

**LAPORAN AKHIR
PENELITIAN DOSEN PEMULA**

**PERAN SUPLEMENTASI CYANOCOBALAMIN PADA
SISTEM KONDUKSI INTERSELULAR JANTUNG TIKUS
WISTAR**



Ketua Tim Peneliti	: dr. Mustika Anggiane Putri, M.Biomed(0326128703)
Anggota Tim Peneliti	: DR. dr. Patwa Amani, M.Kes (0320068702) dr. Donna Adriani, M.Biomed (0325108303) dr. Yudhisman Imran, Sp.S (0314018404)
Mahasiswa	: Isra Sabrina (030.15.090) Aurelia Putri Fayola (030.18.017)

**Fakultas Kedokteran
Universitas Trisakti
Juli 2021**

HALAMAN PENGESAHAN

LAPORAN KEMAJUAN PENELITIAN UNGGULAN FAKULTAS Tahun Akademik 2020/2021

I. JUDUL PENELITIAN : PERAN SUPLEMENTASI CYANOCOBALAMIN
PADA SISTEM KONDUKSI INTERSELULAR
JANTUNG TIKUS WISTAR

II ROAD MAP PENELITIAN :
SEMUA PENELITI (Terlampir)
4 Bidang Unggulan

☐ I. *Green Energi* ☐ II. *Green Society*
☐ III. *Green Urban Environment* ☒ V IV. *Green Healthy Life*

Rumpun Penelitian

☐ A. Mitigasi bencana Bangunan & Lingkungan ☐ B. *Green Design*
☐ C. *Green Engineering Technology* ☐ D. *Livable Space*
☐ E. Perilaku Kesehatan ☐ F. Diagnostik
☐ G. *Precision Medicine* ☒ V H. Obat, Suplemen & Produk Biologi

II. KETUA PENELITI

a. Nama Lengkap dan Gelar : dr. Mustika Anggiane Putri, M.Biomed
b. Pangkat/Golongan dan NIK : 3b / 3549/USAKTI
c. NIDN : 0326128703
d. Jurusan/Fakultas/Universitas : Fakultas Kedokteran /Universitas Trisakti
e. Email : Inge.mustika@trisakti.ac.id

III. ANGGOTA TIM PENELITI

1. Nama : DR. dr. Patwa Amani, M.Kes
NIK : 3609
NIDN : 0320068702
Email : Patwa.amani@trisakti.ac.id
2. Nama : dr. Yudhisman Imran, Sp.S
NIK : 3283
NIDN : 0314018404

Email :
yudhisman.imran@trisakti.ac.id

3. Nama : dr. Donna Adriani, M.Biomed
NIK : 3427
NIDN : 0325108303
Email : donna.adriani@trisakti.ac.id

ANGGOTA MAHASISWA

: 1. Nama : Isra Sabrina
NIM : 030.15.090
2. Nama : Aurelia Putri Fayola
NIM : 030.18.017

IV. WAKTU PENELITIAN

:
Bulan/Tahun Mulai : November 2020
Bulan/Tahun Selesai : Mei 2021

V. BIAYA PENELITIAN

:
a. Kontribusi Fakultas : Rp.
b. Kontribusi Lembaga Penelitian : Rp.
d. Kontribusi Badan-Badan Lain : Rp.
1. : Rp.
2. : Rp.

TOTAL BIAYA : Rp. **99.749.000**

PENGESAHAN

Jakarta,

DRPMF

(.....)
NIK: /USAKTI

Jakarta,

Ketua Peneliti



(dr. Mustika Anggiane Putri M.Biomed)
NIK : 3549/USAKTI

Jakarta,

Dekan

Fakultas

(.....)
NIK : /USAKTI

Jakarta,

Direktur Lembaga Penelitian

(Dr. Astri Rinanti, MT)
NIK : 2234 /USAKTI

Boleh tanda tangan digital

IDENTITAS PENELITIAN

Judul Penelitian	: PERAN SUPLEMENTASI <i>CYANOCOBALAMIN</i> PADA SISTEM KONDUKSI INTERSELULAR JANTUNG TIKUS WISTAR
Laboratorium yang digunakan	1. Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia 2. Lab Hewan Coba Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Badan Litbang Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI
Nama Mitra	1. Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia 2. Lab Hewan Coba Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Badan Litbang Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI
Alamat Mitra	1. Jalan Salemba Raya No.6, Jakarta. 10430. Indonesia 2. Jl. Percetakan Negara No.23, RT.23/RW.7, Johar Baru, Kec. Johar Baru, Kota Jakarta Pusat, Daerah Khusus Ibukota Jakarta 10560
Kontribusi Mitra	1. Penggunaan Fasilitas Lab untuk melakukan pemeriksaan ELISA Cx-43 dan Homosistein 2. Penggunaan Fasilitas untuk Pemeliharaan dan pemberian perlakuan pada Hewan Coba
Topik PKM Terkait	: -
Mata Kuliah Terkait	: BS3 (Sistem Kardiovaskular)
Target Tingkat Kesiapterapan Teknologi (TkT)	: TKT 1
Produk Inovasi	: tidak ada

LUARAN PENELITIAN

Jenis Luaran	Status	Judul	Tautan (URL)
1. Karya ilmiah di Jurnal nasional	publish	Peningkatan Antioksidan Endogen yang Dipicu Latihan Fisik	https://academicjournal.yarsi.ac.id/index.php/jky/article/view/760

2. Karya ilmiah di Jurnal Internasional	Presentasi di seminar internasional	School-Based Aerobic Exercise Model is Effective to Improve Health Fitness in Medical Students	InHence International 2021 Conference
3. Hak Cipta	Tercatat HKI / published	Protokol Anestesi Hewan Coba Jenis Tikus <i>Rattus norvegicus</i>	http://www.karyailmiah.trisakti.ac.id/uploads/kilmiah/dosen/sertifikat_HKI_protokol_anestesi_tikus.pdf
4. Desain Industri	-	-	-
5. Potensi paten/Paten sederhana	-	-	-
6. Buku	*)		

*) status *draft* atau *submitted* atau *reviewed* atau *accepted* atau *published*

PERAN SUPLEMENTASI CYANOCOBALAMIN PADA KADAR PROTEIN CONNEXIN 43 TIKUS WISTAR

Abstrak

Latar belakang

Cyanocobalamin (VB12) telah diselidiki karena kemampuannya untuk mempengaruhi ekspresi gen yang diperlukan untuk diferensiasi sel jantung dari sel induk embrionik tikus. Pada literatur *cyanocobalamin* terlibat dalam promosi sistem konduksi antar sel melalui kadar ekspresi suatu protein gap junction yang disebut connexin. Connexin-43 (Cx43) adalah protein gap-junction utama di miokardium atrium dan ventrikel jantung. Penelitian sebelumnya memperlihatkan Ketika VB12 (0,5 mM) ditambahkan ke media pada hari ke-3 kultur, kadar ekspresi Cx40 meningkat dibandingkan kontrol. Pada jantung, *gap-junction* berperan terhadap sistem konduksi potensial aksi dari sel-ke-sel. Pada beberapa penyakit jantung, ekspresi connexin berubah dan dikaitkan dengan peningkatan kecenderungan aritmia.

Tujuan penelitian

Menganalisis peran suplementasi vitamin B12 per oral dan intramuskular terhadap kadar Connexin 43 jaringan ventrikel jantung tikus wistar

Desain penelitian

Penelitian eksperimental dilakukan pada 39 tikus jantan galur Wistar berusia 12 minggu di Laboratorium Hewan Coba Litbangkes RI dan Laboratorium Terpadu FKUI. Hewan dibagi menjadi 3 kelompok masing-masing $n=13$, yaitu kelompok kontrol, kelompok B12 peroral dan Kelompok B12 injeksi intramuscular selama 6 minggu. Asesmen terhadap sistem konduksi jantung dilakukan dengan melakukan pemeriksaan ELISA connexin-43 pada ventrikel jantung tikus. **Hasil :** Setelah diberi perlakuan suplementasi vitamin B12 selama 6 minggu, rata-rata kadar vitamin B12 pada kelompok kontrol adalah 317,7 pg/dl, kelompok B12 oral adalah 336,1 pg/dl dan kelompok B12 I.M adalah 352,3 pg/dl. Rerata kadar Connexin 43 (Cx-43) pada kelompok kontrol 8,34 ng/ml, kelompok B12 oral 9,33 ng/ml dan kelompok I.M B12 9,31 ng/ml. Uji T-dependent menemukan bahwa ada perbedaan yang signifikan dalam kadar Vit B12 plasma antara sebelum dan sesudah pemberian Vit B12 oral (p-value 0,000). Hasil uji Will Thomson/Coxon menunjukkan adanya perbedaan bermakna kadar Vit B12 plasma antara sebelum dan sesudah pemberian Vit B12 I.M (p-value 0,001). Hasil uji T-dependent menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar Cx-43 antara kelompok B12 I.M dan kelompok kontrol (p-value 0,004), sedangkan tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar Cx-43 antara kelompok kontrol dan kelompok B12 oral (p=0,127). **Kesimpulan :** Penelitian ini menunjukkan bahwa suplementasi vitamin B12 selama 6 minggu meningkatkan kadar Cx43 ventrikel jantung tikus.

Keywords : Cyanocobalamin, vitamin B12, jantung, connexin-43, Konduksi Jantung

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirobbil'alamiin, segenap puji syukur kami haturkan kepada Allah SWT Yang Maha Pemurah yang mempermudah segala proses penelitian dan penyusunan laporan akhir PDP-PUF 2021 FK USAKTI ini. Penelitian kami yang berjudul Peran Suplementasi *Cyanocobalamin* Pada Sistem Konduksi Interselular Jantung Tikus Wistar ini mencermati Mencermati fungsi molekuler *Cyanocobalamin* terhadap organ jantung , khususnya sistem konduksi jantung yang belum banyak dipelajari, peneliti tertarik melakukan upaya penelitian yang pada akhirnya ditujukan pada pencegahan primer penyakit kardiovaskular.

Terima kasih kepada segenap pihak yang telah membantu dan memfasilitasi penelitian kami dan membantu penyusunan artikel jurnal, HKI dan laporan ini. Saran perbaikan dapat disampaikan kepada saya dr. Mustika Anggiane Putri, M.Biomed selaku ketua peneliti sehingga Bersama kita dapat memberikan yang terbaik bagi penelitian dunia kedokteran dan bagi Kesehatan masyarakat.

Jakarta, 26 Juli 2021



DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	2
BAB 1. PENDAHULUAN	11
1.1 Latar Belakang	11
1.2 Perumusan Masalah	12
1.3 Tujuan Penelitian	12
1.5 Manfaat Penelitian	13
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	13
2.1. Vitamin B12	13
2.2. Hubungan antara suplementasi <i>Cyanocobalamin</i> dan Kesehatan Jantung.....	14
2.3. Hubungan antara suplementasi <i>Cyanocobalamin</i> dan Sistem Konduksi Jantung.....	15
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	16
3.1. Roadmap Ketua Peneliti	16
Peningkatan Antioksidan Endogen yang Dipicu Latihan Fisik.....	16
3.1. Desain penelitian.....	17
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	17
3.3. Sampel Penelitian.....	17
3.4 Besar sampel :.....	18
3.5 Kriteria inklusi.....	19
3.6 Kriteria Eksklusi	19
3.7 Ethical Clearance	19
3.8 Teknik Pemeriksaan	19
3.9 Metode Analisis	20
3.10 Indikator Capaian Penelitian	21
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	22
4.2 Hasil analisis vitamin B12 Plasma	22
BAB 5. KESIMPULAN SEMENTARA	28
BAB 6. RENCANA TINDAK LANJUT	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR PUSTAKA.....	29
Lampiran Personalia Tenaga Pelaksana Beserta Kualifikasi nya.....	32
Lampiran Road Map Penelitian FK USAKTI	34
Lampiran Logbook :	Error! Bookmark not defined.
Lampiran Surat Kesediaan Mitra.....	33
Lampiran <i>RoadMap</i> Anggota Peneliti.....	35
Lampiran Etik Penelitian	Error! Bookmark not defined.
Lampiran HKI Poster.....	40
Lampiran Draft/Manuskrip Artikel Ilmiah	Error! Bookmark not defined.
Lampiran Foto Kegiatan.....	Error! Bookmark not defined.

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular masih menjadi ancaman dunia dan merupakan penyakit yang berperan utama sebagai penyebab kematian nomor satu di seluruh dunia. Data WHO tahun 2015 menunjukkan bahwa 70% kematian di dunia disebabkan oleh Penyakit Tidak Menular (39,5 juta dari 56,4 juta kematian). Dari seluruh kematian akibat Penyakit Tidak Menular (PTM) tersebut, 45% nya disebabkan oleh Penyakit jantung dan pembuluh darah, yaitu 17.7 juta dari 39,5 juta kematian. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan angka kejadian penyakit jantung dan pembuluh darah semakin meningkat dari tahun ke tahun. Setidaknya, 15 dari 1000 orang, atau sekitar 2.784.064 individu di Indonesia menderita penyakit jantung.

Permasalahan menjadi lebih kompleks karena Penyakit Kardiovaskular paling sering menyerang kelompok usia produktif, sehingga mortalitas dan morbiditasnya menyebabkan beban ekonomi dan sosial terhadap masyarakat.

Bersamaan dengan terapi statin, yang dipertahankan menjadi metode pencegahan penyakit kardiovaskular yang efektif, ada alternatif metode seperti terapi substitusi vitamin B dengan asam folat (FA), dan vitamin B12 (*Cyanocobalamin*) dan B6. Vitamin B dapat menghambat aterogenesis dengan menurunkan kadar homosistein plasma (Hcy) —sebuah faktor etiologi yang dicurigai untuk aterosklerosis - dan oleh mekanisme lain, terutama melalui sifat antioksidannya¹.

Cyanocobalamin telah diselidiki karena kemampuannya untuk mempengaruhi ekspresi gen yang diperlukan untuk diferensiasi sel jantung dari sel induk embrionik tikus. Ketika VB12 (0,5 mM) ditambahkan ke media pada hari ke-3 kultur, kadar ekspresi Cx40 meningkat dibandingkan kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa *Cyanocobalamin* terlibat dalam promosi sistem konduksi antar sel ².

Connexin40 (Cx40) dan connexin-43 (Cx43) seperti pada banyak literatur adalah protein gap-junction utama di miokardium atrium dan ventrikel jantung ³. Pada jantung, *gap-junction* berperan terhadap sistem konduksi potensial aksi dari sel-ke-sel. Pada beberapa penyakit jantung, ekspresi connexins berubah dan dikaitkan dengan peningkatan kecenderungan aritmia ⁴.

1.2 Perumusan Masalah

1. Apakah suplementasi *Cyanocobalamin* dapat menurunkan kadar homosistein plasma tikus?
2. Apakah suplementasi *Cyanocobalamin* dapat meningkatkan kadar connexin-43 pada ventrikel jantung tikus?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan Umum

Untuk mengetahui peran fisiologis suplementasi *Cyanocobalamin* terhadap fisiologi organ jantung

Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui pengaruh suplementasi *Cyanocobalamin* terhadap kadar homosistein plasma tikus?
2. Untuk mengetahui pengaruh suplementasi *Cyanocobalamin* terhadap kadar connexin-40 pada atrium jantung tikus?
3. Untuk mengetahui pengaruh suplementasi *Cyanocobalamin* terhadap kadar connexin-43 pada ventrikel jantung tikus?

1.4 Batasan Penelitian

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian tahap lanjutan pada manusia yang ditujukan ditujukan pada pencegahan primer penyakit kardiovaskular.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Vitamin B12

Vitamin B12 atau cobalamin (cbl) merupakan vitamin larut air yang esensial bagi tubuh. Cbl merupakan vitamin dengan struktur kimia paling besar dan kompleks diantara 13 jenis vitamin yang saat ini telah diketahui. Vitamin B12 tidak dapat diproduksi oleh tubuh sehingga sumber B12 satu-satunya bagi tubuh berasal dari intake makanan.

Cyanocobalamin adalah bentuk sintetik vitamin B12, digunakan untuk menangani kasus defisiensi vitamin B12. Mikronutrien ini banyak terdapat pada sumber makanan asal hewani dan produk-produknya, seperti daging, ikan, telur, susu, dan keju. Meskipun demikian vitamin ini tidak didapatkan dari produk pangan nabati dan sereal, oleh karena itu tingkat keragaman pangan harian menentukan status vitamin B12 tubuh. Pada manusia turunan vitamin B12 yang aktif secara metabolik adalah methylcobalamin (MeCbl) dan adenosylcobalamin (AdoCbl).⁵⁻¹⁰

MeCbl merupakan kofaktor enzim Methionine Synthase (MS) yang ada di sitoplasma, fungsinya berperan sebagai katalisator proses transfer gugus metil dari methyltetrahydrofolate (MeTHF) ke homocysteine (hcy) sehingga menghasilkan methionine dan tetrahydrofolate (THF). Methionine merupakan asam amino penting dalam pembentukan S-adenosylmethionine (SAM) yang merupakan sumber donor metil *universal* yang penting digunakan dalam reaksi biologis tubuh termasuk reaksi metilasi DNA, RNA, protein, fosfolipid, neurotransmitter, dll.⁵⁻¹¹ Gangguan fungsi enzim ini akan meningkatkan homosistein plasma yang bersifat radikal bebas dan merupakan agen inflamasi. Studi terakhir

menunjukkan bahwa peningkatan homocysteine merupakan faktor risiko independen terjadinya penyakit kardiovaskular melalui jalur atherosclerosis.¹²⁻¹⁴ Kondisi lain yang terjadi pada gangguan enzim ini adalah menurunnya produksi THF yang merupakan prekursor nukleotida, akibatnya terjadi gangguan sintesis DNA sehingga proses sintesis dan regenerasi sel terganggu.

AdoCbl merupakan kofaktor enzim Metilmalonil-koA Mutase (MMM) yang ada di mitokondria, fungsinya mengkatalisis konversi methylmalonyl-CoA menjadi succinyl-CoA yang akan masuk dalam siklus tricarboxylic acid (TCA). Methylmalonyl-CoA berasal dari propionyl-CoA yang merupakan hasil katabolisme asam amino rantai cabang (valine, leucine, isoleusin, methionine), asam lemak rantai ganjil dan kolesterol, thymine serta uracil. Secara umum kelainan pada enzim ini akan mengakibatkan gangguan metabolisme energi terutama proses glukoneogenesis.¹¹ Gangguan fungsi enzim ini juga diketahui akan meningkatkan kadar metilmalonil acid plasma yang menurut beberapa penelitian baik *in vivo* maupun *in vitro* bersifat proinflamasi dan menimbulkan stress oksidatif yang berakibat kerusakan struktur sel dan DNA.¹⁵⁻¹⁶

Hingga saat ini belum diketahui dengan pasti bagaimana peran vitamin B12 sebagai kofaktor enzim metinonin sintase dan metil malonil-koA mutase dalam mempertahankan fungsi normal organ, dalam hal ini organ ginjal, jantung dan hati. Penggunaan hewan model induksi defisiensi vitamin B12 dirasa tepat untuk penelitian ini karena diharapkan defisiensi vitamin B12 merupakan satu-satunya faktor yang berperan dalam perubahan kondisi objek penelitian.

Hasil penelitian ini diharapkan mampu menjelaskan fungsi vitamin B12 terkait organ, jantung. Dengan meningkatnya pemahaman mengenai hal ini diharapkan perhatian terhadap pencegahan penyakit kardiovaskular terarah pada kebijakan strategis yang murah, mudah dan efektif dalam mencegah kejadian atau resiko penyakit kardiovaskular melalui program suplementasi nasional, pada populasi usia produktif dan populasi risiko tinggi yakni lansia, anak-anak, dan ibu hamil .

2.2. Hubungan antara suplementasi Cyanocobalamin dan Kesehatan Jantung

Penyakit kardiovaskular adalah penyebab utama kematian di dunia Barat. Upaya penelitian harus diarahkan pada pencegahan primer penyakit kardiovaskular. Selain terapi statin, yang dipertahankan sebagai metode pencegahan penyakit kardiovaskular yang efektif, ada metode alternatif seperti terapi substitusi vitamin B dengan asam folat (FA), dan vitamin B12 dan B6. Vitamin B dapat menghambat aterogenesis dengan menurunkan kadar plasma homosistein (Hcy) —sebuah faktor etiologi yang dicurigai untuk aterosklerosis¹⁷ dan dengan mekanisme lain, terutama melalui sifat antioksidannya. Beberapa studi yang dilakukan dengan tujuan pencegahan primer penyakit kardiovaskular telah menunjukkan bahwa substitusi vitamin B mungkin efektif dalam pencegahan primer penyakit kardiovaskular dan juga dapat menjadi pilihan dalam pencegahan sekunder penyakit jika terapi statin disertai dengan efek samping yang serius. Penyelidikan lebih lanjut diperlukan untuk menentukan validitas terapi substitusi vitamin B sebelum diperkenalkan dalam protokol pencegahan penyakit kardiovaskular.¹

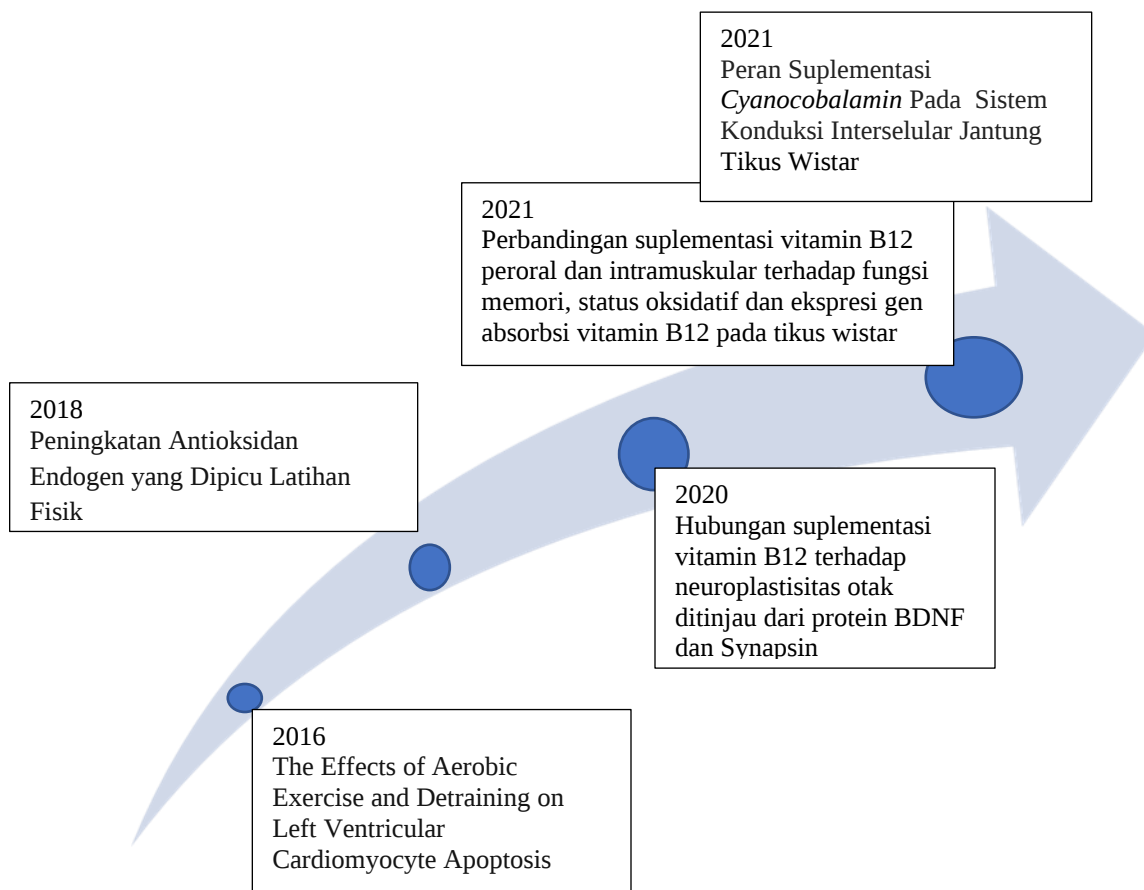
2.3. Hubungan antara suplementasi *Cyanocobalamin* dan Sistem Konduksi Jantung

Cyanocobalamin telah diselidiki karena kemampuannya untuk mempengaruhi ekspresi gen yang diperlukan untuk diferensiasi sel jantung dari sel induk embrionik tikus. Ketika VB12 (0,5 mM) ditambahkan ke media pada hari ke-3 kultur, kadar ekspresi Cx40 meningkat dibandingkan kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa *Cyanocobalamin* terlibat dalam promosi sistem konduksi antar sel², sedangkan connexin40 (Cx40) dan connexin-43 (Cx43) seperti pada banyak literatur adalah protein gap-junction utama di miokardium atrium dan ventrikel jantung. Di jantung, *gap-junction* berperan terhadap sistem konduksi potensial aksi dari sel-ke-sel. Pada beberapa penyakit jantung, ekspresi connexins berubah dan dikaitkan dengan peningkatan kecenderungan aritmia⁴.

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Roadmap Ketua Peneliti

Penelitian ini melanjutkan *Road Map* Penelitian Pribadi mengenai fisiologi dan patologi jantung tikus dengan berbagai perlakuan yang berbeda dan topik efek vitamin B12.



3.1. Desain penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan hewan coba tikus.

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Hewan Coba Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Badan Litbang Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI dan Laboratorium Terpadu FKUI pada bulan November 2020 sampai April 2021.

3.3. Sampel Penelitian

Tikus Wistar jantan berusia 12 minggu. Sebelum dilakukan perlakuan, tikus terlebih dahulu adaptasi selama 1 minggu. Sebelum dan selama perlakuan, kesehatan tikus dijaga agar tidak sakit. Makanan standar dan minuman secara *ad libitum* dengan porsi sesuai usia dan jumlah tikus di dalam kandang. Kandang dijaga kebersihannya, diatur 12 jam terang dan 12 jam gelap. Suhu lingkungan dijaga pada 23 ± 1 °C. Diperhatikan juga hal lain sesuai dengan kode etik komisi penanganan dan penggunaan hewan coba. Berat tikus diukur setiap minggu hingga waktu dekapitasi. Subjek dibagi menjadi 3 kelompok:

1. Kelompok kontrol tidak mendapatkan perlakuan
2. Kelompok P1 mendapat perlakuan pemberian vitamin B12 peroral 10µg/hari selama 6 minggu

3. Kelompok P2 mendapat perlakuan pemberian vitamin B12 intramuskular 10µg sebanyak 3x seminggu selama 6 minggu

3.4 Besar sampel :

Jumlah hewan coba untuk penelitian ini ditetapkan dengan rumus *Mead's Equation Formula* sebagai berikut.

$$E = N - B - T$$

E = derajat kebebasan dengan rentang antara 10-20

N = jumlah sampel dalam semua kelompok penelitian (dikurangi 1)

B = *blocking component* (dianggap = 0)

T = jumlah kelompok perlakuan (dikurangi 1)

Pada penelitian ini subjek akan dibagi menjadi 3 kelompok yakni kelompok kontrol (K) dan dua kelompok perlakuan (P). Oleh karena itu jumlah sampel dapat dihitung sebagai berikut.

$$10 \leq E \leq 20$$

$$10 \leq N - T - B \leq 20$$

$$10 \leq N - 1 - 0 \leq 20$$

$$11 \leq N \leq 21$$

Penentuan jumlah hewan coba menggunakan rumus Federer, apabila t merupakan jumlah kelompok perlakuan sama dengan 15, sedangkan n merupakan jumlah tikus tiap kelompok, maka n dapat dihitung dengan rumus:

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

$$(3-1)(n-1) \geq 15$$

$$2n-2 \geq 15$$

$$2n \geq 17$$

$$n \geq 8,5$$

Berdasarkan perhitungan menggunakan rumus di atas maka jumlah sampel pada penelitian ini berjumlah 8,5 sampel untuk setiap kelompok. Pada penelitian ini ditambahkan drop out 10%, sehingga total sampel yang digunakan adalah 39 ekor tikus.

3.5 Kriteria inklusi

Tikus yang menjadi sampel dalam penelitian ini :

1. Tikus Wistar,
2. berjenis kelamin jantan,
3. berusia 12 minggu,
4. sehat
5. dapat mengikuti program perlakuan.

3.6 Kriteria Eksklusi

Tikus yang tidak dapat mengikuti penelitian ini :

1. Sakit
2. mati

3.7 Ethical Clearance

Sudah mendapatkan Persetujuan Etik dari komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti dengan nomor : 003/KER/FK/I/2021.

3.8 Teknik Pemeriksaan

3.8.1 Pemeriksaan ELISA (connexin-43)

Pengukuran kadar connexin-40 dan connexin-43 menggunakan kit ELISA dari My Bio Source. Antibodi monoklonal yang spesifik terhadap connexin-43 dilapisi di mikroplat. Reaksi inhibisi kompetitif terjadi antara connexin-43 berlabel biotin (standar) dan connexin-43 yang tidak berlabel (sampel) dengan antibodi spesifik terhadap dan

connexin-43 yang dilapisi pada mikroplat. Setelah periode inkubasi, konjugat yang tidak berikatan dibuang. Kemudian avidin yang berkonjugasi dengan HRP ditambahkan pada masing – masing well dan diinkubasikan. Jumlah konjugat HRP yang berikatan berbanding terbalik dengan konsentrasi connexin-43 pada sampel. Setelah penambahan substrat, intensitas warna dibaca dengan ELISA Reader sebagai OD yang berbanding terbalik dengan konsentrasi

3.8.2 Pemeriksaan Homosistein Plasma

Homosistein adalah asam amino yang mengandung sulfur, yang tidak menyatu dalam protein tetapi merupakan bentuk intermediat metabolisme protein pada konversi dari asam amino metionin ke sistein atau pada remetilasi pada bentuk metionin. Kadar plasma normal adalah 5-15 $\mu\text{mol/L}$ Cara Ukur : metode ELISA kit, Alat Ukur : spektrofotometer, Hasil Ukur : $\mu\text{mol/L}$ Skala : rasio

3.9 Metode Analisis

Pengolahan data akan dilakukan dengan menggunakan program komputer SPSS 20. Analisis statistik dimulai dengan uji normalitas dan uji homogenitas. Untuk membandingkan 2 kelompok sampel dilakukan uji T-berpasangan. Analisis dilakukan dengan tingkat kemaknaan 95% ($\alpha=0,05$), perbedaan dianggap bermakna apabila nilai $P<0,05$, dan dianggap sangat bermakna apabila $p<0,001$.

3.10 Indikator Capaian Penelitian

ASPEK		CHECKLIST
SKALA UNGGULAN	Skala Internasional	
	Skala Nasional	v
	Skala Lokal	
TOPIK/TEMA RISET	Top Down	v
	Semi Top Down	
	Bottom Up	
SKEMA PENDANAAN	Block Grant	v
	Kompetitif	
PELAKSANA RISET	Pusat Penelitian	
	Individu	
	Riset Group	v
SUMBER DANA	Dana Desentralisasi	
	DP2M (30%)	
	Mandiri PT	v
	Kerjasama Luar negeri	
	Sumber Lain-lain	
KEY PERFORMANCE INDICATOR	Jurnal	v
	HKI	v
	Teknologi Tepat Guna	
	S3	
	Seminar	
	Publikasi Internasional	
	Buku Ajar	
	Lain_lain	
MANAGEMENT PENGELOLAAN	LEMLIT	v
	Fakultas	
	Pusat Penelitian/Studi/Pengkajian	
BUKU PANDUAN	Buku Panduan Penelitian Usakti	V

	Buku Panduan Skim DP2M	
ALOKASI DANA DESENTRALISASI	0-50%	
	50-75%	V
	75-100%	

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

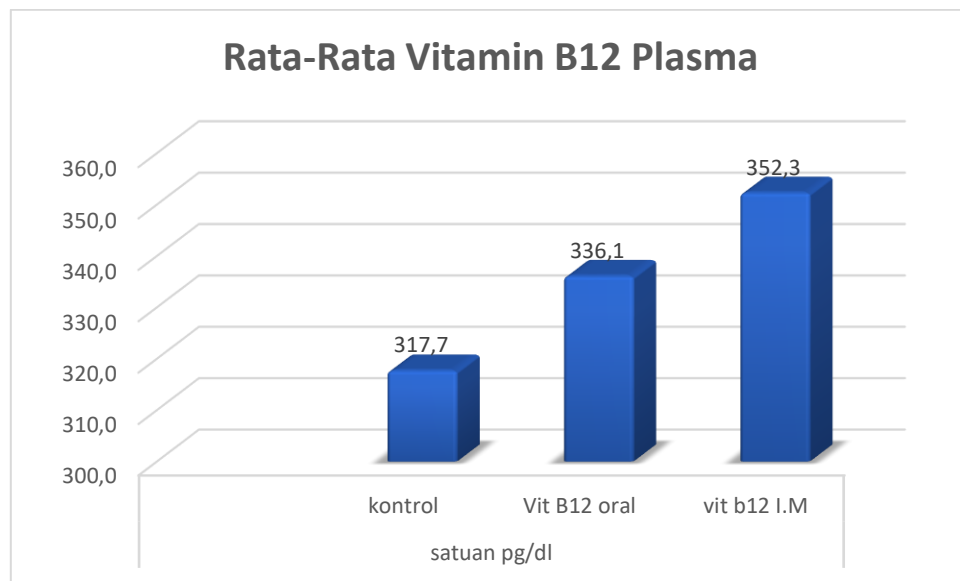
Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang bertujuan untuk menganalisis pengaruh suplementasi vitamin B12 terhadap fungsi konduksi jantung tikus Wistar ditinjau dari kadar protein Connexin-43 dan kadar Homosistein Plasma.

Perlakuan pada hewan coba dilakukan selama 6 minggu yang bertempat di laboratorium hewan coba Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan/LITBANGKES Kementerian Kesehatan RI bekerjasama dengan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/FKUI dan di Laboratorium Terpadu FKUI.

Pada penelitian ini hewan coba dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok kontrol tidak mendapatkan perlakuan, kelompok perlakuan pertama (Kelompok P1) mendapat perlakuan pemberian vitamin B12 peroral 10µg/hari selama 6 minggu dan kelompok perlakuan kedua (Kelompok P2) mendapat perlakuan pemberian vitamin B12 intramuskular 10µg sebanyak 3x seminggu selama 6 minggu.

4.2 Hasil analisis vitamin B12 Plasma

Pada penelitian ini, pengukuran kadar Vit B12 dilakukan untuk mengkonfirmasi kadar vitamin B12 setelah perlakuan. Pengukuran kadar vitamin B12 dengan metode ELISA menggunakan reagen kit MyBiosource.



Grafik 1. Rata rata kadar vitamin B12 Plasma tikus control, perlakuan suplementasi oral dan perlakuan suplementasi i.m

1. Kadar Vitamin B12 Sebelum (pre) dan Sesudah (post) Pemberian Vitamin B12 Oral

Setelah dilakukan uji normalitas dengan skewness dan standar error nya didapatkan hasil angka kurang dari atau sama dengan 2, maka distribusinya normal. Sehingga dapat dilakukan analisis statistic menggunakan uji T-dependen, didapatkan dengan uji T-dependent didapatkan bahwa pemberian vitamin B12 secara oral dapat meningkatkan kadar vit B12 di dalam plasma sebesar 45 pg/ml, yaitu dari 291 pg/ml (sebelum pemberian Vit B12 oral) menjadi berubah naik 336 pg/ml (sesudah pemberian Vit B12 oral).

Hasil uji T-dependent diperoleh p-value 0,000 artinya secara statistic ada perbedaan yang signifikan kadar Vit B12 dalam plasma antara sebelum dan sesudah pemberian Vit B12 oral.

2. Kadar Vitamin B12 Sebelum (pre) dan Sesudah (post) Pemberian Vitamin B12 Intramuskular (I.M)

Setelah dilakukan uji normalitas dengan skewness dan standar error nya didapatkan hasil distribusi tidak normal. Sehingga dapat dilakukan analisis statistic menggunakan

uji will Thomson/coxon, didapatkan bahwa pemberian vitamin B12 secara I.M dapat meningkatkan kadar vit B12 di dalam plasma sebesar 54,6 pg/ml, yaitu dari 297,7 pg/ml (sebelum pemberian Vit B12 I.M) menjadi berubah naik 352,3 gr (sesudah pemberian Vit B12 I.M).

Hasil will Thomson/coxon diperoleh p-value 0,001 artinya secara statistic ada perbedaan yang signifikan kadar Vit B12 dalam plasma antara sebelum dan sesudah pemberian Vit B12 I.M.

3. Kadar Homosistein Plasma Sebelum (pre) dan Sesudah (post) Pemberian Vitamin B12

Descriptives

hasil homosistein plasma

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol	13	1.9469	1.18183	.32778	1.2328	2.6611	.71	4.40
oral	13	.8962	.42463	.11777	.6396	1.1528	.25	1.66
im	13	.6438	.18301	.05076	.5333	.7544	.33	.99
Total	39	1.1623	.91399	.14636	.8660	1.4586	.25	4.40

Dari print out ini diperoleh rata-rata homosistein plasma dan standar deviasi masing-masing kelompok.

1. Rata rata kadar homosisten plasma pada kelompok control 1.9469 dengan standar deviasi 1,18183
2. Rata rata kadar homosisten plasma pada kelompok oral 0,8962 dengan standar deviasi 0,42463
3. Rata rata kadar homosisten plasma pada kelompok im 0,6438 dengan standar deviasi 0,18301

ANOVA

hasil homosistein plasma

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	12.418	2	6.209	11.566	.000
Within Groups	19.326	36	.537		
Total	31.745	38			

Pada hasil di atas nilai p uji ANOVA dapat diketahui pada kolom “Sig”, terlihat $p=0,000$ (kalau desimalnya 0, maka penulisannya menjadi $p=0,0005$, berarti pada alpha 5%, dapat disimpulkan ada perbedaan antara kadar homosisten plasma diantara ketiga kelompok pemberian vitamin B12

Multiple Comparisons

Dependent Variable: hasil homosistein plasma

Bonferroni

(I) kelompok berdasarkan pemberian b12	(J) kelompok berdasarkan pemberian b12	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol	oral	1.05077*	.28739	.002	.3291	1.7724
	im	1.30308*	.28739	.000	.5814	2.0247
oral	kontrol	-1.05077*	.28739	.002	-1.7724	-.3291
	im	.25231	.28739	1.000	-.4693	.9739
im	kontrol	-1.30308*	.28739	.000	-2.0247	-.5814
	oral	-.25231	.28739	1.000	-.9739	.4693

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Dari tabel diatas, ternyata kelompok signifikan adalah kelompok kontrol dengan oral, kontrol dengan im

4. Kadar Homosistein Jaringan Sebelum (pre) dan Sesudah (post) Pemberian Vitamin B12

Descriptives

hasil homosisten jaringan

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol	13	1407.6615	304.85540	84.55167	1223.4393	1591.8838	1018.20	2087.15
oral	13	901.0962	266.71467	73.97334	739.9221	1062.2702	436.25	1255.85
im	13	648.9900	183.30658	50.84010	538.2189	759.7611	312.32	959.45
Total	39	985.9159	405.67276	64.95963	854.4120	1117.4198	312.32	2087.15

Dari print out ini diperoleh rata-rata homosistein jaringan dan standar deviasi masing-masing kelompok.

1. Rata rata kadar homosisten jaringan pada kelompok control 1407,6615 dengan standar deviasi 304,85540
2. Rata rata kadar homosisten jaringan pada kelompok oral 901,0962 dengan standar deviasi 266,71467
3. Rata rata kadar homosisten jaringan pada kelompok im 648, 9900 dengan standar deviasi 183,30658

ANOVA

hasil homosisten jaringan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3881576.855	2	1940788.427	29.454	.000
Within Groups	2372097.932	36	65891.609		
Total	6253674.787	38			

Pada hasil di atas nilai p uji ANOVA dapat diketahui pada kolom “Sig”, terlihat $p=0,000$ (kalau desimalnya 0, maka penulisannya menjadi $p=0,0005$, berarti pada alpha 5%, dapat disimpulkan ada perbedaan antara kadar homosisten jaringan diantara ketiga kelompok pemberian vitamin B12

Multiple Comparisons

Dependent Variable: hasil homosisten jaringan

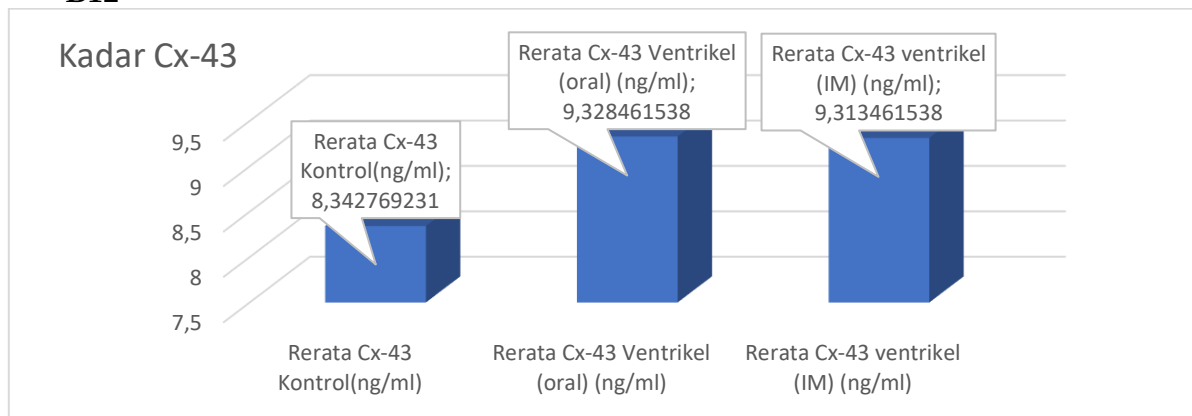
Bonferroni

(I) kelompok berdasarkan pemberian b12	(J) kelompok berdasarkan pemberian b12	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol	oral	506.56538*	100.68352	.000	253.7450	759.3858
	im	758.67154*	100.68352	.000	505.8512	1011.4919
oral	kontrol	-506.56538*	100.68352	.000	-759.3858	-253.7450
	im	252.10615	100.68352	.051	-.7142	504.9265
im	kontrol	-758.67154*	100.68352	.000	-1011.4919	-505.8512
	oral	-252.10615	100.68352	.051	-504.9265	.7142

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Dari tabel diatas, ternyata kelompok yang signifikan adalah kelompok kontrol dengan oral, kontrol dengan im dan oral dengan im

5. Kadar Connexin-43 Jaringan Sebelum (pre) dan Sesudah (post) Pemberian Vitamin B12



Dari gambar diagram batang diatas tampak terjadi peningkatan kadar connexin-43 pada ventrikel kiri jantung tikus setelah pemberian suplementasi Vitamin B12 baik secara oral maupun intramuskular dibandingkan kontrol. Hal ini menunjukkan adanya hasil yang positif terhadap pemberian suplementasi vitamin 12 yang diharapkan dengan peningkatan connexin -43 yang berperan dalam system konduksi jantung.

BAB 5. KESIMPULAN

1. Kadar Vitamin B12 plasma pada kontrol lebih rendah dibandingkan kadar vitamin B12 plasma pada kelompok perlakuan suplementasi oral maupun suplementasi intramuscular. Ada perbedaan yang signifikan kadar Vit B12 dalam plasma antara sebelum dan sesudah pemberian Vit B12 baik oral maupun I.M.
2. Kadar Homosistein plasma pada kontrol lebih rendah dibandingkan kadar Homosistein plasma pada kelompok perlakuan suplementasi oral maupun suplementasi intramuscular. Ada perbedaan yang signifikan kadar Homosistein plasma antara sebelum dan sesudah pemberian Vit B12 baik oral maupun I.M.

DAFTAR PUSTAKA

1. Debrececi D and Debrececi L. The Role of Homocysteine-Lowering B-Vitamins in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. 2014. *Cardiovascular Therapeutics* .2014;32,130–138.
2. Saito M, Sasaki T, Matsuoka H. Vitamin B₁₂ Promotes Cx40 and HCN4 Gene Expression at an Early Stage of Cardiomyocyte Differentiation. *Exp Anim*. 2009;58(1):57—60.
3. Schulz et al. Connexin 43 is an emerging therapeutic target in ischemia/reperfusion injury, cardioprotection and neuroprotection. *Pharmacol Ther*. 2015;153: 90–106.
4. Chaldoupi, S et al. The role of connexin40 in atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*.2009; 84:15–23.
5. Powar, C.B., and Chatwal GR. *Biochemistry*. Mumbai: Himalaya Publishing House; 2016. 342-366 p.
6. Ford TC, Downey LA, Simpson T, McPhee G, Oliver C, Stough C. The effect of a high-dose vitamin b multivitamin supplement on the relationship between brain metabolism and blood biomarkers of oxidative stress: A randomized control trial. *Nutrients*. 2018;10(12):1–13.
7. Ford AH, Almeida OP. Effect of Vitamin B Supplementation on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging* [Internet]. 2019;(0123456789):1–16. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40266-019-00649-w>
<http://link.springer.com/article/10.1007/s40266-019-00649-w>
8. Rathod RS, Khaire AA, Kale AA, Joshi SR. Effect of vitamin B12 and omega-3

- fatty acid supplementation on brain neurotrophins and cognition in rats: A multigeneration study. *Biochimie* [Internet]. 2016;128–129:201–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2016.08.009>
9. Green R. Review Article Vitamin B 12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017;129(19):2603–12.
 10. Kräutler B. Vitamin B12: chemistry and biochemistry. *Biochem Soc Trans*. 2005;33:806–10.
 11. Combs GF. Vitamin B12. In: *The Vitamins: Fundamental Aspect in Nutrition and Health*. Third. USA: Elsevier; 2008. p. 381–95.
 12. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J*. 2015;14:6.
 13. Antoniadou C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Marinou K, Stefanadis C. Homocysteine and coronary atherosclerosis: From folate fortification to the recent clinical trials. *Eur Heart J*. 2009;30(1):6–15.
 14. McCully KS. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(02):1–9.
 15. Goyenechea E, Andrade F, de Las Heras J, Lage S, Prieto JÁ, Ruiz N, et al. Expression of proinflammatory factors in renal cortex induced by methylmalonic acid. *Ren Fail*. 2012;34(7):885–91.
 16. Manoli I, Sysol JR, Li L, Houillier P, Garone C, Wang C, et al. Targeting proximal tubule mitochondrial dysfunction attenuates the renal disease of methylmalonic acidemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(33):13552–7.
 17. Steed MM, Tyagi SC. Mechanisms of cardiovascular remodeling in hyperhomocysteinemia. *Antioxid Redox Signal* 2011;15:1927–1943.

Lampiran Personalia Tenaga Pelaksana Beserta Kualifikasi nya

PERSONALIA TENAGA PELAKSANA BESERTA KUALIFIKASINYA

No	Nama	NIDN/NIK/NIM	Jabatan	Bidang keahlian	Alokasi waktu (jam/minggu)	Tugas
1	dr. Mustika Anggiane P, M.Biomed	NIK 3549/ NIDN 0326128703	Ketua	Kedokteran	3	Mencari literatur Melaksanakan pemeliharaan tikus, perlakuan tikus, pemeriksaan ELISA
2	DR. dr. Patwa Amani, M.Kes	NIDN 0320068702	Anggota	Kedokteran	3	Mencari literatur Melaksanakan pemeliharaan tikus, perlakuan tikus, pemeriksaan ELISA
3	dr. Donna Adriani, M.Biomed	NIDN 0325108303	Anggota	Kedokteran	3	Mencari literatur Melaksanakan pemeliharaan tikus, perlakuan tikus, pemeriksaan ELISA
4	dr. Yudhisman Imran, Sp.S	NIDN 0314018404	Anggota	Kedokteran	3	Mencari literatur Melaksanakan pemeliharaan tikus, perlakuan tikus, pemeriksaan ELISA
5	Isra Sabrina	030.15.090	Anggota	kedokteran	3	Mencari literatur Membantu pelaksanaan perlakuan pada sampel tikus
6	Aurelia Putri Fayola	030.18.017	Anggota	Kedokteran	3	Mencari literatur Membantu pelaksanaan perlakuan pada sampel tikus

UNIVERSITAS
INDONESIA

UKK PPM
LABORATORIUM TERPADU
FAKULTAS KEDOKTERAN

DIARC - Diagnostic and Research Center

Gedung Fakultas Kedokteran UI
Lantai 2
Jl. Salemba Raya No.6, Jakarta 10430
PO Box 1358
T. 62.21. 3101733
F. 62.21. 3101733
E. laboratoriumterpadufkui@gmail.com

Nomor : S-321/UN2.F1.LABTERPADU/PPM.00.02/2021
Lampiran : 1 (satu) berkas
Perihal : Pelaksanaan Penelitian

9 4 APR 2021

Yth.

dr. Mustika Anggiane Putri, M. Biomed
Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Sehubungan dengan permohonan Saudara untuk melakukan Penelitian Mandiri di Laboratorium Terpadu, maka dengan ini Kami beritahukan bahwa Laboratorium Terpadu FKUI mengijinkan Saudara Peneliti a.n **dr. Mustika Anggiane Putri, M. Biomed** untuk melakukan penelitian mandiri tersebut sesuai dengan peraturan yang telah ditentukan.

Demikian surat ijin kami sampaikan agar dapat digunakan sebagaimana mestinya. Atas perhatian dan kerjasama yang diberikan, kami mengucapkan terima kasih.

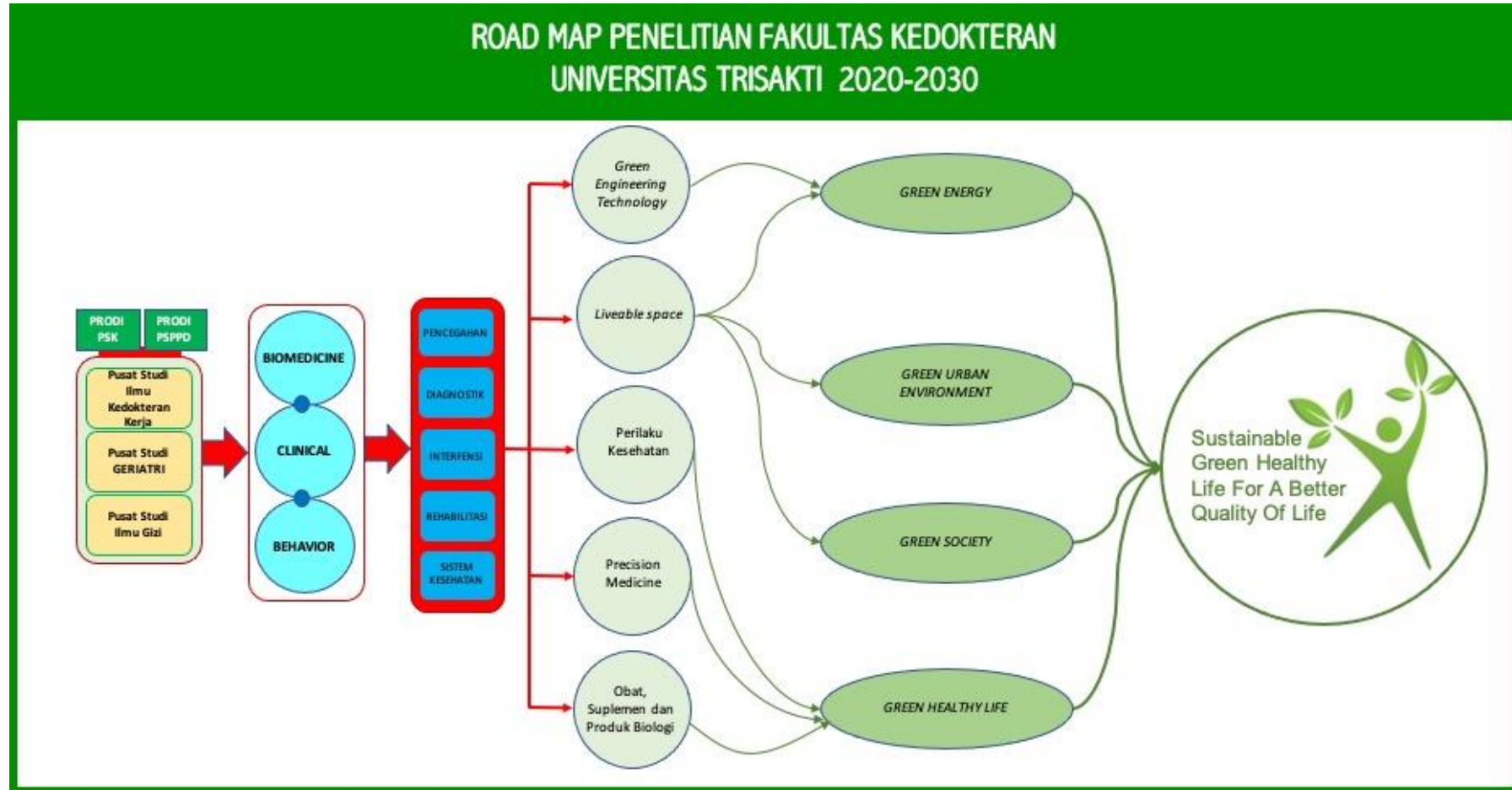
Ketua

UKK PPM Laboratorium Terpadu FKUI,

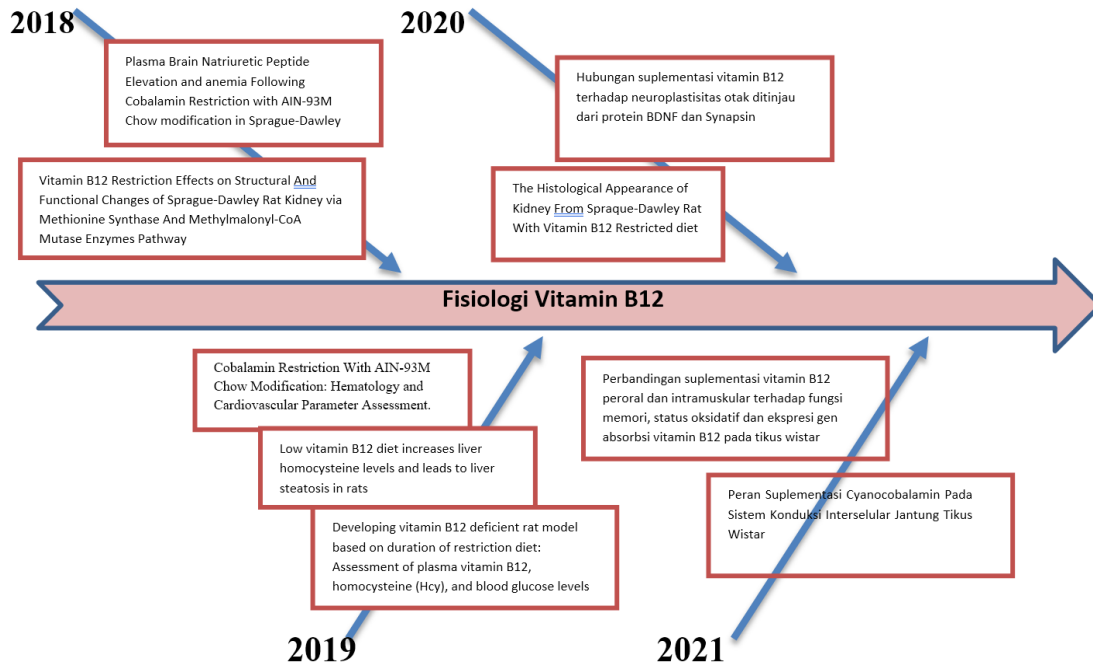
Zaino

Dr. Drs. Heri wibowo, M.Biomed
NUP. 0100400024

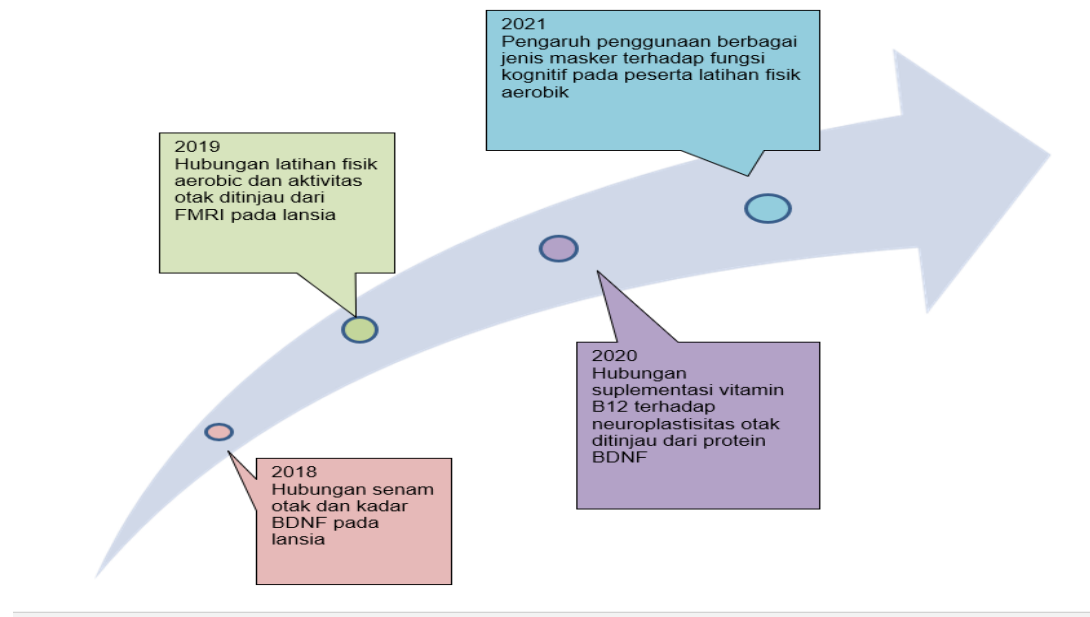
Lampiran Road Map Penelitian FK USAKTI



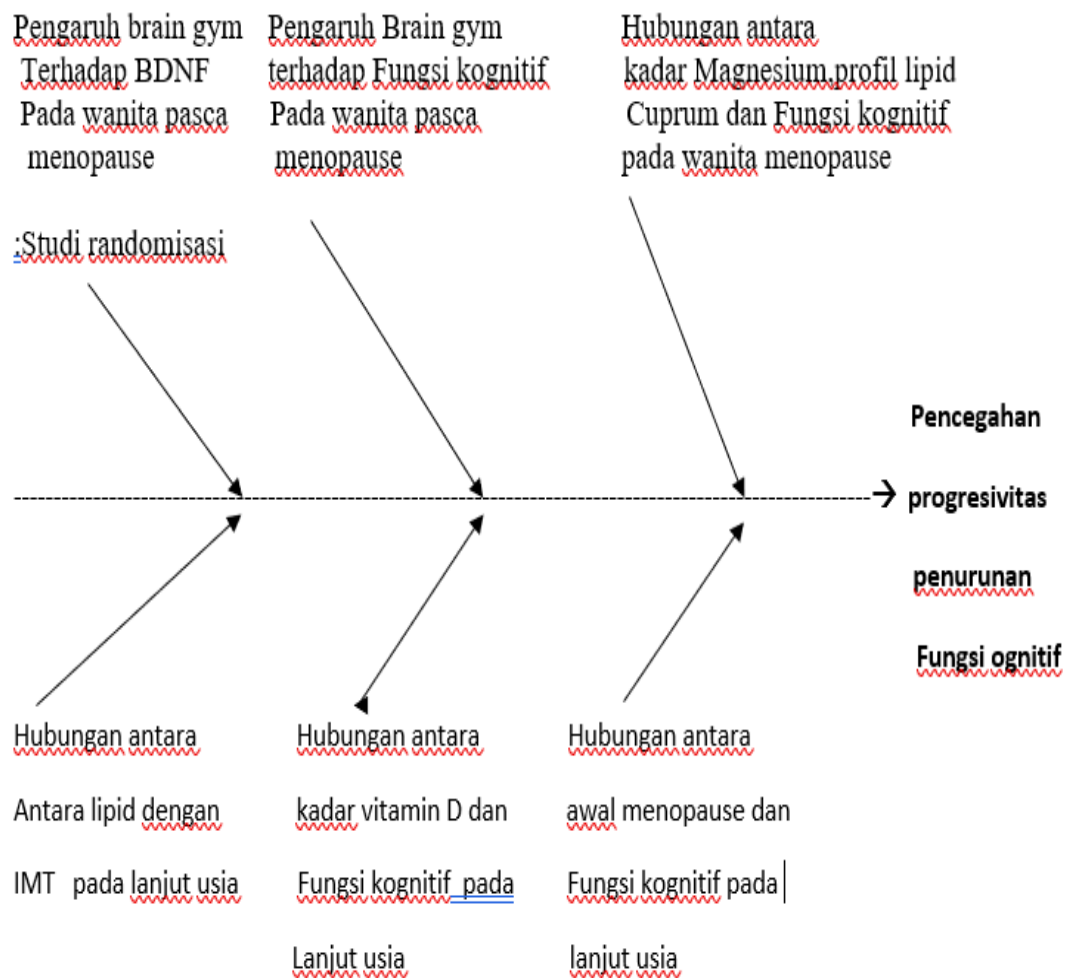
Lampiran RoadMap Anggota Peneliti
DR.dr.Patwa Amani, M.Kes



Lampiran *RoadMap* Anggota Peneliti
dr. Donna Adriani, K.M, M.Biomed



Lampiran RoadMap Anggota Peneliti
dr. Yudhismasn Imran, Sp.S



Lampiran Artikel Ilmial

JURNAL KEDOKTERAN YARSI 26 (3): 163-172 (2018)



Peningkatan Antioksidan Endogen yang Dipicu Latihan Fisik

Increased Endogenous Antioxidants Triggered by Physical Exercise

Mustika Anggliane Putri
Department of Physiology, Faculty of Medicine, Trisakti University

KATA KUNCI latihan fisik; antioksidan endogen; radikal bebas
KEYWORDS physical exercise; endogenous antioxidant; Reactive Oxygen Species (ROS)

ABSTRAK Sudah tidak diragukan lagi bahwa latihan fisik memiliki manfaat yang begitu besar bagi kesehatan dan kebugaran tubuh manusia. Latihan fisik yang dilakukan secara teratur dapat menurunkan resiko penyakit degeneratif, seperti diabetes melitus, obesitas dan penyakit kardiovaskular. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa radikal bebas dan reaktif oksigen spesies (ROS) yang dihasilkan selama kontraksi otot memiliki peran fisiologis dalam adaptasi terhadap latihan fisik. Reactive Oxygen Species (ROS) yang terbentuk dalam jumlah ringan-sedang saat seseorang melakukan latihan fisik dapat meningkatkan produksi antioksidan endogen dalam tubuh. Melalui beberapa jalur transduksi sinyal, radikal bebas dalam jumlah ringan-sedang dapat mengaktifkan faktor transkripsi yang berperan dalam ekspresi gen antioksidan endogen. Peningkatan produksi antioksidan endogen selama latihan fisik dapat mencegah terjadinya stress oksidatif yang dapat menyebabkan kerusakan sel dan komponennya.

ABSTRACT There is no doubt that physical exercise has such great benefits for the health and fitness of the human body. Physical exercise done regularly can reduce the risk of degenerative diseases, such as diabetes mellitus, obesity and cardiovascular disease. Several studies have revealed that the free radicals and reactive oxygen species (ROS) which are produced during muscle contraction have a physiological role in adaptation to physical exercise. Reactive Oxygen Species (ROS) that form in mild-moderate amounts when a person performs physical exercise can increase endogenous antioxidant production in the body. Through multiple signal transduction pathways, the mild-moderate free radicals can activate transcription factors that play a role in the

PENINGKATAN ANTIOKSIDAN ENDOGEN YANG DIPICU LATIHAN FISIK

expression of endogenous antioxidant genes. Increased production of endogenous antioxidants during physical exercise can prevent the occurrence of oxidative stress that can cause damage to cells and their components.

LATAR BELAKANG

Latihan fisik memiliki banyak manfaat bagi kesehatan. Namun banyak orang yang masih enggan melakukannya karena berbagai alasan, terlebih dengan pola hidup sedentary seperti di kota besar saat ini. Sehat merupakan kebutuhan dasar bagi setiap manusia. Individu yang sehat akan dapat menjalankan aktivitas kehidupannya dengan lebih optimal, oleh karena itu kesehatan harus selalu dipelihara dan ditingkatkan. Latihan fisik merupakan cara termurah untuk mendapatkan dan memelihara kesehatan tersebut.

Latihan fisik dengan frekuensi, intensitas, tipe dan waktu yang teratur dan tepat sangatlah bermanfaat. Banyak penelitian mengungkapkan bahwa latihan fisik memiliki banyak manfaat termasuk menurunkan risiko penyakit degeneratif, antara lain penyakit kardiovaskular (jantung dan pembuluh darah) termasuk hipertensi, diabetes melitus dan kanker (Blair SN *et al.*, 2001; Crespo CJ *et al.*, 2002; Oguma Y *et al.*, 2002; Warburton DE *et al.*, 2006). Penyakit degeneratif merupakan penyakit kronik menahun yang banyak mempengaruhi kualitas hidup serta produktivitas seseorang, dimana progresivitas penyakit akan bertambah seiring bertambahnya usia si penderita. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa stress oksidatif terlibat dalam patogenesis yang mendasari dari penyakit degeneratif tersebut (Muthusamy VR *et al.*, 2012). Stress oksidatif yaitu suatu keadaan

ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dengan antioksidan, dimana radikal bebas yang terbentuk melebihi kemampuan antioksidan tubuh untuk menetralisirnya (Gomez-Cabrera *et al.*, 2007).

Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa reactive oxygen species (ROS) yang terbentuk akibat adanya hipoksia jaringan selama kontraksi otot memiliki peran fisiologis dalam adaptasi terhadap latihan fisik. Reactive Oxygen Species (ROS) yang terbentuk dalam jumlah ringan-sedang saat latihan fisik intensitas sedang meningkatkan produksi antioksidan endogen sehingga mencegah terjadinya stress oksidatif dalam tubuh (Gomez-Cabrera *et al.*, 2007; Berzosa C *et al.*, 2011). Berdasarkan latar belakang di atas, dengan mengulas mekanisme pembentukan antioksidan endogen oleh latihan fisik, penulis ingin memberikan bukti dan paparan ilmiah bahwa latihan fisik memang penting dan dibutuhkan oleh manusia untuk meningkatkan kualitas hidup agar lebih sehat dan bugar.

PEMBAHASAN

Semua makhluk hidup, kecuali yang bersifat anaerobik memerlukan oksigen untuk menghasilkan energi secara efisien. Oksigen merupakan komponen yang sangat penting dari metabolisme sel.

Correspondence:
Mustika Anggliane Putri, Department of Physiology,
Faculty of Medicine, Trisakti University.

MUSTIKA ANGGLIANE PUTRI

Reaksi oksidasi terjadi setiap saat di dalam tubuh. Segala aktifitas tubuh kita, termasuk latihan fisik, bahkan ketika kita bernafas, pun terjadi reaksi oksidasi. Namun walaupun sangat dibutuhkan, oksigen dapat pula bersifat toksik yang memicu terbentuknya Reactive Oxygen Species (ROS) yang bersifat sangat reaktif terhadap sel dan komponen sel (Kiyatno 2009). Sekitar 2-5% dari oksigen yang dikonsumsi selama metabolisme mitokondria pada organisme aerobik akan menjadi radikal bebas (Berzosa C *et al.*, 2011). Kaitan radikal bebas dengan latihan fisik adalah bahwa pada saat seseorang melakukan latihan fisik, konsumsi oksigen akan meningkat. Selama latihan fisik konsumsi oksigen meningkat karena peningkatan kebutuhan energi di berbagai jaringan, khususnya pada otot yang berkontraksi. Peningkatan konsumsi oksigen ini menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas dan Reactive Oxygen Species (ROS) (Powers SK *et al.*, 2010).

Selain itu pada latihan fisik berat, darah yang menuju ke organ-organ yang tidak aktif misalnya hepar, ginjal, lambung dan usus dialihkan ke otot-otot yang aktif (tungkai dan jantung). Hal ini menyebabkan terjadinya kekurangan oksigen (hipoksia) secara akut pada organ-organ tersebut. Bila latihan fisik dihentikan, darah akan dengan cepat mengalir kembali ke organ-organ tersebut, dan hal ini dikaitkan dengan terbebaskannya oksidan dalam jumlah besar dari organ-organ tersebut yang sebelumnya mengalami kekurangan oksigen. Radikal bebas itu sendiri adalah atom atau molekul (kumpulan atom) yang memiliki elektron tidak berpasangan pada orbit terluarnya (Winarsi H 2007). Adanya elektron yang

tidak berpasangan menyebabkan senyawa tersebut sangat reaktif mencari pasangan, dengan cara menyerang atau mengikat elektron molekul lain yang berada disekitarnya, sehingga terbentuk radikal bebas baru.

Radikal bebas berdiri sendiri hanya dalam periode waktu yang sangat singkat, karena ia akan segera menyatu dengan atom lain. Jika elektron yang terikat oleh senyawa radikal bebas berasal dari senyawa berikatan kovalen, maka akan sangat fatal akibatnya, karena ikatan tersebut digunakan bersama-sama. Biomakromolekul seperti lipid, protein, maupun DNA merupakan senyawa yang biasanya menggunakan ikatan kovalen ini. Bisa dibayangkan bagaimana kerusakan yang parah terjadi jika radikal bebas mengikat atau menyerang biomakromolekul tersebut (Winarsi H 2007). Sedangkan Reactive Oxygen Species (ROS) adalah senyawa pengoksidasi turunan oksigen yang bersifat sangat reaktif, terdiri atas kelompok radikal bebas dan kelompok nonradikal (Eboh AS 2014). Kelompok radikal bebas antara lain superoxide anion (O_2^-), hydroxyl radicals ($OH^\bullet$), dan peroxyl radicals ($RO_2^\bullet$). Kelompok non radikal misalnya hydrogen peroxide (H_2O_2), dan organic peroxide (ROOH). Kelompok non radikal walaupun tidak bersifat radikal namun merupakan senyawa oksidan yang sangat kuat dan dapat mengoksidasi berbagai senyawa dalam sel.

Radikal bebas dan Reactive Oxygen Species (ROS) yang diproduksi dalam jumlah yang normal sebenarnya juga diperlukan untuk fungsi biologis tubuh seperti untuk melawan radang dan membunuh bakteri. Namun produksi radikal bebas dan Reactive Oxygen Species (ROS) yang berlebihan

PENINGKATAN ANTIOKSIDAN ENDOGEN YANG DIPICU LATIHAN FISIK

dalam tubuh dapat merusak membran sel, protein dan DNA yang akan berakibat fatal (Winarsi H 2007).

Komponen terpenting membran sel adalah fosfolipid, glikolipid dan kolesterol. Dua komponen pertama mengandung asam lemak tak jenuh yang sangat rentan terhadap serangan radikal bebas, terutama radikal hidroksil. Radikal hidroksil dapat menimbulkan reaksi yang dikenal dengan nama peroksidasi lipid (Husain N *et al.*, 2012). Jika terjadi kerusakan membran sel maka akibatnya sangat fatal, karena seperti yang kita ketahui membran sel merupakan barrier penting demi berfungsinya sel. Keseimbangan antara oksidan dan senyawa antioksidan sangat diperlukan dalam menjaga tubuh dari kerusakan yang diakibatkan oleh Reactive Oxygen Species (ROS).

Pada saat seseorang melakukan latihan fisik kebutuhan akan oksigen meningkat dan akan memicu terbentuknya radikal bebas dan Reactive Oxygen Species (ROS). Namun normalnya radikal bebas dan Reactive Oxygen Species (ROS) ini terbentuk secara perlahan dan kemudian dinetralkan oleh antioksidan endogen, bahkan ROS yang terbentuk tersebut dapat memicu pembentukan

antioksidan endogen tersebut (Warburton DE *et al.*, 2006; Gomez-Cabrera *et al.*, 2007; Berzosa C *et al.*, 2011; Kerkisch C *et al.*, 2005).

Pada latihan fisik intensitas ringan-sedang terjadi keseimbangan antara oksidan dan antioksidan, namun pada latihan fisik berat atau berlebih dapat meningkatkan terjadinya stress oksidatif, yaitu suatu keadaan ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan antioksidan, dimana radikal bebas yang terbentuk melebihi kemampuan antioksidan untuk menetralisirnya (Sugianto NL 2011) (Gambar 1). Stress oksidatif yang meningkat dapat memicu timbulnya berbagai penyakit dan mempercepat terjadinya proses penuaan. Hal ini disebabkan karena adanya kerusakan sel.

Mekanisme Pembentukan Antioksidan Endogen Melalui Latihan Fisik

Dalam arti yang sangat luas antioksidan dapat didefinisikan sebagai zat yang memunda atau mencegah oksidasi suatu substrat (Powers SK *et al.*, 2010). Secara biologis, pengertian antioksidan adalah senyawa yang mampu menangkal atau meredam dampak negatif oksidasi dalam tubuh (Winarsi H 2007).



Gambar 1. Ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan menyebabkan stress oksidatif.

Lampiran Artikel Ilmiah

Letter of acceptance bukti penerimaan artikel



Medan, 01 July 2021

Dear Author(s),

Paper ID : 1570738545
Track : Health
Paper Title : School-Based Aerobic Exercise Model is Effective to Improve Health Fitness in Medical Students
Author(s) : Mustika Anggiane Putri, Muh Ilmul Yaqin Amha, Syarif Hasan Lutfie
Email : inge.mustika@trisakti.ac.id

Congratulations! We are pleased to inform you that your paper referenced above has been ACCEPTED for presentation (with **major revision** based on the review results) by the 2021 International Conference on Health, Instrumentation & Measurement, and Natural Sciences (InHeNce 2021). You are invited to orally present the paper at InHeNce 2021 that will be held on 14-16 July 2021 via an Online Meeting.

In order to have your paper included in the conference proceeding that will be further submitted in the IEEE Xplore, you are required to complete the following steps:

1. Completion of the Conference Registration.
 - Please refer to the amount of Registration fee in this link: <http://inheunce.unprinda.ac.id/registration>
 - For local participant affiliated with Indonesian institution, the payment might be done via bank transfer to the following account:
 - Bank name : PERMATA BANK
 - Account name : ERMIRI GRSANG
 - Account number : 4124921975
 - Amount : 2.400.000,-
 - after discount : On Site Local Raguler Rp. 2.400.000,-
 - After payment via EDAS/ bank transfer, please provide us with:
 - Your Paper ID,
 - The payment receipt,
 - Organization Membership (if applied), and
 - Student ID card (if applied),by sending it via email to inheunce@unprinda.ac.id with subject: "InHeNce 2021 REGISTRATION FOR PAPER ID #[PAPER_ID_NUMBER]".
2. Deadline.
 - Payment deadline is 4 July 2021
 - Revision deadline is 4 July 2021, Please note that the PDF camera-ready paper is only sent after the conference date.
3. Submission of the final and camera-ready version of the paper can be done by completing the following steps:
 - Send your final papers (in .doc format) to inheunce@unprinda.ac.id, with subject: "InHeNce 2021 FINAL MANUSCRIPT FOR PAPER ID #[PAPER_ID_NUMBER]".
 - Upload your IEEE Xplore compatible PDF versions through your EDAS account in the final manuscript submission menu.



Most importantly, please ensure that your paper has been thoroughly revised and the similarity score is less than 20%. InHeNce 2021 Committee will check thoroughly about this issue. According to the IEEE Xplore regulations, any paper with a similarity score of more than 20% will be dropped and should be reported. Please make sure your final paper follows this rule. Please fill in the following google form link in order to join our WhatsApp Group of Authors url: bit.ly/inheunce2021authors

Please note that failure on revising the paper based on either format or reviewer comments might result your paper being rejected even though already presented on the conference.

Thank you for your attention. We are looking forward to seeing you online on 14 - 16 July 2021. If you have further questions, please do not hesitate to contact us via email to: inheunce@unprinda.ac.id.

Sincerely yours,


Refi Ikhtiar
Conference Chair

2021 International Conference on Health, Instrumentation & Measurement, and Natural Sciences (InHeNce 2021).

Address : Sekip Simpang Sei Sikambing, Medan, Indonesia
Phone : +62853-2290-4412, +62816-3150-319
Email : inheunce@unprinda.ac.id
Website : <http://inheunce.unprinda.ac.id>

The review is below:

SIMILARITY RATING (0-100)		8
REVIEW 1		
Originality:	New or Novel contribution	Accept
Significance of Topic:	Relating to knowledge contribution	Accept
Presentation:	Clarity and Organisation of Content	Accept
Recommendation:	Overall view and recommendation	Accept
Comments:	• there are still a lot of wrong writing in the abstract, please check again • conclusions can be added • conclusion not describe important validity and generally conclusions • author could elaborate the results and discussion more • abstract should be short but the meaning of the content is clear and easy to understand • it needs to add more literature study in the introduction which publish in the last three years. • Please read carefully IEEE template, follow the rules.	

School-Based Aerobic Exercise Model is Effective to Improve Health Fitness in Medical Students

Mustika Anggiane Putri, Muh Ilmul Yaqin Amha, Syarif Hasan Lutfie

#1570738545 | Track: Instrumentation | Room 3 | Session:21 | Time: 11.00-11.15 WIB

Abstract— Medical students are considerably lack of time to exercise due to their busy academic schedules. Various research reported that medical students tend to be physically inactive compares to a non-medical student. As a medical student, physical exercise is not only important to maintain health fitness, but also to engage to the process itself in order to increase self-confidence as a future patient health counselor. Twenty-five medical students enrolled as a subject of this research. A regular school-based aerobic exercise was carried out for 30 minutes per session, five-session/wk for four wk. Six minutes walking test was conducted twice, before and after treatment to assess health fitness. Our study concluded that regular in-school aerobic physical activity had a positive effect on health fitness among medical students, showed by the improvement of 6MWT and VO2 max after 4 wk of exercise ($p=0.005$ and $p=0.004$). This result is significant, not only for medical students themselves, but also for medical education system. The support system for the medical education process is important to ensure the quality and sustainability of the health system in the future.

Keywords— aerobic exercise, medical students, physical fitness, six minute walking test, VO2 max, school-based program

Lampiran Sertifikat HKI

Status : Tercatat HKI

	
REPUBLIK INDONESIA KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA	
SURAT PENCATATAN CIPTAAN	
Dalam rangka perlindungan ciptaan di bidang ilmu pengetahuan, seni dan sastra berdasarkan Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta, dengan ini menerangkan:	
Nomor dan tanggal permohonan	: EC00202120165, 16 April 2021
Pencipta	
Nama	: dr. Mustika Anggiane Putri, M. Biomed, dr. Aditya Krishna Murthi, M. Biomed dkk
Alamat	: Jln. Mawar Merah V No.104 Rt.04/ Rw.07 Duren Sawit, Malaka Jaya, Jakarta Timur, DKI JAKARTA, 13460
Kewarganegaraan	: Indonesia
Pemegang Hak Cipta	
Nama	: Universitas Trisakti
Alamat	: Sentra HKI Universitas Trisakti, Lembaga Penelitian Gedung M Lantai 11 Jl. Kyai Tapa No. 1 Grogol, Jakarta Barat, DKI JAKARTA, 11440
Kewarganegaraan	: Indonesia
Jenis Ciptaan	: Karya Tulis Lainnya
Judul Ciptaan	: Protokol Anestesi Hewan Coba Jenis Tikus Rattus Norvegicus
Tanggal dan tempat diumumkan untuk pertama kali di wilayah Indonesia atau di luar wilayah Indonesia	: 5 April 2021, di Jakarta
Jangka waktu perlindungan	: Berlaku selama 50 (lima puluh) tahun sejak Ciptaan tersebut pertama kali dilakukan Pengumuman.
Nomor pencatatan	: 000247247
adalah benar berdasarkan keterangan yang diberikan oleh Pemohon. Surat Pencatatan Hak Cipta atau produk Hak terkait ini sesuai dengan Pasal 72 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta.	
	a.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA DIREKTUR JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL
	
	Dr. Freddy Harris, S.H., LL.M., ACCS. NIP. 196611181994031001
Disclaimer: Dalam hal pemohon memberikan keterangan tidak sesuai dengan surat pernyataan, menteri berwenang untuk mencabut surat pencatatan permohonan.	

PROTOKOL ANESTESI HEWAN COBA JENIS TIKUS *RATTUS NORVEGICUS*

Mustika Angglane Putri*, Aditya Krishna Murthi*, Donna Adriani K.M*,
Patwa Amani*, Yudhisman Imran**

*Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti
**Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti



PENDAHULUAN

Model tikus dibuat untuk meniru keadaan manusia, baik dilihat dari segi fisiologis maupun patologis. Hal ini penting dalam mencoba memahami mekanisme yang mendasari banyak keadaan penyakit pada manusia. Banyak penelitian memakai tikus sebagai sampel penelitian. Protokol anestesi yang sesuai, efektif dan bebas komplikasi sangat penting dalam studi eksperimental pada model hewan coba. Intubasi endotrakeal dengan penggunaan anestesi inhalasi sangat digunakan terutama pada laboratorium besar, karena metode tersebut aman dan mudah, namun tidak umum untuk laboratorium kecil karena membutuhkan keterampilan teknis yang tinggi. Dalam tulisan ini kami mencoba memaparkan protokol anestesi yang sederhana dan efektif.



BAHAN DAN ALAT ANESTESI

Campuran ketamine dan xylazine dipilih sebagai anestesi karena efektif memberikan efek anestesi yang kuat, mudah dikelola dan murah. Dosis ketamine adalah 35 mg/kgBB dan dosis xylazine adalah 5mg/kgBB. Zat anestesi akan disuntikan menggunakan spuit 1 ml dengan jarum suntik pendek berukuran 26Gx1/2" .

CARA PENYUNTIKAN ZAT ANESTESI

Anestesi disuntikan secara intraperitoneal, selama 5–7 menit dibiarkan di dalam kandang kosong sampai anestesi bekerja. Penting untuk tidak mengganggu hewan sambil terus mengamati kondisi hingga teranestesi dengan baik dan siap dilakukan tindakan berikutnya.

INDIKATOR

Indikator yang paling berguna untuk memastikan kedalaman anestesi telah tercapai adalah refleks jari–jari kaki. Jari kaki dijepit dengan kuat. Jika tikus mencoba untuk menarik anggota tubuhnya, maka artinya tikus tersebut belum cukup teranestesi, sehingga dosis harus ditingkatkan (10 - 20 % dari dosis awal). Jika tidak ada respon terhadap jepitan jari kaki, anestesi sedang-dalam telah diperoleh.

Daftar Pustaka

1. Cicero, L., Fanzotta, S., Palumbo, V. D., Cassata, G., & Lo Monte, A. I. (2018). Anesthesia protocols in laboratory animals used for scientific purposes. *Acta Biomedica*, 89(3), 337–342.
2. Tarnavski, O., Memullen, J. R., Schinke, M., Nie, Q., Kong, S., Irumo, S., Memullen, J. R., & Schinke, M. (2021). Mouse cardiac surgery : comprehensive techniques for the generation of mouse models of human diseases and their application for genomic studies. 349–360.

Karya Tulis Ilmiah (KTI) dalam Buku Bunga Rampai

Penyakit kardiovaskular masih menjadi ancaman dunia dan merupakan penyakit yang berperan utama sebagai penyebab kematian nomor satu di seluruh dunia. Data WHO tahun 2015 menunjukkan bahwa 70% kematian di dunia disebabkan oleh Penyakit Tidak Menular (39,5 juta dari 56,4 juta kematian). Dari seluruh kematian akibat Penyakit Tidak Menular (PTM) tersebut, 45% nya disebabkan oleh Penyakit jantung dan pembuluh darah, yaitu 17.7 juta dari 39,5 juta kematian. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan angka kejadian penyakit jantung dan pembuluh darah semakin meningkat dari tahun ke tahun. Setidaknya, 15 dari 1000 orang, atau sekitar 2.784.064 individu di Indonesia menderita penyakit jantung.

Permasalahan menjadi lebih kompleks karena Penyakit Kardiovaskular paling sering menyerang kelompok usia produktif, sehingga mortalitas dan morbiditasnya menyebabkan beban ekonomi dan sosial terhadap masyarakat.

Bersamaan dengan terapi statin, yang dipertahankan menjadi metode pencegahan penyakit kardiovaskular yang efektif, ada alternatif metode seperti terapi substitusi vitamin B dengan asam folat (FA), dan vitamin B12 (*Cyanocobalamin*) dan B6. Vitamin B dapat menghambat aterogenesis dengan menurunkan kadar homosistein plasma (Hcy) —sebuah faktor etiologi yang dicurigai untuk aterosklerosis - dan oleh mekanisme lain, terutama melalui sifat antioksidannya¹.

Cyanocobalamin telah diselidiki karena kemampuannya untuk mempengaruhi ekspresi gen yang diperlukan untuk diferensiasi sel jantung dari sel induk embrionik tikus. Ketika VB12 (0,5 mM) ditambahkan ke media pada hari ke-3 kultur, kadar ekspresi Cx40 meningkat dibandingkan kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa *Cyanocobalamin* terlibat dalam promosi sistem konduksi antar sel².

Connexin40 (Cx40) dan connexin-43 (Cx43) seperti pada banyak literatur adalah protein gap-junction utama di miokardium atrium dan ventrikel jantung³. Pada jantung, *gap-junction* berperan terhadap sistem konduksi potensial aksi dari

sel-ke-sel. Pada beberapa penyakit jantung, ekspresi connexins berubah dan dikaitkan dengan peningkatan kecenderungan aritmia ⁴.

Vitamin B12 atau cobalamin (cbl) merupakan vitamin larut air yang esensial bagi tubuh. Cbl merupakan vitamin dengan struktur kimia paling besar dan kompleks diantara 13 jenis vitamin yang saat ini telah diketahui. Vitamin B12 tidak dapat diproduksi oleh tubuh sehingga sumber B12 satu-satunya bagi tubuh berasal dari intake makanan.

Cyanocobalamin adalah bentuk sintetis vitamin B12, digunakan untuk menangani kasus defisiensi vitamin B12. Mikronutrien ini banyak terdapat pada sumber makanan asal hewani dan produk-produknya, seperti daging, ikan, telur, susu, dan keju. Meskipun demikian vitamin ini tidak didapatkan dari produk pangan nabati dan sereal, oleh karena itu tingkat keragaman pangan harian menentukan status vitamin B12 tubuh. Pada manusia turunan vitamin B12 yang aktif secara metabolik adalah methylcobalamin (MeCbl) dan adenosylcobalamin (AdoCbl).⁵⁻¹⁰

MeCbl merupakan kofaktor enzim Methionine Synthase (MS) yang ada di sitoplasma, fungsinya berperan sebagai katalisator proses transfer gugus metil dari methyltetrahydrofolate (MeTHF) ke homocysteine (hcy) sehingga menghasilkan methionine dan tetrahydrofolate (THF). Methionine merupakan asam amino penting dalam pembentukan S-adenosylmethionine (SAM) yang merupakan sumber donor metil *universal* yang penting digunakan dalam reaksi biologis tubuh termasuk reaksi metilasi DNA, RNA, protein, fosfolipid, neurotransmitter, dll.⁵⁻¹¹ Gangguan fungsi enzim ini akan meningkatkan homosistein plasma yang bersifat radikal bebas dan merupakan agen inflamasi. Studi terakhir menunjukkan bahwa peningkatan homocysteine merupakan faktor risiko independen terjadinya penyakit kardiovaskular melalui jalur atherosclerosis.¹²⁻¹⁴ Kondisi lain yang terjadi pada gangguan enzim ini adalah menurunnya produksi THF yang merupakan prekursor nukleotida, akibatnya terjadi gangguan sintesis DNA sehingga proses sintesis dan regenerasi sel terganggu.

AdoCbl merupakan kofaktor enzim Metilmalonil-koA Mutase (MMM) yang ada di mitokondria, fungsinya mengkatalisis konversi methylmalonyl-CoA menjadi succinyl-CoA yang akan masuk dalam siklus tricarboxylic acid (TCA). Methylmalonyl-CoA berasal dari propionyl-CoA yang merupakan hasil katabolisme asam amino rantai cabang (valine, leucine, isoleusin, methionine), asam lemak rantai ganjil dan kolesterol, thymine serta uracil. Secara umum kelainan pada enzim ini akan mengakibatkan gangguan

metabolisme energi terutama proses glukoneogenesis.¹¹ Gangguan fungsi enzim ini juga diketahui akan meningkatkan kadar metilmalonil acid plasma yang menurut beberapa penelitian baik *invivo* maupun *invitro* bersifat proinflamasi dan menimbulkan stress oksidatif yang berakibat kerusakan struktur sel dan DNA.¹⁵⁻¹⁶

Hingga saat ini belum diketahui dengan pasti bagaimana peran vitamin B12 sebagai kofaktor enzim metionin sintase dan metil malonil-koA mutase dalam mempertahankan fungsi normal organ, dalam hal ini organ ginjal, jantung dan hati. Penggunaan hewan model induksi defisiensi vitamin B12 dirasa tepat untuk penelitian ini karena diharapkan defisiensi vitamin B12 merupakan satu-satunya faktor yang berperan dalam perubahan kondisi objek penelitian.

Hasil penelitian ini diharapkan mampu menjelaskan fungsi vitamin B12 terkait organ, jantung. Dengan meningkatnya pemahaman mengenai hal ini diharapkan perhatian terhadap pencegahan penyakit kardiovaskular terarah pada kebijakan strategis yang murah, mudah dan efektif dalam mencegah kejadian atau resiko penyakit kardiovaskular melalui program suplementasi nasional, pada populasi usia produktif dan populasi risiko tinggi yakni lansia, anak-anak, dan ibu hamil .

Hubungan antara suplementasi *Cyanocobalamin* dan Kesehatan Jantung

Penyakit kardiovaskular adalah penyebab utama kematian di dunia Barat. Upaya penelitian harus diarahkan pada pencegahan primer penyakit kardiovaskular. Selain terapi statin, yang dipertahankan sebagai metode pencegahan penyakit kardiovaskular yang efektif, ada metode alternatif seperti terapi substitusi vitamin B dengan asam folat (FA), dan vitamin B12 dan B6. Vitamin B dapat menghambat aterogenesis dengan menurunkan kadar plasma homosistein (Hcy) —sebuah faktor etiologi yang dicurigai untuk aterosklerosis¹⁷ dan dengan mekanisme lain, terutama melalui sifat antioksidannya. Beberapa studi yang dilakukan dengan tujuan pencegahan primer penyakit kardiovaskular telah menunjukkan bahwa substitusi vitamin B mungkin efektif dalam pencegahan primer penyakit kardiovaskular dan juga dapat menjadi pilihan dalam pencegahan sekunder penyakit jika terapi statin disertai dengan efek samping yang serius. Penyelidikan lebih lanjut diperlukan untuk menentukan validitas terapi substitusi vitamin B sebelum diperkenalkan dalam protokol pencegahan penyakit kardiovaskular.¹

Hubungan antara suplementasi *Cyanocobalamin* dan Sistem Konduksi Jantung

Cyanocobalamin telah diselidiki karena kemampuannya untuk mempengaruhi ekspresi gen yang diperlukan untuk diferensiasi sel jantung dari sel induk embrionik tikus. Ketika VB12 (0,5 mM) ditambahkan ke media pada hari ke-3 kultur, kadar ekspresi Cx40 meningkat dibandingkan kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa *Cyanocobalamin* terlibat dalam promosi sistem konduksi antar sel², sedangkan connexin40 (Cx40) dan connexin-43 (Cx43) seperti pada banyak literatur adalah protein gap-junction utama di miokardium atrium dan ventrikel jantung. Di jantung, *gap-junction* berperan terhadap sistem konduksi potensial aksi dari sel-ke-sel. Pada beberapa penyakit jantung, ekspresi connexins berubah dan dikaitkan dengan peningkatan kecenderungan aritmia⁴.