflamasi, sehingga risiko stres oksidatif juga berkurang dan peroksidasi lipid dapat dicegah yang ditandai dengan menurunnya kadar MDA.

Kadar MDA pada pasien kusta reaksi tipe 1 pada kelompok perlakuan sebelum pemberian terapi standar berupa pemberian prednisolon dan adjuvan ekstrak *Clitoria*

ternatea lebih tinggi (3,36 pg/mL) dibandingkan setelah pemberian selama 1 bulan (2,32 pg/mL, $p=0,000$). Hasil ini disebabkan karena ekstrak *Clitoria ternatea* mengandung flavonoid yang memiliki fungsi sebagai antioksidan (Marpaung, 2020). Penelitian Iamsaard et al. mengukur kadar antioksidan ekstrak *C. ternatea* dengan metode DPPH, menggunakan asam askorbat sebagai kontrol positif. Dibandingkan dengan IC_{50} asam askorbat [(5,34±0,09) g/ml], IC_{50} ekstrak *C. ternatea* adalah (84,15±1,50) g/ml ($y=0,0686x+45,017$, $R^2=0,98$). Uji FRAP dikalibrasi dengan asam askorbat standar ($y=0,007x+0,3769$, $R^2=0,9802$), daya pereduksi ekstrak *C. ternatea* adalah (0,33 ± 0,01) mmol/mg setara askorbat. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak bunga *Clitoria ternatea* memiliki kapasitas antioksidan (Iamsaard et al., 2014).

Kadar MDA yang lebih tinggi pada kedua kelompok terjadi karena kadar antioksidan enzimatik seperti superoksida dismutase (SOD), glutathione (GSH), dan katalase mengalami penurunan (Kusuma et al., 2018). Peristiwa tersebut menyebabkan ketidakseimbangan antara produksi ROS yang berlebihan dengan keterbatasan antioksidan untuk menangkalnya sehingga terjadi stres oksidatif (Raka et al., 2018). Komponen *Mycobacterium leprae* (*phenolic glycolipid-1* atau PGL-1) dapat meregulasi gen SOD dan menghambat aktivitas SOD sehingga menyebabkan down-regulasi ekspresi gen SOD di sel darah merah dan makrofag (Kusuma et al., 2018). Penelitian Swathi dan Tagore menunjukkan peningkatan kadar MDA dan penurunan SOD pada pasien kusta dibandingkan dengan individu sehat. Penurunan kadar SOD juga disebabkan karena bacterial load yang tinggi sehingga penggunaan biometal (seng, besi, kalsium, dan lain-lain) untuk kelangsungan hidup bakteri juga ikut tinggi dan sebagai akibatnya terjadi penurunan bioavailabilitas aktivitas metaloenzim seperti SOD (Swathi and Tagore, 2015).

Pada pasien reaksi kusta tipe 1 yang diberi terapi adjuvan ekstrak *Clitoria ternatea* mengalami penurunan kadar MDA serum yang lebih signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya diberi terapi standar prednisolon. Pemberian terapi standar dan adjuvant ekstrak *C.ternatea* dapat meningkatkan enzim-enzim antioksidan tersebut. Senyawa aktif *C. ternatea* yaitu flavonoid membantu menurunkan kadar MDA melalui mekanisme anti inflamasi maupun melalui efek antioksidan (Purba, 2020). Mekanisme tersebut muncul karena aksi flavonoid melepaskan atom hidrogen sebagai reduktor radikal bebas memberikan elektron pada ROS, sehingga dua elektron yang sebelumnya tidak berpasangan menjadi berpasangan sehingga terbentuk senyawa yang stabil dan terjadi penurunan ROS (Uddin et al., 2020).

Penelitian sebelumnya oleh Thilavech et al. (2021), ekstrak *C.ternatea* dapat menurunkan kadar MDA serum manusia obesitas secara signifikan pada penggunaan dosis 2 g. Penggunaan *C. ternatea* sebagai terapi adjuvan memang belum ditemukan, namun penelitian pemberian ekstrak *C. ternatea* dapat memperbaiki stress oksidatif dalam keadaan hipertensi dan disfungsi endotelium pada hewan coba (Maneesai et al., 2021). Nilai MDA serum pada kelompok kontrol tetap menurun dengan pemberian steroid sebagai terapi standar reaksi kusta tipe 1 karena adanya aktifitas anti inflamasi (Yasir et al., 2021), serta peningkatan kapasitas antioksidan total (Kusuma et al., 2018). *C. ternatea* dapat digunakan sebagai terapi adjuvant pada pasien kusta dengan reaksi tipe 1 karena meningkatkan kadar antioksidan dalam darah.

KESIMPULAN

Penelitian ini secara umum membuktikan bahwa pemberian ekstrak *C. ternatea* berpengaruh sebagai terapi adjuvant terhadap penurunan kadar MDA serum pada pasien

dengan reaksi reversal. Kandungan flavonoid yang terdapat pada ekstrak bunga *Clitoria ternatea* dapat menurunkan kadar MDA melalui mekanisme anti inflamasi maupun efek antioksidan. Saran untuk penelitian selanjutnya dapat dilakukan penelitian dengan menambah variasi dosis untuk mengetahui dosis optimal.

UCAPAN TERIMAKASIH

Tim peneliti mengucapkan banyak terimakasih kepada RS Donorejo Jepara yang memberikan support untuk penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Alinda MD, Geani S, Agusni RI, Kusumaputra BH, Reza NR, Prakoeswa CRS, Listiawan MY. 2020. Diagnosis and Management of Leprosy. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*, 32: 149-157. <https://doi.org/10.20473/bikk.V32.2.2020.149-157>.
- Amelia RA. 2020. *Pendampingan Masyarakat Mantan Penderita Kusta*. Jakarta: Sahabat Alter Indonesia
- Amiruddin MD. 2012. *Penyakit Kusta: Sebuah Pendekatan Klinis*. Surabaya: Brilian Internasional
- Ayala A, dan Arguekkes S. 2014. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1-32. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>.
- Bhandari J, Awais M, Robbins BA, Gupta V. 2022. *Leprosy*. Treasure Island: StatPearls Publishing.
- Chauhan M, Sharma PK, Sharma LK. 2021. Oxidative Stress in Borderline and Lepromatous Leprosy. *Indian Journal of Leprosy*, 93: 231–239.
- Chhabra, N, Bhattacharya SN, Singal A, Ahmed RS, Verma P. 2015. Profile of Oxidative Stress in Response to Treatment for Type 1 Leprosy Reaction. *Leprosy Review*, 86: 80–88. <https://doi.org/10.47276/lr.86.1.80>
- Chopra A, Mitra D. 2019. A Randomized Controlled Trial of Prednisolone vs TNF- α inhibitor Infliximab in the Management of Type 1 Lepra Reaction in Leprosy Patients. *Open Forum Infectious Disease*, 6: S491. <https://doi.org/doi:10.1093/ofid/ofz360.1220>.
- Deviana Riza. 2019. Rifampisin Ofloksasin Minosiklin (ROM) sebagai Terapi Alternatif Morbus Hansen. *Cermin Dunia Kedokteran*, 46(10): 24–27. <https://doi.org/10.55175/cdk.v46i10.417>.
- Dirgantini T, Lidia K, Trisno I, Buntoro IF. 2022. Hubungan Lama Menderita Morbus Hansen dengan Tingkat Depresi pada Pasien di Panti Rehabilitasi Kusta Naob Kabupaten Timor Tengah Utara 10. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 10(4): 405-410. Doi : 10.14710/jkm.v10i4.33120.
- Durga Mahalakshmi CN, Prathyusha D, Madhavi T, Swathi G, John Sushma N. 2015. Antioxidant Role of *Clitoria Ternatea* Extract Against Aluminum-induced Oxidative Stress in Hippocampus of Albino Rats. *International Journal of Scientific and Engineering Research*, 6: 156–60.
- Fatimah I and Setyawati AN. 2014. Gambaran Kadar Malondialdehid (MDA) Serum pada Lansia: Studi Kasus di Unit Rehabilitasi Sosial Pucang Gading Semarang. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 3(1):1-11.
- Geani Silvani, *et al.* 2022. Profile of Disability in Leprosy Patients: A Retrospective Study. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*, 34(2): 109–113. <https://doi.org/10.20473/bikk.v34.2.2022.109-113>.

- Iamsaard Sitthichai, *et al.* 2014. Antioxidant Activity and Protective Effect of Clitoria Ternatea Flower Extract on Testicular Damage Induced by Ketoconazole In Rats. *Journal of Zhejiang University Science B*, 15(6): 548–555. doi: 10.1631/jzus.B1300299
- Kemenkes RI. 2019. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 11 Tahun 2019 tentang Penanggulangan Kusta. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI
- Kusuma DR, *et al.* 2018. Comparison of Total Antioxidant Capacity (TAC) in the Multibacillary (MB) Type of Leprosy Patients Before and After 3 Months of MDT-MB WHO Therapy. *International Journal of Medical Reviews and Case Reports*, 2(4): 136-142. <https://doi.org/10.5455/ijmrcr.total-antioxidant-capacity-multibacillary-type-leprocy>.
- Lynoora ER, Agusni I, Hidayati AN. 2017. Kadar Malondialdehyde (MDA) pada Pasien Kusta dengan Reaksi dan Tanpa Reaksi. *Media Dermato-Venereologica Indonesiana*, 44: 33S-40S.
- Maneesai Pucharawipa, *et al.* 2021. Butterfly Pea Flower (Clitoria Ternatea Linn.) Extract Ameliorates Cardiovascular Dysfunction and Oxidative Stress in Nitric Oxide-Deficient Hypertensive Rats. *Antioxidants*, 10(4):1-16. <https://doi.org/10.3390/antiox10040523>.
- Marpaung AM. 2020. Tinjauan Manfaat Bunga Telang (Clitoria ternatea L.) Bagi Kesehatan Manusia. *Journal of Functional Food and Nutraceutical*, 1(2): 63–85. <https://doi.org/10.33555/jffn.v1i2.30>
- Nery JA da C, Machado AM, Bernardes Filho, F, Oliveira S de SC, Quintanilha, J, Sales, AM. 2013. Understanding the Type 1 Reactional State for Early Diagnosis and Treatment: a Way to Avoid Disability in Leprosy. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 88(5): 787–792. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132004>
- Pane RS, Lubis SR, Darmi M. 2018. Analysis of Malondialdehyde Level in Leprosy Patients. *International Journal of Innovative Research in Medical Science*, 03: 2228–2230. <https://doi.org/https://doi.org/10.23958/ijirms/vol03-i10/443>.
- Prasad CVB, Kodliwadmth MV, Kodliwadmth GB. 2008. Erythrocyte glutathione peroxidase, glutathione reductase activities and blood glutathione content in leprosy. *Journal of Infection*, 56(6), 469–473. doi:10.1016/j.jinf.2008.03.009.
- Pratamasari MA, Listiawan MY. 2015. Retrospective Study: Type 1 Leprosy Reaction. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*, 27(2): 137–143.
- Primasanti F, Suryaatmadja L, Djoko RS. 2016. Effect of Nigella Sativa on IL-10 in MB Leprosy that Received MDT-WHO Therapy. *Journal of Biomedicine and Translational Research*, 2(1): 5-9. <https://doi.org/10.14710/jbtr.v2i1.438>.
- Purba Endang C. 2020. Kembang Telang (Clitoria ternatea L.): Pemanfaatan dan Bioaktivitas, *Jurnal EduMatSains*, 4(2): 111-124. <https://doi.org/10.33541/edumatsains.v4i2.1377>.
- Raka I, Rastogi MK, Gahalaut P, Kaur J, and Mishra N. 2018. Enzymatic Oxidative Stress Indicators and Oxidative Stress Index in Patients of Leprosy. *Nepal Journal of Dermatology Venereology and Leprology*, 16(1): 35–40. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.3126/njdvl.v16i1.19402>.
- Rosdiana BI, *et al.* 2021. The Profile of Type 1 Leprosy Reaction at Leprosy Division of Dermatology and Venerology Outpatient Clinic of Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*, 33: 168-172. <https://doi.org/10.20473/bikk.v33.3.2021.168-172>.

- Sari LPVC, Darmada IGK. 2018. Prevalensi dan Karakteristik Penderita Reaksi Kusta Tipe 1 di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Sanglah Periode Januari - Desember 2014. *Jurnal Medika Udayana*, 7(11): 1–5.
- Swathi M, Tagore R. 2015. Study of Oxidative Stress in Different Forms of Leprosy. *Indian Journal of Dermatol*, 60: 321. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.156426>.
- Talpate KA, Bhosale U, Zambare M, Somani R. 2013. Antihyperglycemic and Antioxidant Activity of *Clitoria Ternatea* Linn. on Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *An International Quarterly Journal of Research in Ayurveda*, 34(4): 433-439. doi: 10.4103/0974-8520.127730.
- Thilavech Thavaree, *et al.* 2021. *Clitoria Ternatea* Flower Extract Attenuates Postprandial Lipemia and Increases Plasma Antioxidant Status Responses to a High-Fat Meal Challenge in Overweight and Obese Participants. *Biology*, 10(10): 1–16. <https://doi.org/10.3390/biology10100975>.
- Uddin Md Sahab, *et al.* 2020. Exploring the Promise of Flavonoids to Combat Neuropathic Pain: from Molecular Mechanisms to Therapeutic Implications. *Front in Neuroscience*, 14: 1-18. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00478>.
- WHO. 2021. *Weekly Epidemiological Record*, World Health Organization, 36: 421-444.
- Wisnu IM, Sjamsoe-Daili ES and Menaldi SL. 2019. Kusta, in SL Menaldi, K Bramono & W Indriatmi (eds), *Ilmu Penyakit Kulit Dan Kelamin*. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Yasir M, Goyal A, Bansal P, Sonthalia S. 2023. *Corticosteroid Adverse Effects*. Treasure Island: StatPearls Publishing.
- Yuniati R, Khrisna MB. 2019. Glucocorticoids in Leprosy Reversal reaction. *Serbian Journal of Dermatology and Venereology*, 11: 77–83. <https://doi.org/10.2478/sjdv-2019-0011>.