



ISBN: 978-602-73790-0-8

# PROCEEDING

## TEMU ILMIAH: KONSEP MUTAKHIR TATALAKSANA BERBAGAI PERSOALAN MEDIS

*Dalam Rangka Dies Natalis  
Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala ke-33*

BANDA ACEH, 3 OKTOBER 2015

**Penerbit: Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala**

## **EDITOR**

Dr. dr. Bakhtiar, M.Kes., SpA(K)  
dr. Tita Menawati Liansyah, M.Kes  
dr. Marisa, M.Gizi  
dr. Nur Wahyuniati, M.Imun

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara atau dalam bentuk apapun tanpa seijin penulis dan penerbit

Penerbit:  
Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala Banda Aceh  
2015

ISBN: 978-602-73790-0-8

## KATA SAMBUTAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SYIAH KUALA



Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Merupakan kehormatan bagi saya untuk membuka kegiatan temu ilmiah nasional dengan tema “Konsep Mutakhir Tatalaksana Berbagai Persoalan Medis” dalam rangka Dies Natalis Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala ke-33. Mewakili Fakultas Kedokteran Unsyiah saya menghaturkan ucapan selamat datang kepada seluruh peserta dan pembicara yang telah berpartisipasi dalam menyukseskan kegiatan ini.

Pada tahun ini, FK Unsyiah memperingati hari jadi ke-33. Sebagai bagian dari dunia pendidikan kedokteran di tingkat Nasional maupun Internasional, Fakultas Kedokteran Unsyiah berkewajiban untuk berperan aktif dalam perkembangan mutakhir dunia kedokteran serta dituntut untuk menemukan inovasi-inovasi baru dalam tatalaksana medis dan penelitian kedokteran.

Melalui kegiatan temu ilmiah ini diharapkan sebagai ajang silaturahmi antar civitas akademika FK Unsyiah sembari mendapatkan *update* di bidang kedokteran dan kesehatan. Kami percaya bahwa melalui kegiatan-kegiatan ilmiah serupa civitas akademika FK Unsyiah mampu memunculkan inovasi-inovasi baru dalam bidang kedokteran.

Kegiatan temu ilmiah ini mencakup orasi ilmiah dari *keynote speaker* serta presentasi oral dan poster topik-topik kedokteran dan kesehatan yang relevan. Kami berterima kasih kepada seluruh pembicara tamu atas kontribusi waktu dan dukungan untuk terselenggaranya kegiatan temu ilmiah ini. Kepada seluruh penulis artikel ilmiah yang dimuat pada *proceeding* ini kami haturkan terima kasih atas usaha dan kerja kerasnya.

Akhir kata, izinkan saya untuk mengucapkan selamat datang dan selamat menikmati keramahtamahan kota Banda Aceh serta suasana kekeluargaan FK Unsyiah.

Terima Kasih.

**Dr. dr. Mulyadi, SpP (K)**

## KATA SAMBUTAN KETUA EDITOR



Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Izinkan saya untuk mengucapkan terima kasih, penghargaan setinggi-tingginya dan selamat kepada seluruh peserta dan pembicara kegiatan temu ilmiah nasional dengan tema “Konsep Mutakhir Tatalaksana Berbagai Persoalan Medis” dalam rangka Dies Natalis Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala ke-33. Kegiatan ini diselenggarakan di *Academic Activity Center* Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh, 3

Oktober 2015.

Merupakan kebanggaan bagi saya melihat antusiasme dan partisipasi civitas akademika dari Universitas Syiah Kuala maupun dari Universitas lainnya di Indonesia pada kegiatan ini. Suksesnya kegiatan temu ilmiah ini dan terbitnya prosiding merupakan keberhasilan semua pihak, dan kita semua patut bersyukur atas capaian ini.

Kami menerima sejumlah 38 artikel ilmiah dari para peneliti, klinisi dan akademisi. Artikel ilmiah yang masuk ke tim editor sangat bervariasi dari berbagai rumpun ilmu kedokteran dan kesehatan. Bahasan yang termuat dalam prosiding ini mencakup bahasan dari level molekuler hingga aplikasi praktis di masyarakat.

Kami berharap agar kegiatan temu ilmiah ini dapat menjadi wahana bagi para akademisi dan praktisi kesehatan untuk membahas berbagai permasalahan medis. Merupakan kebanggaan bagi kami untuk dapat menjadi penyelenggara dan merangkumnya dalam prosiding ini.

Sekali lagi, selamat dan sukses kepada seluruh kontributor artikel ilmiah pada prosiding ini, sampai bertemu pada kegiatan temu ilmiah Dies Natalis FK Unsyiah selanjutnya.

Terima Kasih.

**Dr.dr.Bakhtiar, M.Kes, SpA(K)**

## DAFTAR ISI

<b>Kata Pengantar Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala .....</b>	<b>ii</b>
<b>Kata Pengantar Ketua Editor .....</b>	<b>iii</b>
<b>Daftar Isi .....</b>	<b>iv</b>
<b>1. Pendekatan Diagnosis Penyakit pada Anak Hemoptisis</b> <i>Bakhtiar</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	1
<b>2. Diare Akibat Alergi Susu Sapi</b> <i>Sulaiman Yusuf</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	9
<b>3. Biomarker Sepsis pada Penyakit Kritis</b> <i>Jufitriani Ismy</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	20
<b>4. Terapi Pengganti Ginjal</b> <i>Maimun Syukri</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	41
<b>5. Malaria: Dari Sudut Pandang Biologi Molekuler</b> <i>Kurnia Fitri Jamil</i> FK Universitas Syiah Kuala.....	47
<b>6. Diagnosis dan Tatalaksana Hipokalemia</b> <i>Desi Salwani</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	57
<b>7. Peran Imunomodulator Pada Penyakit Infeksi</b> <i>Masra Lena Siregar</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	73
<b>8. Diagnosis <i>Community Aquired Pneumonia</i> (CAP) dan Tatalaksana Terkini</b> <i>Yunita Arlini</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	86
<b>9. Polimorfisme Gen Fibrinogen dan Stroke Iskemik</b> <i>Imran</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	98
<b>10. Hipertensi dan Dimensia</b> <i>Suherman</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	116

<b>11. Myofascial Trigger Point Pain (MTrPs) pada Otot-otot Kepala-Leher Sebagai Penyebab Nyeri Kepala Kronik</b> <i>Dessy R Emril, Nasrul Musadir, Novita Nurul K</i> FK Universitas Syiah Kuala.....	123
<b>12. Penanganan Update dengan Intervensi Pada Penyakit Serebrovascular</b> <i>Muhammad Yusuf</i> FK Universitas Malikulsaleh Lhokseumawe .....	133
<b>13. Kejang Pada Tumor Otak</b> <i>Nasrul Musadir</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	149
<b>14. Monosodium Glutamat (MSG) dan Efek Neurotoksisitasnya Pada Sistem Saraf Pusat</b> <i>Rezania Razali</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	159
<b>15. Fungsi Kognitif Pasien Stroke Berdasarkan Mini Mental State Examination (Mmse) di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Kabupaten Aceh Utara</b> <i>Azizah Malik, Meutia Maulina</i> FK Universitas Malikulsaleh Lhokseumawe .....	169
<b>16. Penggunaan Antipsikotik Pada Skizofrenia</b> <i>Rio J Pamungkas</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	182
<b>17. Peningkatan Kemandirian Lansia Berdasarkan Perbedaan Activities Daily Living: Perawatan Lansia di Rumah dan di Panti Werda</b> <i>Yudhiakuari Sincihu, Bernadette Dian Novita Dewi</i> FK Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.....	190
<b>18. Diagnosis dan Penanganan Rhinosinusitis</b> <i>Teuku Husni TR</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	210
<b>19. Efek Kardiotoksik Antihistamin Terfenadin pada Pengobatan Rhinitis Alergika</b> <i>Hijra Novia Suardi</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	230
<b>20. Penatalaksanaan Terkini Pada Melasma</b> <i>Fitria Salim</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	241

<b>21. Pendekatan Diagnosis dan Penatalaksanaan Tumor Vaskuler</b> <i>Emil Akmal</i> FK Universitas Sumatera Utara, Medan .....	249
<b>22. Aspek Biomolekuler dalam Proses Penyembuhan Fraktur</b> <i>Safrizal Rahman</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	266
<b>23. Stereotactic Radiosurgery Pada Skull Base Tumor</b> <i>Rima Novirianthy, Henry Kodrat</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh, FK Universitas Pelita Harapan Jakarta .....	287
<b>24. Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome Prevention</b> <i>Liza Salawati</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	299
<b>25. Pelayanan Kesehatan di Era Jaminan Kesehatan Nasional: “Siapa yang Diuntungkan dan Dirugikan?”</b> <i>Rachmad Suhandia</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	313
<b>26. Dokter Layanan Primer dan Pelayanan Kesehatan</b> <i>Hendra Kurniawan</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	323
<b>27. Peran Kedokteran Keluarga Dalam Palliative Care Pada Pasien Dengan Life-Limiting Illnesses</b> <i>Tita Menawati Liansyah</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	334
<b>28. Optimalisasi Pelayanan Kesehatan RSUDZA: Integrasi Kesehatan Fisik dan Kesehatan Mental</b> <i>Lely Safrina</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	345
<b>29. Upaya Pencegahan dan Pengendalian Demam Berdarah Dengue di Indonesia: Keunggulan dan Kendala</b> <i>Irmaini</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	356
<b>30. Reaksi Kompleks Imun pada Rheumatoid Arthritis</b> <i>Nur Wahyuniati, Marisa, Reza Maulana</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	368
<b>31. Peran Sistem Komplemen pada Patogenesis Aterosklerosis</b> <i>Reza Maulana, Hidayaturrahmi, Nur Wahyuniati</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	385

<b>32. Analisis Kualitas Sperma Tikus Putih (<i>Rattus Norvegicus</i>) dengan Makanan Tinggi Kalori pada Pemberian Ekstrak Manggis (<i>Garciana mangostana</i>)</b> <i>Dahril, Dasrul, Dhita Dwiyani, Reza Maulana</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh, FKH Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	392
<b>33. Peran Prebiotik Pada Penanganan Sindrom Metabolik: Efek Modulasi terhadap Mikrobiota Usus</b> <i>Marisa</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	408
<b>34. Hubungan Pola Makan dan Kadar Kolesterol Darah dengan Batu Saluran Kemih Di Poli Urologi RSUD Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh</b> <i>Husnah</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	421
<b>35. Potensi Zink Dalam Tatalaksana Berbagai Penyakit</b> <i>Nesyana Nurmadilla, Marisa</i> FK Universitas Muslim Indonesia, Makassar FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	430
<b>36. Deteksi Resistensi <i>Mycobacterium kusta</i> Secara Molekuler</b> <i>Mudatsir</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	439
<b>37. Insidensi <i>Methicillin Resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA) dari Mukosa Hidung Paramedis di Ruang Intensif RSUD Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh</b> <i>Zinatul Hayati, Ridhia Putri</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	449
<b>38. <i>Movement Of The Thorax</i>: Pendekatan Kinesiologi</b> <i>Hidayaturrahmi, Reza Maulana</i> FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh .....	458

# 1

## **Pendekatan Diagnosis Penyakit pada Anak dengan Hemoptisis**

**Bakhtiar**

*Divisi Respirologi, Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUDr. Zainoel Abidin, Banda Aceh*

Hemoptisis didefinisikan sebagai batuk darah atau sputum berdarah yang berasal dari sistem respirasi bagian bawah. Walaupun umum terjadi pada orang dewasa, namun kasus hemoptisis jarang terjadi pada anak. Penentuan diagnosis hemoptisis pada anak-anak susah dilakukan. Anak sering menelan sputum, sehingga hemoptisis tidak dapat diketahui kecuali perdarahannya banyak. Oleh karena itu, diperlukan kejelasan tentang riwayat penyakit dan data pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang yang lengkap untuk mencari etiologi dari hemoptisis pada anak.<sup>1,2</sup>

Hal yang paling penting dalam membuat diagnosis penyakit pada anak dengan hemoptisis adalah mengetahui secara jelas apakah seorang anak mengalami benar-benar hemoptysis atau keluhan yang mirip hemoptisis, seperti pseudohemoptisis atau hematemesis.<sup>2</sup> Perdarahan extra-pulmonal seperti pada hidung atau saluran gastrointestinal sering dikaitkan dengan hemoptisis, padahal istilah yang tepat untuk hal

tersebut adalah pseudo-hemoptisis. Ketika diagnosis dibuat, kedua hal tersebut harus dibedakan dengan jelas. Darah pada hemoptisis berwarna merah segar dan sering bercampur dengan sputum. Sebaliknya, darah pada hemetemesis biasanya berwarna merah gelap atau kecoklatan dan sering bercampur dengan sisa makanan.<sup>1,3,4</sup>

## KLASIFIKASI

Tingkat beratnya hemoptisis diklasifikasikan berdasarkan banyaknya darah yang hilang dalam satu hari. Berdasarkan kehilangan darah tersebut, maka hemoptisis diklasifikasikan menjadi: hemoptisis minor dan hemoptisis mayor. Hemoptisis dikatakan masif jika kehilangan darah mencapai lebih dari 200 mL per hari. Sebaliknya, dikatakan hemoptisis minor jika darah yang hilang melalui batuk kurang dari 200 ml per hari. Klasifikasi ini penting karena menentukan dalam pengambilan sikap dalam tatalaksana. Hemoptisis minor dapat ditatalaksana rawat jalan. Sebaliknya, hemoptisis mayor membutuhkan tatalaksana rawat inap.<sup>1,3,4</sup>

## ETIOLOGI

Etiologi dari hemoptisis pada anak-anak sangatlah luas, meliputi kelainan pada saluran pernafasan, penyakit jantung dan penyakit sistemik (lihat tabel 1).<sup>1</sup> Kelainan paru dan saluran pernafasan sebagai penyebab terjadinya hemoptisis pada anak diantaranya adalah: bronkiektasis, tuberculosis paru, fibrosis kistik, adenoma bronkhus, pneumonia, trakheobronkhitis. Benda asing yang teraspirasi ke dalam saluran pernafasan juga menjadi penyebab hemoptisis. Kelainan jantung yang

ikut menimbulkan hemoptisis meliputi: atrial septal defec (ASD), ventrikel septal defect (VSD), tetralogi of fallot (TOF), trunkus arteriosus, transposisi of the grat arteries (TGA). Penyakit sistemik yang menimbulkan hemoptisis adalah *Diseminated Intravaskuler Coagulation* (DIC).<sup>2,4</sup>

---

**Tabel 1. Penyebab Hemoptysis Pada Anak**

---

- Infeksi – pnemonia, trakheobronkitis
  - Fibrosis kistik
  - Penyakit jantung kongenital – ASD, VSD, penyakit jantung sianotik kompleks, ToF, truncus arteriosus, TGA
  - Tuberkulosis
  - Aspirasi benda asing
  - Perdarahan nasopharingeal
  - Bronkiektasis
  - Neoplasma Pulmonal
  - Hemosiderosis Pulmonal
  - Factitious hemoptysis
  - Penyebab lainnya – aspergilosis invasif, arteritis pulmonal, catamenial hemoptysis, kista hidatidosa pada paru
  - Penyebab yang tidak diketahui lainnya
- 

Sumber: Gaude 2010<sup>1</sup>

Berbagai mekanisme terjadi pada mekanisme hemoptisis. Pada sebagian besar kasus, mekanisme dasar hemoptisis lebih pada terjadinya kerusakan pembuluh darah pada saluran pernafasan dan paru.<sup>1,3</sup> Pada penyakit infeksi paru, seperti: pneumonia, tuberkulosis, abses paru dan bronkhiektasis, hemoptisis terjadi karena destruksi dari parenkim paru dan erosi dari pembuluh darah.<sup>4</sup> Bronkhiektasis yang merupakan penyakit dengan pelebaran bronkhus abnormal. Rusaknya dinding bronkhus dapat mengenai pembuluh darah sehingga pasien mengalami

hemoptisis. Pada bronkhiectasis, kerusakan paru dapat unilateral atau bilateral. Infeksi kronik dari bakteri pada endobronkial dan inflamasi dari kerusakan mukosa juga rusaknya pertahanan mukosiliar menyebabkan sekresi yang stasis sehingga menyebabkan lebih luasnya infeksi dan meningkatkan inflamasi dan dilatasi bronkus.<sup>1,5</sup>

Pneumonia dan infeksi karena tuberkulosis menimbulkan hemoptisis diawali oleh proses peradangan. Pada beberapa negara seperti India dan Indonesia, dimana kasus tuberkulosis sangat tinggi, maka kejadian hemoptisis sangat mungkin dikaitkan dengan penyakit tuberkulosis tersebut sebagai penyebab hemoptisis. Infeksi lainnya yang menimbulkan pneumonia, seperti infeksi oleh bakteri yaitu *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *M. catarrhalis*, klebsiella species, atau *Pseudomonas aeruginosa* memegang peran pada terjadinya hemoptisis. Infeksi oleh jamur pada paru, misalnya aspergillus, juga dapat merusak pembuluh darah paru, sehingga timbul hemoptisis.<sup>1,3,6</sup>

Beberapa penyakit jantung bawaan (*congenital heart disease*) dapat menyebabkan terjadinya hemoptisis pada anak. Hemoptisis pada penyakit jantung bawaan terjadi terutama penyakit dengan obstruksi obstruksi pembuluh darah paru.<sup>3,4</sup> Hemoptisis pada kondisi ini disebabkan adanya erosi dari arteri bronkhial yang dilatasi ke dalam bronkus, juga rupturnya plak arteriosklerosis dari arteri bronchial atau dari infark pulmonal lokal pada anastomosis bronkopulmonal.<sup>1,6</sup>

Anak dengan penyakit fibrosis kistik juga memperlihatkan gejala klinis berupa hemoptisis. Sekitar 5% pasien dengan fibrosis kistik memiliki hemoptisis massif. Pada satu studi retrospektif, fibrosis berkontribusi hingga 65% dari kasus dengan hemoptisis pada anak pada 10 tahun studi retrospektif. Juga, pasien dengan fibrosis kistik memiliki

waktu hospitalisasi yang lebih lama dibandingkan penyebab hemoptisis lainnya. Adanya hiperplasia, dilatasi dari arteri bronkial karena inflamasi kronik dan perdarahan akibat erosi dari arteri tersebut menjadi salah satu penyebab tersering.<sup>1,3,5</sup>

Neoplasma saluran nafas dan *Idiopatik pulmonary haemosiderosis* juga menjadi penyebab hemoptisis. Tumor yang dapat menyebabkan hemoptisis termasuk karsinoma bronkus, adenoma bronkus, metastase endobronkial, teratoma mediastinum, tumor trakeal atau malformasi arteri bronkial. Penyebab lain dari hemoptisis adalah *Idiopathic pulmonary haemosiderosis*. Kasus ini memperlihatkan deposisi haemosiderin besi di alveoli. Kabra et al menjelaskan hemoptisis pada kasus ini sekitar 58% anak dengan hemosiderosis pulmonal.<sup>7</sup>

Beberapa penyebab lainnya dari hemoptysis, meskipun kasusnya jarang, adalah penyakit Lupus Eritematosus sistemik, sindroma goodpasture, tromboembolisme pulmonal dan kista pada paru. Pada penyakit-penyakit tersebut perdarahan yang terjadi sebagai lesi lokal pada saluran pernafasan atas atau perdarahan dari paru.<sup>1,3</sup>

## **STRATEGI MENEGAKKAN DIAGNOSIS**

Hemoptisis pada anak harus dievaluasi secara sistematis. Investigasi dimulai dengan pemeriksaan riwayat penyakit yang lebih rinci, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang.<sup>2,4</sup> Riwayat penyakit dapat membantu mengidentifikasi lokasi anatomi dari perdarahan, membedakan hemoptisis dan pseudo-hemoptisis atau hematemesis, dan memperkecil diagnose banding. Jika hemoptisis benar-benar menjadi keluhan, maka untuk diagnosis harus fokus pada sistem respirasi.<sup>1,4,5</sup>

**Tabel 2. Perbedaan antara Hemoptysis dan Hematemesis**

<b>Karakteristik</b>	<b>Hemoptysis</b>	<b>Hematemesis</b>
Riwayat penyakit	Tanpa mual dan muntah Penyakit pada paru Kemungkinan terjadi asfiksia	Terdapat mual dan muntah Penyakit gaster atau hepar Jarang terjadi asfiksia
Pemeriksaan sputum	Setelah episode, pada sputum terdapat bercak darah Berbusa Tampak cair ataupun bergumpal Merah terang sampai berwarna merah muda	Setelah episode, pada sputum tanpa adanya bercak darah Jarang berbusa Seperti gambaran kopi Coklat sampai hitam
Parameter hasil laboratorium	pH alkali Bercampur dengan makrofag dan neutrofil	pH asam Bercampur dengan partikel makanan

Sumber: Gaude 2010<sup>1</sup>

Langkah pertama untuk membuat diagnosis adalah membedakan hemoptisis dengan hematemesis. Ini dapat dilakukan dengan anamnesis yang lengkap (Tabel 2). Selanjutnya, dilakukan anamnesis tentang riwayat penyakit paru kronik atau penyakit jantung bawaan. Pemeriksaan fisik yang menyeluruh dari leher dan kepala untuk mencari sumber perdarahan. Pemeriksaan paru dapat menentukan lokasi dari wheezing, ada tidaknya benda asing dan penurunan suara nafas yang dapat dihubungkan dengan proses infeksi.<sup>1,5</sup>

Pada hemoptisis masif, maka pemeriksaan penunjang awal yang perlu segera dilakukan adalah rongent thoraks dan pemeriksaan laboratorium. Jika penyebab hemoptisis adalah aspirasi benda asing,

maka pada rongent thoraks ditemukan *unilateral air tapping*. Pada infeksi paru, maka ditemukan adanya gambaran infiltrat.<sup>1,7</sup>

Bila dari rongent thoraks belum dapat menemukan penyebab, maka diperlukan pemeriksaan *Computed Tomografi Scanning* (CT-Scan). Penggunaan media kontras pada CT-Scan dapat membedakan antara struktur vaskuler dan massa. CT-Scan dapat menjadi alat diagnostik yang paling akurat dan sensitif dalam evaluasi bronkiektasis. Pada kasus dimana diduga ada kelainan jantung, maka pemeriksaan ekokardiografi menjadi pilihan.<sup>2,3,5</sup>

Pemeriksaan fungsi perdarahan atau tes bekuan darah juga perlu dilakukan untuk menyingkirkan kemungkinan kelainan hematologik sebagai penyebab hematemesis. Hemoptisis dan ditemukan pada penyakit DIC (*Diseminated intravascular Coagulation*). Kultur sputum juga dapat membantu mengidentifikasi pathogen apakah bakterial, fungal atau organisme mikobakterial.<sup>1,3</sup>

Jika tetap belum dapat menemukan penyebab hematemesis, pemeriksaan selanjutnya adalah bronkioskopi atau fiber optik yang dapat langsung melihat dan mengevaluasi secara langsung ke dalam saluran nafas. Bronkioskopi fiber optik dapat dilakukan dengan sedasi agar dapat melihat bronkhus secara lebih jelas.<sup>2,4</sup>

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Gaude GS. Hemoptisis in children. *Indian Pediatric* 2010;47:245-254
2. [Larici](#) AR, [Franchi](#) P, [Occhipinti](#) M, [Contegiacomo](#) A, [Ciello](#) A, [Calandriello](#) L, et.al. Diagnosis and management of hemoptysis . [Diagn Interv Radiol](#). 2014; 20(4): 299–309.

3. Batra PS, Hollinger LD. Etiology and management of pediatric hemoptysis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127:377-382.
4. Singh D, Bhalla AS, Veedu PT, Arora A. [Imaging evaluation of hemoptysis in children](#). World J Clin Pediatr. 2013; 2(4): 54–64.
5. Nugent Z, Oliveira V, MacLusky I, Amaral J, Connolly B, Connie L. Bronchial artery-pulmonary malformation as a case of cryptogenic hemoptysis. Pediatric Pulmonology 2013; 48 (9): 930–933
6. Ding WY, Tze Chan, Yadavilli RK, McWilliams R. [Aspergilloma and massive haemoptysis](#). BMJ Case Rep. 2014; 14
7. Kabra SK, Bhargava S, Lodha S, Setyavani A, Walia M. Idiopathic pulmonary haemosiderosis: clinical profile and follow up of 26 children. Indian Pediatr 2007;44:63-67.

# 2

## **Diare Akibat Alergi Susu Sapi**

**Sulaiman Yusuf**

*Divisi Gastroentero-Hepatologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSU Dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh*

Diare adalah kumpulan gejala yang ditandai buang air besar encer (cair), lebih banyak dari biasa, disertai atau tanpa darah dan lendir, dapat atau tidak disertai muntah, frekuensi pada bayi baru lahir lebih dari 3 kali, pada bayi dan anak lebih dari 2 kali per hari. Penyebab diare bermacam-macam antara lain infeksi mikroorganisme (jasad renik) seperti bakteri, virus, parasit, faktor psikologis misalnya, karena ketakutan atau kecemasan, bahkan kadang sama sekali tidak diketemukan mikroorganisme penyebab.

Tulisan ini akan membahas diare pada bayi dan anak yang disebabkan bukan oleh infeksi mikroorganisme, tetapi karena alergi susu sapi. Sampai kini minuman yang paling baik untuk pertumbuhan dan perkembangan fisik maupun kecerdasan bayi adalah air susu ibu (ASI), yang telah dibuktikan secara ilmiah. Namun karena beberapa hal misalnya produksi ASI kurang, menderita sakit berat, ibu bekerja dan sebagainya, tidak dapat memberikan ASI, pilihan penggantinya memberi susu formula pengganti ASI (PASI). Bahan yang dipergunakan untuk membuat susu formula sebagian besar berasal dari susu hewani terutama

sapi. Beberapa penelitian melaporkan bahwa sekitar 2%-3% anak usia di bawah 2 tahun mengalami alergi terhadap susu sapi terutama terhadap kandungan proteinnya. Protein di susu sapi berada dalam bentuk yang disebut dengan kasein sebanyak 80% dan whey (20%). Paling sering berperan sebagai alergen (yang menyebabkan alergi) adalah protein dalam bentuk kasein, alfa laktalbumin, beta laktoglobulin, beta serum albumin, dan gamma globulin. Mulai terjadinya alergi susu sapi terutama pada tahun-tahun pertama kehidupan bayi, dan akan tampak lebih jelas sewaktu bayi mulai disapih. Gejala klinis yang muncul sangat bervariasi mulai dari yang ringan sampai berat, dan mulai munculnya gejala dapat cepat terlihat setelah beberapa menit meminum atau memakan bahan makanan yang terbuat dari susu sapi atau setelah beberapa jam kemudian. Gejala klinis yang paling sering muncul adalah diare yang berkepanjangan, dapat disertai kram, kolik (sakit perut yang periodik) dan muntah. Diare alergi susu sapi dapat juga muncul pada bayi-bayi yang meminum ASI yang di dalam diet ibunya mengandung susu sapi karena alergen protein susu sapi dapat melewati ASI. Gejala diare oleh alergi susu sapi harus dibedakan dengan diare yang disebabkan oleh intoleran susu sapi (tidak diterimanya susu) oleh susu bayi, terutama intoleran terhadap laktosa, yaitu karbohidrat utama yang terdapat di dalam susu. Diare karena intoleran laktosa disebabkan karena kekurangan enzim laktase di dalam saluran cerna bayi, yang berperan menghidrolisis (mengubah) laktosa yang ada di dalam susu menjadi glukosa dan galaktosa (gula susu) yang mudah diserap oleh usus bayi. Kekurangan enzim laktase dapat terjadi primer yaitu dibawa sejak lahir, atau didapat setelah lahir seperti bayi yang lahir sebelum cukup bulan (prematuur), setelah diare mendadak yang disebabkan infeksi seperti

infeksi virus yang menyebabkan rusaknya mukosa (permukaan usus) yang berperan memproduksi enzim laktase. Mekanisme diare alergi susu sapi berbeda dengan diare yang disebabkan intoleran laktosa, bukan karena kekurangan enzim laktase, tetapi terjadi melalui perantaraan reaksi imunologik tubuh (zat anti dari sistem pertahanan tubuh) terhadap protein susu. Reaksi ini akan melepaskan bahan-bahan yang disebut dengan mediator (seperti histamin, prostaglandin, leukotrin) yang menimbulkan gejala klinis tergantung dari organ tempat terjadinya reaksi tersebut. Bila menyerang saluran cerna, gejala yang paling sering muncul adalah diare yang bisa terjadi berkepanjangan selama meminum atau memakan makanan yang berasal dari susu sapi, dapat pula disertai gejala kolik, kram, mual, dan muntah.

Disamping melepaskan bahan-bahan mediator, reaksi imunologik yang terjadi dapat pula menyebabkan kerusakan (peradangan) pada mukosa usus yang disebut dengan proktitis, enterokolitis dengan gejala diare yang dapat bercampur darah. Bila didapatkan gejala-gejala seperti yang telah dijelaskan dari susu sapi, maka segeralah berkonsultasi dengan dokter spesialis anak.

### **Diare akibat susu**

### **Gula atau karbohidrat**

Dalam bahasa sehari-hari, kita mengenal istilah gula pasir, gula jawa, gula bit dan sebagainya. Dalam dunia kedokteran, yang dimaksud gula adalah karbohidrat. Dan istilah gula susu yang sering kita dengar berarti sejenis karbohidrat yang terdapat dalam susu.

Karbohidrat itu sendiri merupakan salah satu unsur gizi yang dibutuhkan tubuh dari makanannya di samping protein, lemak, vitamin, mineral dan air. Zat ini merupakan bahan bakar tubuh, karena dari zat ini kita mendapatkan energi atau tenaga untuk menjalankan aktivitas sehari-hari. Lebih dari 50 persen kalori yang didapat tubuh biasanya disediakan oleh karbohidrat. Ada berbagai macam karbohidrat, begitu juga dengan sumbernya. Seperti gula pasir yang sering kita gunakan termasuk dalam golongan karbohidrat yang disebut *sukrosa*. Sedang gula susu dikenal juga dengan *laktosa*.

### **Susu sebagai sumber laktosa**

ASI mengandung laktosa sebagai karbohidratnya. Demikian juga dengan susu sapi, susu kambing, dan susu dari hewan mamalia lainnya kecuali anjing laut. Susu formula atau susu botol dengan sendirinya juga mengandung laktosa. Dari penelitian tersingkap bahwa kelenjar pankreas (yang menghasilkan enzim-enzim pencernaan) pada bayi baru lahir belum bekerja dengan sempurna. Akibatnya bayi baru lahir tidak dapat mencerna karbohidrat dari sumber lain seperti nasi. Di dalam jonjot-jonjot usus, terdapat enzim yang berfungsi memecah laktosa. Laktosa yang diminum bayi akan dipecah menjadi jenis gula yang lebih kecil molekulnya, yaitu *glukosa* dan *galaktosa*. Kedua gula inilah yang diserap usus masuk ke pembuluh darah dan kemudian diedarkan ke seluruh tubuh untuk digunakan sebagai bahan bakar.

### **Berkurangnya enzim laktase**

Enzim laktase dalam usus bayi sudah terbentuk sejak janin. Kadar maksimal akan tercapai pada usia janin 6-7 bulan sampai bayi lahir.

Bayi-bayi prematur atau bayi yang lahir dengan berat badan kurang dari 2500 gram, biasanya memiliki enzim laktase lebih kecil. Untuk kasus-kasus bayi dengan laktase kurang, mereka harus diberi makanan susu khusus.

Berkurangnya kadar enzim laktase di dalam jonjot-jonjot usus akan mengganggu kesehatan bayi. Pada penyakit diare misalnya, karena serangan kuman terjadilah kerusakan jonjot-jonjot. Kerusakan ini akan mengakibatkan jonjot-jonjot usus berkurang. Dan dengan sendirinya kadar enzim laktasepun akan berkurang.

Kemampuan seseorang untuk menangkal gangguan kesehatan akibat susu juga dipengaruhi oleh enzim laktase ini. Orang-orang kulit putih termasuk golongan yang tahan terhadap susu. Lain halnya dengan orang kulit berwarna seperti Asia, umumnya mereka tergolong yang tidak tahan susu. Pada orang kulit berwarna, kadar enzim laktase mereka umumnya menurun setelah berusia 3 tahun. Rendahnya enzim laktase ini pun tetap bertahan sampai dewasa. Lain halnya dengan orang kulit putih, mereka tetap dapat mempertahankan kadar enzim laktase yang tinggi sampai mereka dewasa.

Berdasarkan teori, ketidakmampuan orang kulit berwarna memiliki enzim laktase rendah karena mereka tidak mendapatkan susu tambahan setelah mereka disapih. Akibatnya, tubuh mereka tidak dirangsang untuk cukup memproduksi enzim laktase. Dan karena terjadi setelah bertahun-tahun, dari generasi ke generasi, maka terjadilah perubahan genetik. Hasilnya, saat ini orang kulit berwarna akan sakit perut dan mencret kalau minum susu. Memang tidak semua orang, sebagian kecil orang kulit berwarna dapat tetap memiliki kadar enzim laktase tinggi. Walaupun kada enzim laktase di dalam tubuh rendah,

sebagian besar dari kita masih dapat mengonsumsi susu dengan toleransi baik. Asal, susu yang kita minum tidak terlalu banyak, misalnya hanya sekitar 200 sampai 400 cc sehari. Kurang gizi (malnutrisi) juga dapat membuat anak tidak tahan susu. Sebab, dalam keadaan gizi buruk, jumlah jonjot usus berkurang. Akibatnya kadar enzim laktase pun berkurang.

### **Bahaya tidak tahan susu**

Tidak tahan susu atau lebih sering *intoleransi laktose* diartikan sebagai gejala gangguan kesehatan berupa perut kembung, mencret, dan sakit perut kalau minum susu yang mengandung laktosa. Keadaan ini bisa saja menyerang semua orang baik tua maupun muda. Kalau seorang bayi terserang diare, untuk sementara waktu ia tidak dapat menerima laktosa. Bila ia masih terus diberikan susu yang mengandung tinggi laktosa, maka mencretnya akan berlangsung terus. Padahal, laktosa yang tidak dapat dicerna usus tersebut merupakan makanan empuk bagi bakteri yang ada di dalam usus. Akibatnya, bakteri itupun akan berkembang biak.

Pada saat memanfaatkan laktosa tersebut, bakteri tidak menghabiskan seluruhnya, tetapi terdapat sisa-sisa berupa asam-asam organik yang bersifat dapat menambah kerusakan jonjot-jonjot usus. Penambahan bakteri yang berlipat ganda ini pun akan membahayakan usus yang telah rusak tadi. Akibatnya diare pun akan berkepanjangan dan akan terjadi gangguan pencernaan dan penyerapan makanan. Pada akhirnya gangguan ini akan mempengaruhi tumbuh kembang anak. Tidak semua bayi yang menderita diare akan tidak tahan susu atau laktosa. Biasanya dokter akan menentukan apakah perlu diganti susu yang

didapat bayi. Kalaupun perlu, penggantian tersebut hanya bersifat sementara.

### **Diare dan susu khusus**

Laktosa memang tidak sembarangan ada di dalam ASI atau susu formula kalau tidak ada keunggulannya. Keunggulan utama adalah dalam penyerapan mineral kalsium yang sangat dibutuhkan bayi untuk pertumbuhan tulangnya. Sebagian ahli juga berpendapat bahwa laktosa juga berguna dalam mematangkan susunan saraf pusat (otak) bayi, karena ia dibutuhkan dalam pembentukan sarung serabut saraf.

Walaupun laktosa sangat dibutuhkan oleh tubuh karena ketidakmampuan tubuh menerimanya terpaksa susu harus diganti dengan susu khusus. Tetapi susu ini juga bisa digunakan oleh penderita diare pada saat serangan saja, untuk kemudian kembali pada susu biasa. Hal ini mengingatkan laktosa sangat dibutuhkan bayi. Komposisi susu khusus ini disesuaikan dengan keadaan penderita diare. Disesuaikan dengan berkurangnya laktase dalam tubuh penderita, maka jumlah laktosa tersebut dikurangi dan diganti dengan jenis karbohidrat lain atau jenis glukosa polimer. Bisa juga laktosa tersebut dihilangkan dan diganti dengan jenis glukosa lain.

## Gejala gastrointestinal alergi susu sapi

Penyakit	Gejala Utama
<i>IgE mediated, onset akut Immediate gastrointestinal hypersensitivity</i>	Mual, muntah, diare setelah mengkonsumsi alergen (akut)
<i>Oral allergy Syndrome</i>	Gatal pada mulut
<i>IgE antibody associated in some cases/cell mediated</i>  <i>Eosinophillic gastroenteropathies</i>	Disfagia, nyeri. Gejala lain: asites, edema, berat badan turun, enteropati protein
<i>Cell mediated Dietary protein enterocolitis</i>	2 jam setelah mengkonsumsi alergen, mual, muntah, diare, hipotensi
<i>Dietary protein proctitis</i>	Diare berlendir dan berdarah
<i>Dietary protein enteropathy</i>	Malabsorpsi, edema, mual, muntah, pertumbuhan terhambat
<i>Celiac disease</i>	Malabsorpsi, diare, gluten responsif, HLA-DQ2

### Diare berdarah akibat alergi susu sapi

Alergi susu sapi terjadi kurang lebih sekitar 6% pada 2 tahun pertama kehidupan anak. Sekitar 40% nya adalah reaksi *non-IgE mediated* dan sebagian besar melibatkan traktus gastrointestinal. Kesulitan banyak terjadi saat melakukan interpretasi gejala-gejala alergi pada gastrointestinal karena manifestasi yang terjadi tidak mudah dilihat seperti manifestasi alergi pada kulit dan tidak mudah diukur seperti manifestasi pada bronkus. Manifestasi alergi susu sapi pada gastrointestinal dapat dibedakan menjadi yang *IgE mediated* dan *non-IgE mediated*.

Sel mast, telah lama dikenal sebagai sel utama pada reaksi hipersensitivitas tipe I, banyak didapatkan pada bagian-bagian tubuh lain terutama traktus gastrointestinal. Stimulasi sel mast yang berikatan

dengan IgE menyebabkan keluarnya mediator dan protease seperti histamine, *tryptase*, *chymase*, dan leukotriene. Keadaan ini akan meningkatkan kontraksi otot polos. Selain sel mast, beberapa peneliti juga menunjukkan peran sel eosinophil pada manifestasi alergi susu sapi pada gastrointestinal. Terdapat peningkatan kadar *eosinophil cationic protein (ECP)* atau *eosinophil protein (EPX)* pada penderita dengan alergi susu sapi. Eosinofil ini dikatakan teraktivasi dalam waktu 20 menit setelah ingesti alergen dan dapat juga teraktivasi lebih lama sekitar 2-4 jam reaksi cepat ini masih belum dapat diketahui dengan pasti (Ford, 2002).

Bukti keterlibatan IgE dalam reaksi alergi susu sapi telah jelas diketahui. Manifestasi utamanya adalah eritema dan urtikaria pada kulit, sedangkan gejala gastrointestinal dapat menyertai gejala tersebut ataupun berdiri sendiri. Gejala gastrointestinal untuk *delayed food allergy* adalah diare kronik, jarang terjadi muntah dan dapat disertai dengan eksem kronik. Mekanisme imunnya masih belum dimengerti dengan jelas, tetapi diduga peran sel T merupakan peran utama. Enteropati yang dihubungkan dengan alergi susu sapi telah diketahui selama hampir 40 tahun. Pada bopsi didapatkan berbagai derajat atrofi vili-vili dan inflamasi baik pada intraepitel maupun lamina propria. Jika gejala intestinal tidak berat, maka patologi dan inflamasi yang terjadi juga tidak hebat.

Pada sebagian besar kasus didapatkan peningkatan limfosit intraepithelial. Sebagian besar limfosit intraepithelial tersebut adalah CD3+ a/b *T-cell reseptor bearing cells*, seperti pada sel normal dimana sebagian besar adalah sel supresor/sitotoksik CD8. Proporsi TIA1 dalam meningkatkan sel intraepithelial limfosit (sel UCHL+1) pada specimen

penderita dengan alergi susu sapi (*cow milk allergy*, CMA) dan menurun dengan diet eliminasi. TIA1 ini adalah protein granula sitotoksik spesifik yang hanya diekspresikan oleh limfosit T dan *natural killer cell*. Jadi pada penderita dengan alergi susu sapi proporsi sel sitotoksik pada epitelnya tinggi, seperti pada penyakit Celiac. Sedangkan pada lamina propria didapatkan peningkatan limfosit, sel plasma dan eosinophil. Studi awal pada immunoglobulin dan komplemen menunjukkan infiltrasi IgA dan IgM. Hauer dkk menemukan bahwa terdapat peningkatan IFN- $\delta$  dan IL-4 pada biopsi duodenum pasien dengan *cow's milk protein sensitive enteropathy* (CMPSE). Hal ini menunjukkan dominasi Th1. Sedangkan studi yang dilakukan Perez-Machado dkk yang mengikutsertakan baik *IgE mediated* dan *non-IgE mediated*, tidak menemukan adanya signifikan kecenderungan baik kearah Th1 maupun Th2. Mereka mendapatkan penurunan limfosit TGF- $\beta$ 1 baik pada intraepitel maupun lamina propria. Maka disimpulkan bahwa kelainan yang terjadi bukan akibat deviasi Th1/Th2, tetapi akibat kerusakan pada Th3 (Bischoff, 2002).

Tiga golongan susu khusus untuk diare adalah:

- Formula susu sapi rendah laktosa

Pada jenis susu ini kadar laktosa susu normal yaitu 7 gram/100 milimeter diturunkan menjadi kira-kira 1 gram/100 milimeter.

Contoh susu : *LLM* dan *Almiron*

- Formula susu sapi bebas laktosa

Laktosa yang ada pada susu dihilangkan dan diganti dengan gula lain. Contoh susu: *NL-33*, *Bebelac FL* dan *Vitalac BL*

- Formula susu kedelai

Formula ini terbuat dari kedele sehingga tidak mengandung susu sapi. Otomatis susu ini tidak mengandung laktosa. Contoh: *Nursoy*, *nutrisoya*, dan *Prosobee*

## Daftar Pustaka

1. Acheson D.W.K., Keusch G.T. 1995. *Shigella and enteroinvasive Escherichia coli*. New York: Raven Press. pp.763-784.
2. Bhutta, Z.A. Kliegman, R.M., Stanton, B., St.Geme J., Schor, N., Behrman, R.E (eds). 2011. *Acute Gastroenteritis in Children*. In: *Nelson Textbook of Pediatric, 19th Edition*. Elsevier Saunders. Philadelphia. pp.1323-1338.
3. Bischoff, S.C. and J.H. Mayer, Intestinal manifestation of food allergy and intolerance, in *Food Allergy and Intolerance*, J. Brostoff and S.J. Challacombe, Editors. 2002, Saunders: Philadelphia. P. 553-559
4. DuPont, HL. 2009. Clinical practice. Bacterial diarrhea. *N Engl J Med*. 361(16): 1560–1569.
5. Fardah A., Ranuh R., Subijanto MS. Diare pada Anak: Infeksi atau Alergi. *JGAI Vol 1 No. 4 Juni 2007*, p 111-116
6. Ford, R.P.K. and J Walker-Smith, *Pediatric gastrointestinal food-allergy disease, in Food Allergy and Intolerance*, J. Brostoff and S.J. Challacombe, Editors. 2002, Saunders: Philadelphia. P. 595-605
7. Gibson, R,S. 1990. *Principles Of Nutritional Assessment*. Oxford University Press. New York.
8. Gyles C.L. 2007. *Shiga toxin-producing Escherichia coli: an overview*. *J Anim Sci*. 85(13 Suppl):E45–E62.
9. Navaneethan, U., Giannella, R.A. Guandalini, S., Vaziri, H eds. 2011. In: *Diarrhea Diagnostic and Therapeutic Advances*. Humana Press, New York. pp.1-31.
10. Sicherer, S.H., Clinical Aspects of Gastrointestinal Food Allergy in Childhood. *Pediatrics*, 2003. 111: p. 1609-1616

# 3

## **Biomarker Sepsis pada Pasien Penyakit Kritis**

**Jufitriani Ismy**

*Bagian Fisiologi/Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran.*

*Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh*

### **Pendahuluan**

Sepsis merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada anak dengan penyakit kritis pada unit perawatan intensif.<sup>1,2</sup> Penelitian yang dilakukan selama 1 tahun mendapatkan 82% pasien yang mengalami *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) yang dirawat diruang intensif, 23% mengalami sepsis, 4% mengalami sepsis berat, 2% mengalami septik syok.<sup>2</sup> Pada tahun 1995 dilakukan sebuah studi epidemiologi dan didapati angka kejadian sepsis berat pada anak 0.56 kasus per 1000 populasi sedangkan anak yang lebih besar, memiliki insidens 0.20 kasus per 1000 populasi dengan angka mortalitas 10.3%.<sup>3</sup> Anak dengan penyakit kritis adalah anak dengan gangguan fisiologis pada jantung dan paru yang dapat menyebabkan mortalitas dan morbiditas.<sup>4</sup>

Data insiden sepsis di Indonesia, baik dipusat pendidikan maupun pelayanan khusus pediatrik belum ada.<sup>5</sup> Unit perawatan intensif pediatri

(PICU) Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo yang merupakan pusat rujukan nasional, sebanyak 19,3% dari 502 pasien anak yang dirawat mengalami sepsis dengan angka mortalitas mencapai 54%.<sup>6</sup>

Biaya pengobatan sepsis, sepsis berat dan septik syok tinggi, sehingga Penyakit harus didiagnosis dini untuk mendapatkan pengobatan yang efektif.<sup>7,8</sup> Diagnosis dini lebih efektif daripada mendapatkan pengobatan sepsis namun terlambat dimulai.<sup>7,9</sup>

Sepsis umumnya ditandai dengan parameter klinis dan laboratorium Tanda-tanda klinis pertama dari sepsis biasanya tidak khas dan spesifik, misalnya demam atau leukositosis. Gejala klinis ini tidak spesifik untuk sepsis dan sering memberi pengertian yang salah karena gejala gejala ini dapat terjadi pada pasien penyakit kritis dengan SIRS oleh karena reaksi organisme tanpa infeksi.<sup>7-11</sup> Kultur darah masih merupakan pemeriksaan penunjang utama untuk mengetahui adanya infeksi bakteri. Hasil kultur darah harus menunggu selama beberapa hari, sementara pasien harus mendapat pengobatan yang tepat dalam waktu segera dan hasil kultur darah positif bisa juga karena faktor kontaminasi dan hasil kultur negatif belum tentu menyingkirkan sepsis. Pemeriksaan laboratorium yang cepat dan dapat diandalkan untuk menyingkirkan adanya infeksi bakteri sangat diperlukan untuk indikasi pemberian antibiotika yang tepat, lama tinggal dirumah sakit dan total biaya pengobatan.<sup>10,12</sup>

Dokter dihadapkan untuk memantau respon pasien terhadap terapi, perkembangan untuk menjadi syok septik, kegagalan multisistem organ, kematian selain mendiagnosa adanya sepsis, dengan alasan ini dikembangkan biomarker dalam bidang sepsis untuk melengkapi

penilaian klinis dan memberikan informasi untuk diagnostik, monitoring, pengambilan keputusan terapi dan tingkatan sepsis.<sup>13,14</sup>

## **A. Sepsis Pada anak**

### **A.1. Definisi**

Saat ini penatalaksanaan sepsis pada anak masih yang terus dikembangkan dan dievaluasi. *The international consensus Conference on Pediatric Sepsis and Organ Dysfunction* telah mengembangkan mengenai definisi *Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)*, infeksi, sepsis, sepsis berat, syok septik dan *multiple organ dysfunction syndrome (MODS)*.<sup>1,15</sup>

Sepsis adalah suatu keadaan ditemukaannya gejala SIRS dan keberadaan atau hasil dari kecurigaan atau bukti infeksi.<sup>5,10,15</sup> Perbedaan antara definisi SIRS pada dewasa dan anak, definisi SIRS pada anak harus dijumpai salah satunya adalah terdapatnya suhu tubuh abnormal atau hitung leukosit yang abnormal.<sup>5,10,15,16</sup>

Goldstein dkk dalam *international pediatric sepsis consensus conference* telah memodifikasi definisi sepsis dan gagal organ yang dikeluarkan pada Consensus conference tahun 1992. Berdasarkan perubahan fisiologis, tanda-tanda vital dan data laboratorium yang normal pada anak, maka Goldstein mengelompokkan usia menjadi 6 kelompok yaitu bayi baru lahir (usia 0 hari hingga 1 minggu), neonatus (usia 1 minggu hingga 1 bulan), bayi (usia 1 bulan hingga 1 tahun), balita (usia 2 hingga 5 tahun), anak usia sekolah (usia 6 hingga 12 tahun) dan remaja atau dewasa muda usia 13 hingga 18 tahun. Tanda-tanda vital dan variabel laboratorium sesuai usia yang digunakan sebagai acuan dalam menegakkan diagnosis.<sup>1,15</sup>

SIRS terdapatnya setidaknya dua dari empat kriteria. Salah satunya yang harus ada adalah terdapatnya suhu tubuh abnormal atau hitung leukosit yang abnormal: Suhu inti tubuh  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  atau  $< 36^{\circ}\text{C}$ , Takikardia (rerata frekuensi nadi  $> 2$  SD diatas normal menurut umur tanpa adanya stimulus eksternal, obat yang dikonsumsi secara kronik atau stimulus nyeri, atau sesuatu yang tidak bisa diterangkan, terjadi elevasi frekuensi nadi selama 0,5 sampai dengan 4 jam atau pada anak  $< 1$  tahun: bradikardi, yang didefinisikan sebagai rerata frekwensi nadi  $<$  persentil 10 menurut umur tanpa adanya stimulus vagal eksternal, pengobatan dengan beta-bloker atau penyakit jantung bawaan, atau sesuatu yang tidak bisa diterangkan terjadi depresi nadi selama lebih dari 0,5 jam. Rerata frekuensi napas  $> 2$  SD diatas normal menurut umur atau dipakainya ventilasi mekanik untuk suatu proses akut yang tidak berhubungan dengan penyakit neuromuskular atau dalam pengaruh anastesi. Hitung lekosit meningkat atau menurun sesuai usia (bukan lekopenia sekunder akibat pemberian kemoterapi) atau neutrofil imatur  $> 10$ .<sup>1,5,15</sup>

Infeksi merupakan kecurigaan atau adanya bukti (melalui kultur yang positif, pewarnaan jaringan atau uji PCR) infeksi yang disebabkan oleh patogen apa saja atau sindrom klinik yang berhubungan dengan kemungkinan infeksi yang tinggi. Tanda infeksi meliputi: adanya sel darah putih dicairan tubuh yang steril, atau kultur positif (urin, darah, sputum) atau viskus yang mengalami perforasi atau pemeriksaan radiologi pada pasien dengan sputum purulen menunjukkan gambaran pneumonia. Bukti infeksi adalah temuan kultur positif (darah, urin atau spesimen lainnya) dan atau kadar prokalsitonin (PCT)  $\geq 2,0$  ng/ml. Sepsis merupakan SIRS yang terjadi akibat infeksi, baik infeksi yang

sudah terbukti maupun yang masih dicurigai. Sepsis berat suatu keadaan sepsis ditambah dari satu yang berikut yaitu disfungsi organ kardiovaskular atau sindroma gawat napas akut atau lebih disfungsi organ lainnya.<sup>1,5,15</sup>

## B.Etiologi Sepsis

Penyebab sepsis terbesar adalah bakteri gram negatif (60% sampai 70% kasus), yang berbagai produknya dapat menstimulasi sel-sel imun yang kemudian akan terpacu untuk melepaskan mediator-mediator inflamasi.<sup>17</sup> Produk yang berperan penting terhadap sepsis adalah lipopolisakarida (LPS), yang merupakan struktur dominan pada membran luar bakteri gram negatif. *Peptidoglycan* bakteri gram positif, bahan bahan polisakarida tertentu, serta enzim ekstraseluler dan toksin tertentu dapat memicu respon yang sama seperti LPS.<sup>17-20</sup>

Respon tubuh setelah invasi mikroba merupakan hasil interaksi yang kompleks antara leukosit, mediator humoral dan endotel vaskuler.<sup>10,17</sup>

## B.Biomarker Sepsis

### B.1. Definisi

Biomarker merupakan protein yang dijumpai dalam darah atau cairan tubuh, dimana pengukuran dapat menginformasikan tentang penyakit dan dapat digunakan untuk manajemen pengambilan keputusan.

13,21

**Tabel 1.** Tanda fisiologis, produk mikroba,protein tubuh untuk mendiagnosa dan memonitor Sepsis<sup>16</sup>

Klasifikasi	Meningkat	Menurun
Produk Antimikroba	Endotoksin Enterobakterial antigen Candida antigen DNA bakteri	
Parameter fisiologis	Temperatur Denyut jantung Cardiak indek Frekwensi pernapasan	Temperatur Denyut jantung Tekanan darah Resistensi pembuluh darah sistemik
Sel hematopoitik	Neutrofil, Monosit	Neutrofil, monosit, Trombosit
Marker sel permukaan	Polimorfonuklear neutrofil Monosit CD11b, Monosit CD40 Monosit CD63, Monosit CD64 E-selectin	Monosit human leukosit Monosit TNF reseptor
Sitokin	IL-1, IL-6, IL-8,IL-10,IL18, TNF, <i>Macrophag inflamamatory protein-1</i> <i>High-mobility group box-1 protein,</i> Leptin, Melanosit stimulating hormone	
Akute fase reaktan	C-reaktif protein, Lipopolysaccharide- Binding protein, Fibrinogen,	Albumin, Prealbumin
Mediator koagulasi	<i>Fibrin degradasi products,</i> <i>von Willebrand factor,</i> <i>Plasminogen actifator inhibitor,Tissue plasminogen</i> D-dimers, Thrombomodulin,	<i>Antithrombin III,</i> Protein C <i>activator</i>
<i>Procoagulant activity</i>		
Proses dalam sel	Limfosit apoptosis	Neutrofil apoptosis Sintesis TNF

Efektifitas dari biomarker diukur dalam sensitifitas, spesifisitas. Biomarker harus mempunyai nilai sensitifitas yang tinggi (kemungkinan negatif semu kecil) dan nilai spesifisitas yang tinggi (kemungkinan hasil positif semu kecil). Biomarker yang baik harus sensitif dan spesifik. Sensitif dan spesifitas dari suatu biomarker tergantung kepada titik potong yang dipakai pada suatu tempat.<sup>7,13</sup>

Dalam beberapa publikasi biomarker dapat digunakan sebagai: diagnostik, pemantauan (prognostik), stratifikasi dan biomarker pengganti. Biomarker sebagai diagnostik dapat menetapkan ada tidaknya suatu penyakit atau kondisi klinis. Biomarker sebagai prognostik dapat memantau perkembangan dari suatu penyakit, intervensi pengobatan dan keberhasilan dari suatu pengobatan. Stratifikasi biomarker untuk mengelompokkan suatu derajat keparahan yang bertujuan untuk intervensi pengobatan. Biomarker pengganti untuk memprediksi hasil akhir dari suatu penyakit seperti kematian atau komplikasi penyakit yang serius.<sup>9,13</sup>

## B.2. Biomarker diagnostik untuk sepsis

Biomarker diagnostik berguna untuk konfirmasi atau menghilangkan kecurigaan terhadap infeksi dan penting dalam manajemen medis pasien. Apabila terbukti tidak ada infeksi dan SIRS disebabkan oleh faktor noninfeksi dan proses inflamasi maka penggunaan antibiotika dapat dihindari. Apabila terjadi infeksi harus dikonfirmasi dan sangat disarankan diawal penyakit dengan menggunakan analisis biomarker sehingga regimen antibiotik selektif dapat dipilih untuk mengidentifikasi dan menghilangkan sumber infeksi.<sup>9,13,22</sup>

Penggunaan kombinasi biomarker menghasilkan penyaring atau test diagnostik yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik dibandingkan dengan pemeriksaan biomarker tunggal.<sup>16</sup>

### B.3. C-reaktive protein ( CRP )

Salah satu biomarker yang ditemukan paling awal digunakan untuk mendiagnosa infeksi. CRP merupakan reaktan fase akut yang ditemukan dalam darah yang diproduksi oleh hepatosit, dalam pengaturan infeksi atau pada jaringan yang cedera. CRP merupakan salah satu protein yang kadarnya dalam darah meningkat pada infeksi akut sebagai respon imunitas nonspesifik.<sup>13,16,23</sup>

CRP mengikat berbagai mikroorganisme yang membentuk kompleks dan mengaktifkan komplemen jalur klasik. Produksi CRP dipicu oleh sitokin (IL-1, IL-6, dan TNF- ), konsentrasi akan meningkat dalam waktu 4-6 jam setelah rangsangan inflamasi.<sup>23,24</sup>

CRP dapat meningkat 100x atau lebih dan berperan pada imunitas nonspesifik yang dengan bantuan  $Ca^{++}$  dapat mengikat berbagai molekul antara lain fosforilkolin yang ditemukan pada permukaan bakteri/jamur dan dapat mengaktifkan komplemen (jalur klasik). CRP juga mengikat protein C dari pneumokokus dan berupa opsonin.<sup>24</sup>

Peningkatan sintesis CRP akan meningkatkan viskositas plasma sehingga laju endap darah juga akan meningkat. CRP yang tetap tinggi menunjukkan infeksi yang persisten.<sup>23,24</sup>

CRP tidak dapat membedakan antara infeksi yang disebabkan oleh virus, bakteri dan inflamasi non infeksi, oleh karena mempunyai nilai spesifitas yang kurang, untuk membantu menegakkan diagnosa sepsis maka CRP dikombinasi dengan dengan biomarker lain.<sup>13,25</sup>

#### B.4. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin sebagai biomarker sepsis telah digunakan sebagai parameter rutin klinis untuk menegakkan sepsis dan memantau pasien dengan sakit kritis. Prokalsitonin pertama kali diidentifikasi dari sel medullary tiroid carcinoma. Prokalsitonin adalah protein yang terdiri dari 116 asam amino dengan berat molekul  $\pm$  13-kDa yang dikode dengan gen Calc-I yang terletak pada kromosom 11 dan diproduksi pada sel C kelenjar tiroid sebagai prohormon dari calcitonin.<sup>13,22,25-29</sup>

Penelitian yang pertama tahun 1993 dimana serum prokalsitonin meningkat pada pasien dengan sepsis. Prokalsitonin diinduksi oleh endotoksin yang dihasilkan bakteri selama infeksi sistemik. Infeksi yang disebabkan oleh protozoa, virus dan penyakit autoimun tidak menginduksi prokalsitonin.<sup>26,30-31</sup>

Penelitian terbaru menyarankan pentingnya monitoring konsentrasi prokalsitonin plasma dalam mendiagnosis sepsis.<sup>10</sup> Konsentrasi prokalsitonin plasma penting untuk membedakan penyebab sepsis yang bukan disebabkan oleh non infeksi dan berhubungan dengan tingkat keparahan dari infeksi.<sup>10-13</sup> Nilai *cutoff* optimal prokalsitonin belum banyak dipublikasikan dan dapat berbeda secara signifikan tergantung populasi yang diteliti. Nilai prokalsitonin yang tinggi dapat dijumpai pada keadaan post operasi jantung dan dada, sedangkan pasien dengan infeksi saluran napas bawah mempunyai *nilai cutoff* yang rendah.<sup>29</sup>

Konsentrasi prokalsitonin muncul cepat dalam 2 jam setelah rangsangan, puncaknya setelah 12 jam sampai 48 jam dan secara perlahan menurun dalam 48 jam. Pada keadaan inflamasi akut akibat bakteri konsentrasi prokalsitonin  $>$  1 ng/ml. Pada kasus akibat infeksi

virus konsentrasi Prokalsitonin  $> 0,05$  ng/ml tetapi  $< 1$  ng/ml. Konsentrasi prokalsitonin dapat menurun menjadi normal bila ada respon terapi antibiotika lebih cepat dibandingkan dengan CRP.<sup>10</sup>

Pengukuran Prokalsitonin serial berguna untuk prognosis marker. Penurunan prokalsitonin setelah 24 jam terapi menunjukkan nilai prognostik signifikan yang baik.<sup>13</sup> Penelitian studi observasional dimana prokalsitonin diperiksa dari hari ke hari, perubahan nilai mencapai nilai optimum, prediktor untuk mortalitas pada pasien penyakit kritis dewasa. Mortalitas akan semakin tinggi dengan meningkatnya prokalsitonin, peningkatan dari CRP dan jumlah leukosit tidak dapat menunjukkan mortalitas.<sup>34</sup>

Berbagai penelitian telah menunjukkan keunggulan diagnostik prokalsitonin dibandingkan dengan CRP dalam menegakkan sepsis dari SIRS. Prokalsitonin dapat membedakan kelompok yang mengalami sepsis dan SIRS dimana AUC (*area under curve*) dari prokalsitonin dari penelitian ini 0.71, CRP 0.65.<sup>35</sup> Prokalsitonin lebih baik dibandingkan dengan CRP dalam membedakan enam kelas pasien: pasien tanpa SIRS, SIRS, infeksi lokal, sepsis, sepsis berat dan septik syok.<sup>36</sup> Prokalsitonin meningkat secara signifikan sesuai dengan tingkat keparahan penyakit (AUC:0.99) dibandingkan dengan CRP (AUC:0.54).<sup>37</sup> Penelitian dalam menegakkan adanya infeksi bakteri sistemik mendapatkan sensitivitas PCT 70.2% dibandingkan dengan kultur darah 42.6%.<sup>12</sup>

Prokalsitonin menunjukkan cukup baik sebagai biomarker diagnostik dan biomarker prognostik.<sup>13</sup> Beberapa penelitian menunjukkan prokalsitonin berkorelasi dengan keparahan penyakit, kegagalan organ multisistem dan kematian.<sup>10,37,38</sup> Prokalsitonin lebih baik

dibandingkan dengan CRP dalam menentukan derajat keparahan penyakit.<sup>37</sup>

Prokalsitonin semakin digunakan sebagai panduan dalam penggunaan antibiotik.<sup>22,37,37,39,40</sup> Pengukuran serial prokalsitonin sebagai monitoring biomarker untuk memulai dan membatasi penggunaan antibiotik, hal ini bertujuan untuk mengurangi resistensi terhadap pemakaian antibiotika dan efek samping nefrotoksik dan reaksi alergi.<sup>13,22</sup> Beberapa penelion yang dilakukan pada dewasa telah menggunakan algoritme dalam penggunaan antibiotika dengan prokalsitonin.<sup>13,40</sup> Kopterides melakukan penelitian secara metaanalisis pada sepsis neonatus menunjukkan hasil yang sama dengan penelitian dewasa.<sup>41</sup>

Nilai prokalsitonin dapat digunakan memutuskan untuk memulai terapi antibiotik atau tidak, memutuskan untuk menggantikan terapi antibiotika jika konsentrasi prokalsitonin masih terus meningkat secara persisten dan memutuskan untuk menghentikan pengobatan antibiotika.<sup>37,41</sup>

Prokalsitonin bukan merupakan baku emas untuk mendiagnosis sepsis dan masih terdapat keterbatasan. Konsentrasi prokalsitonin yang rendah akan memperlihatkan hasil yang palsu, jika dilakukan pemeriksaan yang terlalu dini (sebelum empat sampai enam jam) setelah timbulnya sakit. Konsentrasi yang tinggi dapat terjadi setelah pembedahan, trauma, luka bakar, syok dan SIRS berat non infeksius lainnya. Pemeriksaan serial sangat penting pada kasus kasus ini.<sup>10</sup>

Tabel 2. Nilai prokalsitonin untuk manajemen klinis pada penyakit kritis pada anak<sup>10</sup>

---

---

**Nilai absolut prokalsitonin (ng/ml)****interpretasi****klinis**

&lt; 0,1

tidak ada infeksi

0.1-0.25

tidak ada infeksi, kemungkinan

kecil

0.25-0.50

adanya infeksi lokal

infeksi lokal, kemungkinan kecil

0.50-1.0

adanya infeksi

infeksi lokal, kemungkinan non

1.0-5.0

infeksius-SIRS

sepsis, kemungkinan non

infeksius-

SIRS berat

5.0-100

sepsis berat, septik syok

&gt;100

septik syok, resiko tinggi

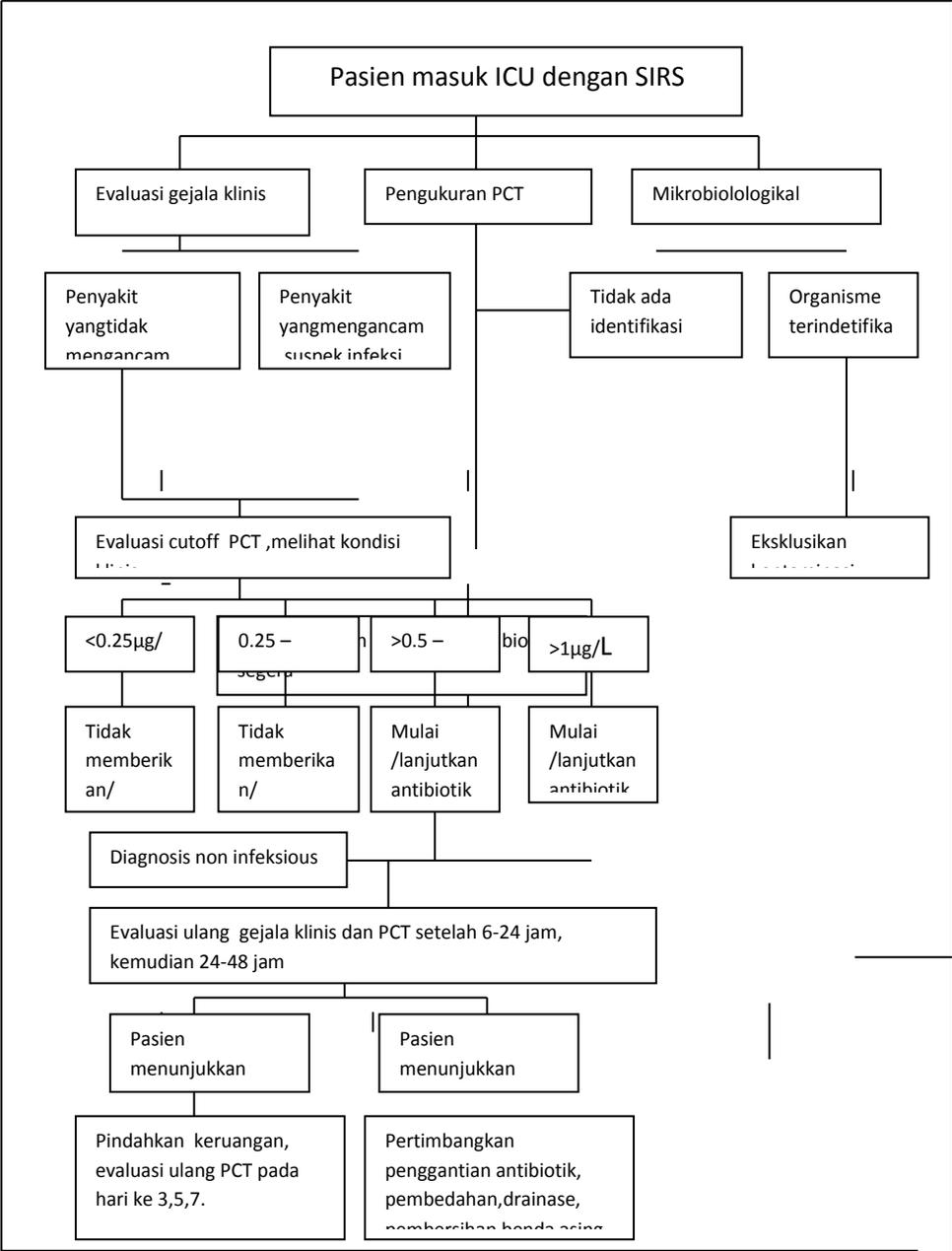
kematian

**Nilai prokalsitonin selama perawatan****Interpretasi klinis**Nilai tetap tinggi atau meningkat  
terapi

evaluasi jelek, pergantian

Nilai turun

evaluasi baik, pertahankan terapi



**Gambar 1.** Panduan pemberian antibiotika berdasarkan nilai prokalsitonin pada pasien penyakit kritis<sup>40</sup>

## B.5. Laktat

Biomarker ini mempunyai relevansi spesifik untuk membedakan sepsis dan syok septik dengan memprediksi tingkat laktat serum.<sup>13,42</sup> Selama beberapa dekade serum laktat telah diakui dan dimanfaatkan sebagai indikator hipoksia jaringan, yang mempunyai relevansi langsung pada patofisiologi utama yang membedakan antara sepsis dan septik syok.<sup>42</sup>

Penelitian terbanyak tentang laktat dilakukan pada orang dewasa.<sup>42,43</sup> Laktat serum akan meningkat pada pasien dengan sepsis, peningkatan laktat menunjukkan peningkatan mortalitas. Pasien yang menunjukkan penurunan laktat dengan pengobatan mempunyai hasil akhir yang lebih baik dibandingkan dengan laktat yang tetap tinggi. Laktat dapat digunakan sebagai diagnostik, monitoring dan prognostik biomarker.<sup>42</sup>

## B.6. Interleukin 6 (IL-6)

Interleukin 6 (IL-6) diinduksi oleh TNF- $\alpha$ . IL-6 berfungsi dalam imunitas nonspesifik dan spesifik.<sup>7,24</sup> IL-6 merupakan biomarker dapat menunjukkan tingkat keparahan dari suatu respon inflamasi. Biomarker ini tidak spesifik pada infeksi yang disebabkan oleh bakteri. IL-6 dapat diinduksi pada keadaan setelah pembedahan, penyakit autoimun, reaksi transplantasi dan infeksi virus. Keadaan immunosupresi dapat menurunkan respon IL-6.<sup>7</sup>

Konsentrasi IL-6 meningkat pada keadaan sepsis berat dan syok septik sehingga IL-6 merupakan mediator penting pada keadaan syok septik.<sup>7,44,45</sup> Konsentrasi IL-6 dalam mendiagnosis sepsis masih dibawah PCT.<sup>5,38</sup> Penelitian lain menunjukkan IL-6 bukan merupakan biomarker

yang ideal untuk mendiagnosa sepsis menjadi sepsis berat atau syok septik.<sup>7,44</sup>

IL-6 sering digunakan sebagai biomarker pada sepsis neonatorum.<sup>7</sup> IL-6 mempunyai respon yang cepat tapi mempunyai nilai spesivitas yang rendah. IL-6 banyak digunakan sebagai marker oleh neonatologist namun dari beberapa penelitian menunjukkan PCT mempunyai sensitivitas dan spesifitas yang lebih baik.<sup>47,48</sup>

### B.7. Interleukin 8 (IL-8)

Interleukin 8 (IL-8) berfungsi untuk migrasi neutrofil dan magrofag ketempat peradangan.<sup>24</sup> Anak yang sehat mempunyai nilai IL-8 yang tidak tinggi. IL-8 digunakan sebagai diagnostik marker untuk sepsis bakterial dan anak dengan neutropeni.<sup>13</sup>

IL-8 telah dilaporkan berfungsi sebagai prediktor kuat syok septik pada anak yang mendapat standard perawatan.<sup>49</sup> Hal ini berdasarkan penelitian genom pada anak yang mengalami syok septik. Penelitian ini mengusulkan pengukuran IL-8 dilakukan dalam waktu 24 jam pertama anak masuk keruang intensif, dapat digunakan untuk pengelompokan anak dengan septik syok yang memiliki resiko rendah yang telah mendapat perawatan.<sup>50</sup>

Tabel 3. Nilai sensitifitas dan spesitifitas biomarker tunggal dan kombinasi infeksi pada anak<sup>16</sup>

Marker	Diagnosis	Sensitivitas (nilai titik potong)	Spesitivitas (nilai titik potong)	Nilai duga positif (nilai titik potong)
WBC 45% 56% 61%	SBI	52%	74%	78%
	MCD	69%	67%	77%
	S pneumonia	65%	79%	82%
Vs M. pneumonia				
CRP 83% 72% 94% 90% 73%	Akut	94%	32%	61%
	Pyelonefritis	74%	77%	78%
	SIRS/sepsis	70%	89%	53%
	SBI	79%	79%	61%
	Sepsis/ Pneumonia	77%	75%	86%

67%	S. pneumonia	88%	40%	72%
58%	Vs	70%	52%	81%
	M.pneumonia			
IL-6 91%	SIRS/sepsis	55%	78%	30%
77%	SBI	36%	80%	38%
58%	Sepsis/ Pneumonia	68%	88%	71%
56%	S.pneumonia vs M. pneumonia	66%	83%	86%
PCT 86,8%	Akut pyelonephritis	90,7%	70,2%	77%
83,0%		88,3%	93,6%	93,7%
81,4%		81,4%	93,6%	93,6%
91%	SIRS/sepsis	55%	80%	33%
96%	SBI	93%	74%	60%
91%	MCD	94%	93%	95%
88%	S.pneumonia vs	95%	60%	80%
60%	M.pneumonia	86%	88%	90%

		63%	96%	96%
60%				
IL-6	Sepsis/pneumonia	94%	63%	79%
87%				
dan CRP				
PCT	MCD	80%	95%	96%
76%				
dan CRP				
PCT	demam dan	94%	90%	79%
92%				
Dan IL-8	neutropenia	100%	50%	44%
100%				

MCD: Meningococcal disease , SBI: serious bacterial infection

---

## Ringkasan

Sepsis dan septik syok merupakan suatu sindroma klinis yang heterogen yang dapat sulit bagi seorang dokter untuk mendiagnosa, memonitor dan memprediksi hasil akhir. Biomarker membantu dalam mendiagnosa sepsis, dapat membedakan penyebab infeksi dari penyebab proses inflamasi lainnya, memantau respon terapi dan memprediksi hasil akhir.

Prokalsitonin lebih baik dari pada CRP dalam membedakan infeksi dari inflamasi dan dapat memberikan monitoring dan prognostik. Prokalsitonin bukan merupakan biomarker yang sempurna untuk mendiagnosa sepsis namun prokalsitonin merupakan biomarker yang paling baik saat ini. Laktat dapat membantu dalam mengidentifikasi syok septik dan menilai respon terhadap terapi.

Penggunaan kombinasi biomarker menghasilkan penyaring atau test diagnostik yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik dibandingkan dengan pemeriksaan biomarker tunggal. Diagnosis sepsis pada anak dengan penyakit kritis membutuhkan: evaluasi klinis yang cermat, monitoring biomarker yang terus menerus dan kultur darah.

## **Daftar Pustaka**

1. Wynn J, Cornell TT, Wong HR, Shanley TP, Wheeler DS. The host response to sepsis and developmental impact. *Pediatr.* 2010; 125:1031-41
2. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest.* 1996; 109:1033-37
3. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Cllermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the united states. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167:695-701
4. Haafiz AB, Kissoon N. The critically ill child. Dalam: Singh NC, penyunting. *Manual of pediatric critical care.* Philadelphia:W.B. Saunders;1977.h.1-11
5. Latief A, Pudjiadi AH, Somasetia DH, Alwy EH, Mulyo GD, Kushartono H, dkk. *Diagnosis dan tatalaksana sepsis pada anak. Rekomendasi ikatan dokter anak Indonesia. Edisi pertama.* 2010. H.1-7
6. *Data Rekam Medik Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, 2009.*
7. Meisner M. Biomarker of sepsis: clinically useful?. *Curr Opin Crit Care.* 2005; 11:473-480
8. Playfor S. Management of the critically ill child with sepsis. *Crit Care & Pain.* 2004; 4:12-6
9. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis Biomarker: a review. *Crit Care.* 2010; 14:1-18
10. Rey C, Arcos ML, Concha A. Procalcitonin as diagnostic and prognostic marker in critically ill children. *Pediatr European.* 2010;4:62-5

11. Dorizzi RM, Polati E, Sette P, Ferrari A, Rizzotti P, Luzzani A. Procalcitonin in the diagnosis of inflammation in intensive care units. *Clin Biochem.* 2006; 39: 1138-43
12. Aikawa N, Fujishima S, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, *et al.* Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother.* 2005; 11:152-9
13. Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. *Expert Rev. Anti infect. Ther.* 2011; 9:71-79
14. Kaplan JW, Wong HR. Biomarker discovery and development in pediatric critical care medicine. *Pediatr. Crit Care Med.* 2010
15. Goldstein BG, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6:1-
16. Carcillo JA, Planquois JMS, Goldstein B. Early markers of infection and sepsis in newborns and children. *Adv Sepsis.* 2006; 5(4):118-25
17. Nasronudin, Hadi U, Vitanata, Erwin AT, Bramantono EAT, Suharto, Soewandojo E. Penyakit infeksi di Indonesia, solusi kini & mendatang. Airlangga University Press, 2007. h.229-45
18. Stacey L, Batemen,seed PC. Procession to pediatric bacteremia and sepsis: covert operation and failures in diplomacy. *Pediatr.* 2010; 126:137-50
19. Daniels R, Nutbeam T. ABC of sepsis. BMJ books. WILEY-BLACKWELL. 2010;5-27
20. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol.* 2007; 170:1435-44
21. Corey E, Ventetuolo MD, Levy MM. Biomarkers: diagnosis and risk assessment in sepsis. *Clin Chest Med.* 2008;29:591-603
22. Schuetz P, Crain MC, Muller B. Procalcitonin and other biomarkers for the assessment od disease severity and guidance of treatment in bacterial infections. *Adv Sepsis.* 2008; 6:82-9
23. Pova P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med.* 2002; 28:235-43
24. Bratawidjaja KG. Immunologi dasar. Edisi tujuh. FKUI, 2006. h.121-130
25. Lopez FRE, Jimenez AER, Tobon GC, Mote JD, Farias ON. Procalcitonin (PCT), C reactive protein (CRP) and its correlation with severity in early sepsis. *Clin Rev Opinions.* 2011; 3:26-31
26. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agent.* 2002; 20:1-9

27. Nylen ES, Seam N, Khosla R. Endocrine markers of severity and prognosis in critical illness. *Crit Care Clin.* 2002; 22:167-79
28. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000; 49:57-61
29. Becker KL, Nylen ES, White JC, Mueller B, Snider Jr RH. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis. *JCEM.* 2004; 89:1512-25
30. Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, Chen JC. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care.* 2004; 8:R12-20
31. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med.* 2008; 36:941-52
32. Pavare J, Grope I, Eihvalfde L, Gardovska D. Diagnostic markers for identifying sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective Study. *The Open Ped Med Journal.* 2009; 3:1-7
33. Alzahrani AJ, Hassan MI, Obeid OE, Diab AE, Qutub HO, Gupta RK. Rapid detection of procalcitonin as an early marker of sepsis in intensive care unit in a tertiary hospital. *IJMMS.* 2009; 1:516-22
34. Jensen Ju, Heslet L, Jensen TH. Procalcitonin Increase in early identification of critically ill patients at high risk mortality. *Crit Care Med.* 2006; 34:2596-2602
35. Simon L, Saint LP, Amre DK, Lacroix J, Gauffin G. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2008; 9:407-13
36. Rey C, Losarcos M, Concha A. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2007; 33:477-84
37. Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Junior RR, Carcillo JA, Leone C, *et al.* Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child.* 2006; 91:117-20
38. Castelli GP, Pognani C, Meisner M., Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care.* 2004; 8:234-42

39. Shehabi Y, Seppelt I. Pro/con debate: is procalcitonin useful for guiding antibiotic decision making in critically ill patients? *Crit care*. 2008; 12:211-5
40. Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr Opin Crit Care*. 2007; 13:578-85
41. Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, Tsantes a, Armaganidis A. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit care Med*. 2010; 38:2229-41
42. Nguyen HB, Loomba M, Yang JJ, Jacobsen G, Shah K, Otero RM *et al*. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Journal of inflammation*. 2010; 7:2-11
43. Revelly JP, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, Cayeux MC, Mette M *et al*. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2005; 33:2235-40
44. Harbarth S, Holeckova K, Froidevauc C, Pittet D, Ricao B, Grau GE *et al*. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:396-402
45. Petilla V, Hynninen M, Takkunen O, Kuesela P, Valtonen M. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med*. 2002; 28:1220-25.
46. Oda S, Hirasawa H, Shiga H. Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS/sepsis). *Cytokine*. 2005; 29:169-175
47. Resch.b, Gusenleitner W. Mueller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr*. 2004; 92:243-45
48. Chirsa C, Pellegrini G, Pandero A. C-reactive protein, interleukin-6 and procalcitonin in the immediate post natal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem*. 2003; 49:60-68
49. Wong HR, Cvijanovich N, Wheeler DS. Interleukin-8 as a stratification tool for interventional trials involving pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178:276-82

50. Wong HR, Shanley TP, Sakthivel B. Genome-level expression profiles in pediatric septic shock indicate a role for altered zinc homeostasis in poor outcome. *Physiol Genomics*. 2007; 30:146-55

# 4

## Terapi Pengganti Ginjal

Maimun Syukri

*Divisi Ginjal Hipertensi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh*

### Pendahuluan

Saat ini, fungsi ginjal dapat didukung dengan beragam metode dan skenario klinis, baik pada pasien rawat jalan maupun sakit kritis. Terapi penggantian ginjal (TPG) dapat dilakukan secara *intermittent* maupun secara *continous* menggunakan metode *extracorporeal* (hemodialisis) atau *paracorporeal* (dialisis peritoneal).

Umumnya pasien dengan penyakit ginjal kronis (PGK) stadium 4-5 (perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR)  $<30$  ml / menit /  $1,73$  m<sup>2</sup>) atau dengan stadium 3 dan fungsi ginjalnya memburuk dengan cepat harus dirujuk untuk penilaian oleh nephrologis. Idealnya pasien harus dirujuk setidaknya satu tahun sebelum mereka dapat diantisipasi untuk memerlukan terapi pengganti ginjal. Tiga pilihan untuk terapi penggantian ginjal yang tersedia untuk pasien dengan stadium akhir penyakit ginjal. Tiga pilihan untuk terapi penggantian ginjal yang tersedia untuk pasien dengan stadium akhir penyakit ginjal:

perawatan konservatif dan kontrol gejala, dialisis (dialysis peritoneal atau hemodialisis), transplantasi ginjal (donor hidup atau donor kadaver).<sup>1,2</sup>

### **Perawatan konservatif pada PGK stadium akhir**

Dialisis mungkin tidak meningkatkan kualitas hidup pada pasien dengan komorbiditas ekstensif. Pasien tua mungkin tidak memiliki harapan hidup yang panjang dengan dialisis. Dalam situasi ini, banyak pasien memilih untuk kontrol gejala tanpa dialisis, menggunakan erythropoietin, vitamin D analog, kontrol diet, antipruritus dan antiemetik yang diperlukan. Pasien tersebut sering memiliki kualitas yang jauh lebih baik dari kehidupan, masuk rumah sakit lebih sedikit (misalnya, dari komplikasi-dialisis terkait) dan lebih mungkin untuk meninggal akhirnya di rumah, bukan di rumah sakit, dibandingkan pasien yang menerima dialisis. 3,4

Perawatan konservatif masih melibatkan manajemen aktif dari komplikasi gagal ginjal. Partisipasi pasien dan pengasuh dalam penyediaan pelayanan dan pendekatan tim multidisiplin termasuk perawat, dokter dan konselor sangat penting untuk manajemen pasien yang efektif.<sup>1</sup>

### **Indikasi**

Indikasi utama untuk TPG adalah gagal ginjal akut atau kronis. Namun, saat ini banyak perdebatan mengenai definisi optimal gagal ginjal, terutama dengan penyakit ginjal akut. Ada 30 definisi gagal ginjal akut dalam literatur, namun definisi dan konsensus baru menjadi pedoman yang tersebar luas. Menurut *guideline* dari *The Kidney Dialysis Outcomes Initiative's*(K/DOQI) PGK stadium 5 didefinisikan dengan

laju filtrasi glomerulus (LFG) <15 ml / menit / 1,73 m<sup>2</sup> atau penggunaan dialisis. LFG adalah estimasi fungsi ginjal dengan menggunakan kreatinin serum dalam rumus Modifikasi Diet Renal Disease (MDRD), Crockcroft- Gault atau persamaan Schwart.<sup>3</sup>

Kelompok *The Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) memberi definisi gagal ginjal akut untuk orang dewasa, dengan tingkat keparahan dari *Risk Injury Failure Loss and End Stage Kidney Disease* (RIFLE).Indikasi di luar ginjal untuk TPG adalah gangguan elektrolit dan asam-basa serta membuang racun (toksin). Begitu juga pada anak-anak yang sakit kritis dengan kelebihan cairan.<sup>3</sup>

## **Hemodialisis**

Indikasi emergency seperti *uremic syndrome, overload syndrome*, anuria dan oliguria, hiperkalemia (K >6,5 mmol/l), Asidosis berat ( pH <7,1 atau bikarbonat <12 meq/l), perikarditis, keracunan alkohol dan obat-obatan serta pasien dengan indikasi hemodialisis kronik.Kontra indikasi hemodialisis : malignansi stadium lanjut (kecuali multiple myeloma), penyakit Alzheimer's, multi-infarct dementia, sindroma hepatorenal,sirosis hati tingkat lanjut dengan enselopati, hipotensi, penyakit terminal, dan *organic brain syndrome*.<sup>1,3</sup>

## **Peritoneal Dialisis**

Peritoneal Dialysis merupakan salah satu terapi pengganti ginjal yang fungsinya sama dengan hemodialisis, tetapi dengan metode yang berbeda. Peritoneal dialisis adalah metode dialisis dengan bantuan membran peritoneum (selaput rongga perut), jadi darah tidak perlu

dikeluarkan dari tubuh untuk dibersihkan dan disaring oleh mesin dialisis.<sup>4,5</sup>

## **Jenis Peritoneal Dialisis**

1. APD (*Automated Peritoneal Dialysis*). Merupakan bentuk terapi dialysis peritoneal yang baru dan dapat dilakukan di rumah, pada malam hari sewaktu tidur dengan menggunakan mesin khusus yang sudah diprogram terlebih dahulu.
2. CAPD (*Continous Ambulatory Peritoneal Dialysis*). Bedanya tidak menggunakan mesin khusus seperti APD. Dialisis peritoneal diawali dengan memasukkan cairan dialisis (cairan khusus untuk dialisis) ke dalam rongga perut melalui selang kateter, lalu dibiarkan selama 4-6 jam.<sup>4,5</sup>

**Indikasi:** bayi dan anak-anak, pasien dengan ketidakstabilan hemodinamik pada hemodialisis, pasien dengan akses vaskular sulit.

**Kontra Indikasi:** hilangnya fungsi membran peritoneum, operasi berulang pada abdomen, kolostomi, ukuran tubuh yang besar (kemungkinan dengan PD yang adekuat tidak tercapai), identifikasi problem yang potensial timbul sebelum CAPD dimulai, apakah pasien perlu seorang asisten (keterbatasan fisik / mental), hernia, penglihatan kurang, dan malnutrisi yang berat

**Keuntungan Peritoneal Dialisis:**

- Dapat dilakukan sendiri di rumah atau tempat kerja
- Pasien menjadi mandiri (independen), meningkatkan percaya diri

- Sempel, dapat dilatih dalam periode 1-2 minggu.
- Jadwal fleksibel, tidak tergantung penjadwalan rumah sakit sebagaimana HD
- Pembuangan cairan dan racun lebih stabil
- Diit dan intake cairan sedikit lebih bebas
- Cocok bagi pasien yang mengalami gangguan jantung
- Pemeliharaan residual renal function lebih baik pada 2-3 tahun pertama

Komplikasi anemia, kejang otot, mual, muntah, sakit kepala, rasakan panas, berkeringat, kelemahan atau pusing, infeksi pada organ rongga perut, pericarditis, masalah-masalah neurologis, dan keseimbangan kalsium dan fosfor.<sup>4,5</sup>

### **Transplantasi Ginjal**

Data epidemiologi global dari beberapa tahun lalu melaporkan bahwa penderita gagal ginjal tahap akhir yang harus mendapatkan terapi pengganti ginjal terus bertambah. Diperkirakan terdapat 1.4 juta penderita gagal ginjal tahap akhir dan penambahan pasien baru 8% tiap tahun. Di Inggris terdapat 47.000 orang yang mendapatkan terapi pengganti ginjal. Di Amerika Serikat terdapat 250.000 penderita transplantasi ginjal, 6037 penderita mendapat donor dari *living donor* dan sisanya dari *cadaveric donor*. Transplantasi ginjal dapat menghemat biaya yang sangat bermakna dari penderita PGA tahap akhir dibandingkan dengan yang menjalani dialisis. Keberhasilan transplantasi ginjal menjadikan kualitas hidup penderita PGA tahap akhir lebih baik. Penderita nefropati diabetik dan anak-anak sangat disarankan untuk

transplantasi ginjal. Kendala untuk transplantasi ginjal adalah minimnya donor, sehingga harus menunggu dalam waktu lama.<sup>8,9</sup>

Kegagalan transplantasi ginjal disebabkan oleh rejeksi kronik, disfungsi graft, dan nefrotoksik sehingga penderita memerlukan dialisis lagi atau mencari donor baru. Indikasi, PGK stage 5, usia 13-60 tahun. Kontra indikasi relative ;berumur lebih dari 65 tahun, kanker, infeksi akut (tuberkolosis, infeksi saluran kemih, hepatitis B dan C), HIV dan obesity.<sup>8,9</sup>

## Daftar Pustaka

1. Fleming GM. Renal Replacement Therapy Review: Past, present and future. *Organogenesis* 2011; 71: 2-12.
2. Just PM, Riella MC, Tschosik EA, Noe LL, Bhattacharyya SK, deCharro F. Economic evaluations of dialysis treatment modalities. *Health Policy* 2008;86:163-80.
3. Edelstein CL. Biomarkers of acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15:222-34.
4. Jha V. Peritoneal dialysis in India: current status and challenges. *Perit Dial Int* 2008;28:36-41.
5. Yu AWY, Chau KF, Ho YW, Li PKT. Development of the "Peritoneal Dialysis First" model in HongKong. *Perit Dial Int* 2007;27:53-5.
6. Ma TM, Walker RE, Eggleton K, Marshall MR. Cost comparison between sustained low efficiency daily dialysis/ diafiltration (SLEDD) and continuous renal replacement therapy (CRRT) for ICU patients with ARF. *Nephrology* 2002;7:54.
7. Rauf AA, Long KH, Gajic O, Anderson SS, Swaminathan L, Albright RC. Renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care unit: An observational outcomes analysis. *J Int Care Med* 2008;23:195-203.
8. Dixon BF and Vecihi B. Assessment and Management of Renal Transplantation Patient. *Medscape*, update Jul 21, 2015.
9. Pau TRT, Michelle W, Nadey H, David T, and Vassilios P. Renal Transplantation. *BMJ* 2011;343, pp 1-8

## **Malaria : Dari Sudut Pandang Biologi Molekuler**

**Kurnia Fitri Jamil**

*Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD dr. Zainoel  
Abidin, Banda Aceh*

### **Abstrak**

*Plasmodium falciparum malaria tetap menjadi salah satu dari tiga penyebab-patogen tertentu yang paling penting dari kematian manusia di dunia saat ini. Lebih penting lagi, jumlah kematian tahunan akibat malaria, diperkirakan antara 1,5 dan 2,7 juta pada tahun 1997, tampaknya tetap stabil atau bahkan meningkat selama periode ini. Masalah malaria telah diperburuk dalam beberapa tahun terakhir oleh pengembangan dan penyebaran cepat resistensi di *P. falciparum* terhadap obat antimalaria yang lebih umum digunakan dan terjangkau. Resistensi klorokuin, yang pertama kali muncul di Afrika Timur pada akhir 1970-an, kini telah menyebar di hampir seluruh benua, dan ketahanan terhadap pirimetamin-sulfadoksin (*Fansidar*) telah mengikuti dengan cepat. Kemajuan diterapkan penting dalam penelitian telah dilakukan di bidang *Anopheles* identifikasi spesies, penentuan dasar molekul berbagai jenis resistensi insektisida dan pemahaman fenomena genetik populasi seperti ukuran Deme, aliran gen, ukuran populasi efektif dan dalam-takson struktur populasi menunjukkan adanya spesies yang muncul atau samar. Dengan penyebaran di seluruh dunia yang cepat resistensi parasit terhadap obat antimalaria yang lebih terjangkau dan sebelumnya banyak digunakan seperti klorokuin, komunitas pengendalian malaria telah kembali ke strategi berdasarkan insektisida, terutama penggunaan kelambu diresapi dengan insektisida piretroid. Bahkan, program untuk kelambu insektisida-diresapi sekarang sedang*

*diimplementasikan sebagai komponen kunci dari program pengendalian negeri di banyak negara malaria di dunia.*

***Kata kunci*** : *Malaria, Plasmodium falciparum, Polymerase Chain Reaction*

## **Pendahuluan**

Plasmodium falciparum malaria tetap menjadi salah satu dari tiga penyebab-patogen tertentu yang paling penting dari kematian manusia di dunia saat ini. 1998 Laporan Kesehatan Dunia menyatakan bahwa ada kasus sekarang lebih malaria di dunia, mungkin 300-500000000 per tahun (meremehkan utama dalam pikiran banyak) daripada ada pada tahun 1954 (kemudian diperkirakan 250 juta). Lebih penting lagi, jumlah kematian tahunan akibat malaria, diperkirakan antara 1,5 dan 2,7 juta pada tahun 1997, tampaknya tetap stabil atau bahkan meningkat selama periode ini. Masalah malaria telah diperburuk dalam beberapa tahun terakhir oleh pengembangan dan penyebaran cepat resistensi di *P. falciparum* terhadap obat antimalaria yang lebih umum digunakan dan terjangkau. Resistensi klorokuin, yang pertama kali muncul di Afrika Timur pada akhir 1970-an, kini telah menyebar di sebagian besar benua, dan ketahanan terhadap pirimetamin-sulfadoksin (Fansidar) telah mengikuti dengan cepat. Munculnya resistensi insektisida di vektor malaria di Afrika (lihat di bawah) mengancam untuk memperburuk lebih lanjut masalah.

## **Identifikasi spesies vektor**

Jumlah vektor malaria yang merupakan anggota dari kompleks tersebut terus meningkat sebagai penduduk vektor lebih tunduk pada

analisis populasi hati (lihat di bawah), menunjukkan bahwa banyak literatur ilmiah yang menjelaskan ekologi vektor malaria dan keterlibatan mereka dalam transmisi untuk

**Tes hibridisasi.** Sebagian besar tes DNA pertama berdasarkan untuk mengidentifikasi spesies samar (mengabaikan untuk analisis diskusi ini struktur kromosom) didasarkan pada hibridisasi tes yang terdeteksi spesies-spesifik perbedaan dalam urutan yang sangat berulang.

**Metode *polymerase chain reaction*.** Dengan pengembangan dan penyempurnaan dari *polymerase chain reaction* (PCR) teknologi di tahun 1980 pertengahan dan akhir, tes PCR berbasis menjadi lebih populer. Meskipun secara acak diperkuat polimorfik DNA-PCR telah digunakan dalam identifikasi spesies *Anopheles*, tes PCR spesies-diagnostik lebih sering ditargetkan pada daerah-daerah tertentu dari keluarga gen berulang, seperti DNA ribosom (rDNA) yang ditemukan berbeda antara spesies samar.

PCR amplifikasi daerah dari rDNA, diikuti oleh enzim restriksi pencernaan atau dengan untai DNA tunggal polimorfisme konformasi juga telah digunakan untuk mengembangkan tes untuk bentuk kromosom yang berbeda dari *A. gambiae*, kompleks *punctulatus A.*, kelompok *funestus A.* dan *A.* Kelompok *minimus*. Meskipun kedua pendekatan ini secara teknis sedikit lebih rumit daripada sederhana rDNA-PCR (untai DNA terutama tunggal polimorfisme konformasi), mereka menawarkan beberapa keuntungan, yang paling penting adalah bahwa sequencing tidak prasyarat untuk assay pembangunan. Karena sekuensing tidak diperlukan, alat tes dapat digunakan sebagai alat skrining populasi untuk survei untuk variasi yang mungkin menjadi indikasi keberadaan spesies samar.

## **Resistensi insektisida**

Insektisida memainkan peran sentral dalam mengendalikan vektor nyamuk malaria dan akan terus melakukannya di masa mendatang. Namun, penggunaan mana-mana sejumlah insektisida bagi hama pertanian dan vektor penyakit manusia telah menyebabkan resistensi insektisida. Kontrol kimia dari vektor nyamuk malaria dapat menargetkan tahap larva atau orang dewasa dari siklus hidup nyamuk. Jadi yang paling upaya pengendalian vektor menargetkan nyamuk dewasa, baik dengan penyemprotan residual dalam ruangan dengan insektisida atau dengan menggunakan kelambu insektisida-diresapi dan tirai.

**Jenis insektisida.** Insektisida utama yang digunakan untuk dalam ruangan rumah penyemprotan yang dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), piretroid sintetis dan, pada tingkat lebih rendah, malathion. Rumah penyemprotan dengan DDT mencapai sukses spektakuler dalam mengurangi kejadian malaria di daerah besar Asia tropis dan Amerika Latin dan di beberapa negara Afrika selama 1950-an dan 1960-an, dan kontrol sukses isstill dicapai dengan metode ini di berbagai daerah saat ini.

**Deteksi PCR mutasi resistansi terkait.** Tes PCR diagnostik telah dikembangkan untuk mendeteksi mutasi resistansi terkait di situs target kelas insektisida lainnya. Misalnya, substitusi asam amino tunggal dalam hasil reseptor asam  $\gamma$ -aminobutyric serangga dalam perlawanan terhadap cyclodiene insektisida di banyak spesies serangga. Sebuah uji PCR dikembangkan untuk mendeteksi mutasi ini telah berhasil disesuaikan untuk mendeteksi mutan *Anopheles-g* aminobutyric acid alel.

**Resistensi metabolisme.** Resistensi metabolisme untuk DDT dan piretroid di vektor malaria secara luas dilaporkan namun kurang dipahami. Hal ini terutama karena tiga keluarga enzim utama, sitokrom P-450s, glutathione S-transferase dan esterase, yang bertanggung jawab untuk sebagian besar metabolisme insektisida pada serangga masing-masing terdiri dari banyak enzim dengan tumpang tindih sifat fisik dan katalitik, dan persiapan murni individu enzim bisa sulit untuk mendapatkan.

**Dasar molekul resistensi.** Karakterisasi dasar molekul resistensi terhadap insektisida sangat penting untuk memaksimalkan efektivitas insektisida saat ini tersedia dalam program pengendalian malaria. Secara tradisional, deteksi resistensi didasarkan pada tes kerentanan insektisida di mana serangga terkena kertas diresapi dengan konsentrasi diskriminatif insektisida untuk waktu yang tetap. Perkembangan serangkaian biokimia tes untuk mekanisme ketahanan umum telah memungkinkan nyamuk individu yang akan diuji untuk berbagai mekanisme perlawanan.

**Tes PCR spesifik alel.** Tes PCR-alel spesifik telah dikembangkan untuk mendeteksi beberapa alel resistensi seperti dijelaskan di atas. Tes ini tidak mudah disesuaikan untuk aplikasi lapangan sebagai bioassay, tetapi mereka memiliki keuntungan mendeteksi heterozigot, yang mungkin terlewatkan oleh pengukuran fenotipe. Deteksi PCR memungkinkan alel resistensi terhadap ditelusuri karena mereka menyebar melalui populasi.

### **Genetika populasi vektor**

Banyak spesies vektor malaria memiliki kromosom polytene baik baik dalam kelenjar ludah larva instar keempat atau di sel perawat ovarium, dan karena inversi paracentric polimorfik relatif umum di

Anopheles, kromosom ini telah banyak dipelajari pada tingkat populasi. Beberapa penelitian yang sangat baik juga mengandalkan isoenzim polimorfik sebagai penanda.

## **Kesimpulan**

Kemajuan diterapkan penting dalam penelitian telah dilakukan di bidang Anopheles identifikasi spesies, penentuan dasar molekul berbagai jenis resistensi insektisida dan pemahaman fenomena genetik populasi seperti ukuran Deme, aliran gen, ukuran populasi efektif dan dalam-takson struktur populasi menunjukkan adanya spesies yang muncul atau samar. Dengan penyebaran di seluruh dunia yang cepat resistensi parasit terhadap lebih terjangkau dan sebelumnya antimalaria banyak digunakan seperti klorokuin, komunitas pengendalian malaria telah kembali ke strategi berdasarkan insektisida, terutama penggunaan kelambu diresapi dengan insektisida piretroid. Bahkan, program untuk kelambu insektisida-diresapi sekarang sedang diimplementasikan sebagai komponen kunci dari program pengendalian negeri di banyak negara malaria di dunia.

## **Daftar Pustaka**

1. The world health report 1998. Life in the 21st century: a vision for all. Geneva, World Health Organization, 1998.
2. 40. Green CA. Malaria epidemiology and anopheline cytogenetics. In: Pal R, Kitzmiller JB, Kanda T, eds. Cytogenetics and genetics of vectors. Amsterdam, Elsevier Biomedical Press, 1981.
3. 41. Gale KR, Crampton JM. DNA probes for species identification of mosquitoes of the *Anopheles gambiae* complex. *Medical and Veterinary Entomology*, 1987, 1: 127–136.
4. Gale KR, Crampton JM. Isolation of a DNA probe to distinguish the species *Anopheles quadriannulatus* from other species of the *Anopheles gambiae* complex. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1987, 81: 842–846.

5. Gale KR, Crampton JM. Use of a male-specific DNA probe to distinguish female mosquitoes of the *Anopheles gambiae* species complex. *Medical and Veterinary Entomology*, 1988, 2: 77–79.
6. Panyim S et al. Identification of isomorphic malaria vectors using a DNA probe. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1988, 38: 47–49.
7. Cooper L, Cooper RD, Burkot TR. The *Anopheles punctulatus* complex: DNA probes for identifying the Australian species using isotopic, chromogenic, and chemiluminescence detection systems. *Experimental Parasitology*, 1991, 73: 27–35.
8. Beebe NW et al. DNA probes for identifying the members of the *Anopheles punctulatus* complex in Papua New Guinea. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1994, 50: 229–234.
9. Beebe NW, Saul A. Discrimination of all members of the *Anopheles punctulatus* complex by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 53: 478–481.
10. Wilkerson RC, Gaffigan TV, Bento Lima J. Identification of species related to *Anopheles* (*Nyssorhynchus*) *albitarsis* by random amplified polymorphic DNA-polymerase chain reaction (Diptera: Culicidae). *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1995, 90: 721–732.
11. Wilkerson RC et al. Random amplified polymorphic DNA (RAPD) markers readily distinguish cryptic mosquito species (Diptera: Culicidae: *Anopheles*). *Insect Molecular Biology*, 1993, 1: 205–211.
12. Wilkerson RC et al. Diagnosis by random amplified polymorphic DNA polymerase chain reaction of four cryptic species related to *Anopheles* (*Nyssorhynchus*) *albitarsis* (Diptera: Culicidae) from Paraguay, Argentina, and Brazil. *Journal of Medical Entomology*, 1995, 32: 697–704.
13. Favia G, Louis C. Molecular identification of chromosomal forms of *Anopheles gambiae sensu stricto*. *Parassitologia*, 1999, 41: 115–118.
14. Beebe NW, Saul A. Discrimination of all members of the *Anopheles punctulatus* complex by polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analysis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 53: 478–481.
15. Koekemoer LL et al. Single-strand conformation polymorphism analysis for identification of four members of the *Anopheles*

- funestus (Diptera: Culicidae) group. *Journal of Medical Entomology*, 1999, 36: 125–130.
16. Sharpe RG et al. PCR-based methods for identification of species of the *Anopheles minimus* group: allele-specific amplification and single-strand conformation polymorphism. *Medical and Veterinary Entomology*, 1999, 13: 265–273.
  17. Vector resistance to pesticides. Fifteenth Report of the Expert Committee on Vector Biology and Control. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 818).
  18. Cohen S, ed. *Malaria*. *British Medical Bulletin*, 1982, 38:115–218
  19. Ffrench-Constant RH, Steichen JC, Shotkoski F. Polymerase chain reaction diagnostic for cyclodiene insecticide resistance in the mosquito *Aedes aegypti*. *Medical and Veterinary Entomology*, 1994, 8: 99–100.
  20. Ffrench-Constant RH et al. Cyclodiene insecticide resistance: from molecular to population genetics. *Annual Review of Entomology*, 2000, 48: 449–466.

# 6

## Diagnosis dan Tatalaksana Hipokalemia

**Desi Salwani**

*Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD dr. Zainoel  
Abidin, Banda Aceh*

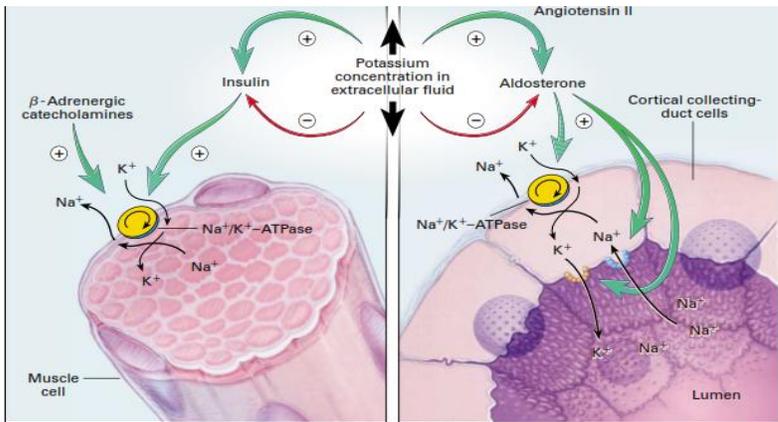
Hipokalemia didefinisikan sebagai kalium plasma kurang dari 3,5 mEq/L. Hipokalemia dapat terjadi akibat asupan yang kurang, perpindahan kalium ke dalam sel atau kehilangan kalium renal maupun non renal.

### **Perubahan kadar kalium dalam serum**

Hipokalemia merupakan kejadian yang sering ditemukan di klinik. Terdapat 3 mekanisme terjadinya hipokalemia yaitu berkurangnya asupan kalium, peningkatan ekskresi kalium melalui ginjal dan traktus urinarius dan redistribusi kalium dari ekstraseluler ke intraseluler.<sup>2</sup> Ambilan kalium sel dipicu oleh alkalinemia, insulin, stimulasi beta adrenergik dan santin. Aldosteron juga mampu mencetuskan ambilan kalium oleh sel setelah konsumsi makanan.

Insulin dan katekolamin adrenergik akan meningkatkan ambilan kalium ke dalam sel melalui stimulasi  $Na^+/K^+-ATP$  aseyang terdapat padamembran sel. Insulin menyebabkan umpan balik, hiperkalemia akan menstimulasi sekresi insulin dan hipokalemia akan menghambat sekresi

kalium. Hal ini tidak terjadi pada stimulasi *adrenergik*, namun blokade adrenergik akan meningkatkan kalium serum dan agonis adrenergik akan menurunkan kalium serum.

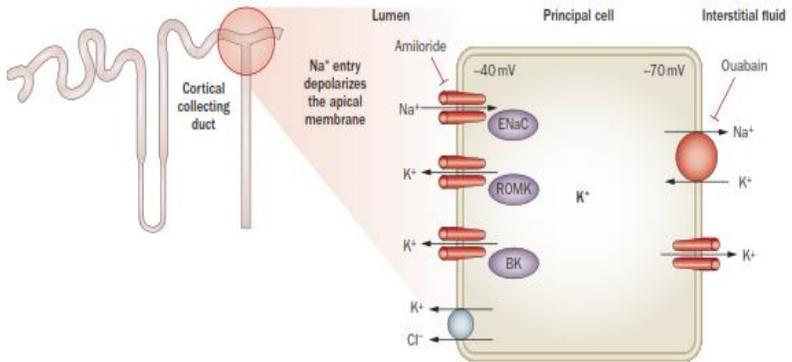


Gambar 1. Regulasi Keseimbangan Kalium

Sintesis  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase juga distimulasi oleh hormon tiroid yang berperan pada kejadian hipokalemia pada kondisi Hipertiroidisme.<sup>9</sup>

Pemberian alkali menyebabkan kalium masuk ke dalam sel. Pada gagal ginjal kronik, pemberian bikarbonat hanya sedikit mempengaruhi distribusi kalium transselular.

Peran aldosteron dalam distribusi kalium transselular masih belum jelas, namun hormon ini merupakan regulator mayor cadangan kalium tubuh melalui ekskresi kalium di ginjal. Depleksi kalium atau hipokalemia juga dapat terjadi karena asupan makanan yang mengandung kalium yang rendah.



Gambar.2 Prinsip sekresi kalium pada Sel

## Obat obat Yang menginduksi perpindahan kalium

### Obat obat simpatomimetik

Obat obat yang memiliki aktifitas simpatomimetik adalah *decongestan*, bronkhodilator dan penghambat kontraksi rahim. Albuterol inhalasi dengan dosis standar mampu menurunkan kalium serum. Pseudoefedrin akan menyebabkan hipokalemia berat. Ritodrin, terbutalin dan penghambat kontraksi uterus akan menurunkan kalium setelah 4-6 jam pemberian obat tersebut secara intravena. Teofilin dan kafein bukan merupakan obat obat simpatomimetik, namun obat obat ini mampu menstimulasi pelepasan simpatetik amin dan mampu meningkatkan aktivitas *Na-K-ATP ase* melalui hambatan *cellular phosphodiesterase*.

Meskipun *Calcium channel bloker* mampu meningkatkan ambilan kalium ke dalam sel, namun obat ini tidak mempengaruhi kadar kalium serum. Pemberian verapamil dosis tinggi akan menyebabkan hipokalemia berat. Klorokuin dosis tinggi mampu menurunkan kalium. Insulin mampu memindahkan kalium ke dalam sel, sehingga pemberian insulin mampu menurunkan konsentrasi kalium serum, namun tidak

terlalu bermakna secara klinis kecuali pemberian insulin dosis tinggi pada Ketoasidosis Diabetikum.

Tabel 1. Jenis Obat obatan yang menyebabkan Hipokalemia<sup>4</sup>

Perpindahan Kalium Transelular	Kehilangan Melalui Ginjal	Kehilangan kalium melalui feses
Adrenergic agonist Epinephrin Decongestant Pseudoephedrin Phenylpropanolamin Bronchodilator Albuterol Terbutaline Pirbuterol Isotharine Fenoterol Ephedrine Isoproterenol Metaproterenol Tocolytic agents Ritodrine Nylidrin Theophylline Kopi Intoksikasi Verapamil Intoksikasi Chloroquine Insulin berlebihan	Diuretics Acetazolamid Thiazid Chlorthalidone Indapamide Metolazone Quinethazone Bumetanide Ethacrynic acid Furosemide Torsemide Mineralocorticoids Fludrocortisone Substances with mineralocorticoid effects Licorice Carbenoxolone Gossypol High-dose glucocorticoids High-dose antibiotics Penicillin Nafcillin Ampicillin Carbenicillin Drugs associated with depletion Aminoglycosides Cisplatin Foscarnet Amphotericin B	Phenolphthalein Sodium polystyrene sulfonate

## **Obat yang menginduksi kehilangan kalium secara abnormal**

### **Diuretik**

Tiazid dan loop diuretik akan memblock khlorida yaitu melalui hambatan reabsorpsi (menghambat *different membrane-transport* protein) akibatnya hantaran natrium ke *collecting tubulus* terganggu, reabsorpsi natrium akan menyebabkan perubahan gradien elektrokimia pada sekresi kalium. Derajat hipokalemia pada pemberian tiazid secara langsung terkait dosis dan akan meningkat dengan asupan natrium yang berlebih.

Kombinasi furosemid atau bumetanid dengan metolazon menyebabkan hipokalemia sedang atau berat. Penggunaan acetazolamid menyebabkan peningkatan ekskresi kalium melalui hambatan reabsorpsi *hydrogen-linked sodium* dan menyebabkan asidosis metabolik bersamaan dengan hipokalemia.

### **Mineralkortikoid atau glukokortikoid**

Fludrocortison, prednison dan hidrokortison mampu meningkatkan sekresi kalium secara tidak spesifik sejalan dengan peningkatan laju filtrasi dan hantaran natrium di tubulus distal.

Gossypol (menyebabkan hambatan spermatogenesis yang diberikan secara oral), *carbenoxolone* dan *licirice* mampu menyebabkan hipokalemia melalui hambatan enzim.

### **Antibiotik**

Penicillin dan derivat sintetis yang diberikan secara intravena dengan dosis besar akan meningkatkan ekskresi kalium ginjal melalui peningkatan hantaran natrium di distal nefron. Aminoglycoside, cisplatin,

dan foscarnet menginduksi depleksi magnesium. Amfoterisin B menyebabkan hambatan sekresi ion hidrogen pada sel *ductus collecting* bersamaan dengan kejadian depleksi magnesium.

### **Laksansia dan enema**

Laksansia dosis besar menyebabkan kehilangan kalium melalui feses.

### **Perpindahan Kalium dengan penyebab bukan Obat-obatan**

Hipokalemia berat dapat terjadi pada hipertiroidisme yang ditandai dengan kelemahan otot yang berat.

*Familial hipokalemi periodik paralisis* merupakan kelainan genetika autosom dominan, berkaitan dengan mutasi *gen encoding reseptor dehidroperidin, voltage-gated calcium channel*, ditandai dengan serangan kelemahan otot mendadak akibat penurunan kalium serum  $< 2,5$  mmol/L, dicetuskan oleh asupan makanan kaya akan karbohidrat atau natrium, latihan berlebihan dan umunya timbul spontan dalam waktu 24 jam. Pencegahan yang dapat dilakukan dapat berupa pemberian spironolakton, triamteren dan acetazolamid.

Senyawa barium yang terhirup juga dapat menyebabkan hipokalemia melalui hambatan pengeluaran kalium dari sel dan pada kondisi berat dapat menyebabkan kelemahan otot, paralisis dan rhabdomyolisis. Barium juga menyebabkan muntah dan diare, hal ini juga menyebabkan perburukan hipokalemia.

Pengobatan anemia pernisiiosa berat dengan vitamin B dapat pula menyebabkan penurunan kalium serum secara cepat akibat ambilan kalium secara cepat oleh sel yang baru terbentuk. Hipokalemia juga

terjadi setelah transfusi *washed red cell* beku akibat ambilan kalium oleh sel.

### **Asupan yang tidak adekuat**

Asupan kalium yang kurang dari 1 gram per hari (25 mmol per hari), deplesi kalium dan hipokalemia akibat ekskresi kalium ginjal.

### **Kehilangan kalium melalui feses**

Konsentrasi kalium dalam feses berkisar 80-90 mmol per liter, namun karena kadar air dalam feses yang sangat rendah sehingga kehilangan kalium dalam feses hanya 10 mmol per hari. Pada kondisi diare, kadar kalium dalam feses akan menurun, namun jumlah feses yang banyak akan menyebabkan hipokalemia. Volume feses akan meningkat akibat diare dengan infeksi, kemoterapi pada kanker.

### **Kehilangan kalium melalui ginjal**

Kehilangan kalium melalui ginjal dapat terjadi oleh berbagai sebab, yang diklasifikasikan berdasarkan status keseimbangan asam basa. Secara Umum terbagi dalam 3 kelompok yaitu *Mineralocorticoid excess* (Primary hyperaldosteronism, Adrenal adenoma, Adrenal carcinoma, Bilateral adrenal hyperplasia, Congenital adrenal hyperplasia\*, 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency, 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency, Renin-secreting tumors, Ectopic corticotropin syndrome, Cushing's syndrome, Pituitary, Adrenal, Glucocorticoid-responsive aldosteronism\*, Renovascular hypertension, Malignant hypertension, Vasculitis), *Apparent mineralocorticoid excess* (Liddle's syndrome\*, 11 $\beta$ -hydroxysteroid

dehydrogenase deficiency, *Impaired chloride-associated sodium transport* (Bartter's syndrome, Gitelman's syndrome).<sup>12-17</sup>

Alkalosis metabolik akan menginduksi depleksi khlorida akibat muntah atau drainase lambung. Hipokalemia berlangsung selama induksi alkalosis sebagai akibat kehilangan kalium melalui ginjal.<sup>12-17</sup>

Pada kondisi *chloride-sensitive form of metabolic alkalosis*, pemberian chlorida akan memperbaiki alkalosis dan perbaikan kondisi hipokalemia. Alkalosis metabolik dengan depleksi chlorida saja jarang terjadi. Alkalosis metabolik paling sering terjadi karena *primary hyperaldosteronisme*. Hipokalemia pada *Cushing's syndrome* lebih ringan dibandingkan pada *hyperaldosteronisme*. Abnormalitas genetik akan mempengaruhi aktivitas transporter ion pada ginjal, namun merupakan penyebab alkalosis metabolik yang jarang dan jarang menyebabkan hipokalemia. *Liddle's syndrome* dan *11 43-46 - hydroxysteroid dehydrogenase deficiency* akan menstimulasi reabsorpsi natrium melalui duktus colecting dan menyebabkan *syndrome mineralocorticoid excess*. Abnormalitas ini menyebabkan hipertensi dan hipokalemia namun aldosteron serum lebih rendah. Pada *Barter Syndrome* (menyebabkan inaktif transpoter natrium chlorida di loop henle) dan *Gitelman syndrome* (kelainan pada tubulus distal) akan menyebabkan alkalosis metabolik dan hipokalemia namun tanpa menyebabkan hipertensi.

### **Pendekatan Diagnosis<sup>2-5</sup>**

Gambaran klinis depleksi kalium sangat bervariasi, dan berat ringannya tergantung derajat hipokalemia. Gejala jarang terjadi kecuali kalium kurang dari 3 mEq/L. Mialgia, kelemahan atau kram otot

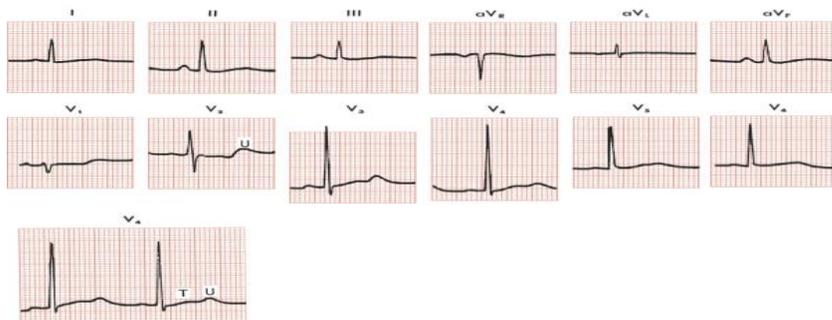
ekstremitas bawah merupakan keluhan yang sering. Hipokalemia yang lebih berat dapat menyebabkan kelemahan progresif, hipoventilasi dan paralisis komplis. Depleksi kalium yang berat dapat meningkatkan resiko aritmia dan rabdomiolisis. Fungsi otot polos juga dapat terganggu dengan gambaran klinis ilues paralitik.

Pada hipokalemia berat terdapat keluhan lemas dan konstipasi. Pada kondisi kalium  $< 2,5$  mmol/L, akan terjadi nekrosis otot dan pada kondisi kalium  $< 2$  mmol/L akan terjadi *ascending paralise*, bahkan mempengaruhi otot pernafasan. Keluhan yang terjadinya sejalan dengan kecepatan penurunan kadar kalium serum. Pada pasien tanpa penyakit jantung, dapat terjadi abnormalitas konduksi otot jantung yang tidak lazim walaupun dengan kadar kalium kurang 3 mmol/L. Pada pasien dengan iskemia, gagal jantung atau hipertropi ventrikel kiri, hipokalemia ringan atau sedang mampu mencetuskan aritmia. Kondisi hipokalemia akan memicu efek aritmogenik pada digoxin. Depleksi kalium dan hipokalemia mampu meningkatkan tekanan darah sistolik dan diastolik walaupun pada kondisi tanpa restriksi garam, kondisi ini mampu mencetuskan retensi garam oleh ginjal.

Gejala neuro-muskular dan kardiak yang disebabkan hipokalemia berhubungan dengan terjadinya gangguan potensial aksi. Berdasarkan persamaan Nerst, potensial membran istirahat berhubungan dengan rasio konsentrasi kalium intraseluler-ekstraseluler. Penurunan konsentrasi kalium serum (ekstraselular) akan meningkatkan rasio sehingga menyebabkan hiperpolarisasi membran sel. membuat potensial membran istirahat lebih elektronegatif. Hal ini meningkatkan permeabilitas natrium yang akan meningkatkan eksitabilitas membran. Hipokalemia

juga memperlambat repolarisasi ventrikel. Hal ini memperpanjang durasi periode refrakter relatif dan memudahkan terjadinya reentrant.

Perubahan EKG akibat hipokalemia tidak sesuai dengan konsentrasi kalium plasma. Perubahan awal berupa mendatarnya atau inversi gelombang T, gelombang U prominente, depresi segmen ST dan pemanjangan interval QT. Depleksi kalium berat dapat menyebabkan pemanjangan interval PR, low voltage, dan pelebaran QRS dan meningkatkan risiko aritmia ventrikel. Hipokalemia dapat meningkatkan toksisitas digitalis.



Gambar.3 Gambaran Perubahan EKG pada Hipokalemia

Depleksi kalium meningkatkan reabsorpsi  $\text{HCO}_3^-$  di tubulus proksimal, meningkatkan ammoniogenesis renal dan meningkatkan sekresi  $\text{H}^+$  di tubulus distal. Hal ini menyebabkan alkalosis metabolik yang sering terjadi pada pasien hipokalemia. Diabetes insipidus nefrogenik dapat terjadi pada hipokalemia dan bermanifestasi sebagai polidipsi dan poliuri.

Diagnosis penyebab dicari dengan anamnesis, pemeriksaan fisik yang baik dan pemeriksaan penunjang.

## **Penatalaksanaan**

Tujuan suplementasi kalium adalah mencegah ancaman jiwa misalnya aritmia jantung, memperbaiki paralisis dan mengembalikan jumlah total kalium dalam tubuh.

Pada kasus hipokalemia karena gangguan distribusi maka tidak disarankan pemberian suplemen kalium karena hipokalemia bersifat transien. Pengobatan yang agresif pada kasus diatas dapat menyebabkan rebound hiperkalemia. Pada kasus dengan ketoasidosis diabetik, defisiensi insulin, hiperosmolaritas dan asidosis, menyebabkan keluarnya kalium dari sel ke ekstra sel dan pasien mungkin saja dalam kondisi hiperkalemia namun mereka memiliki kalium intra sel yang rendah.

Pada pasien dengan penyakit jantung, akan lebih berisiko terjadi aritmia ventrikular sehingga the National Council on Potassium Clinical Practise merekomendasikan agar pasien dengan kalium plasma  $> 4$  mmol/L.

Koreksi penyebab dari hipokalemia merupakan bagian dari terapi hipokalemia. Indikasi koreksi kalium dibagi dalam :

- Indikasi mutlak : pemberian kalium mutlak segera diberikan yaitu pada keadaan pasien sedang dalam pengobatan digitalis, pasien dengan ketosidosis diabetik, pasien dengan kelemahan otot pernafasan dan pasien dengan hipokalemia berat ( $< 2$  mEq/L)
- Indikasi kuat : kalium harus diberikan dalam waktu tidak terlalu lama yaitu pada keadaan insufisiensi coroner/ iskemia otot

jantung, ensefalopati hepatic dan pasien menggunakan obat yang dapat menyebabkan perpindahan kalium dari ekstra ke intrasel.

- Indikasi sedang : pemberian kalium tidak perlu segera, seperti pada hipokalemia ringan ( K 3-3,5 mEq/L).

Kalium dapat diberikan secara oral atau intravena. Kalium intravena diberikan pada pasien yang tidak mampu minum obat.

Pemerian kalium oral :

- Pemberian Kalium 40-60 mEq dapat meningkatkan kadar kalium 1-1,5 mEq/L dan pemberian 135-60 mEq dapat meningkatkan kadar kalium 2,5-3,5 mEq/L.

Pemberian kalium intravena :

- Kecepatan pemberian KCL melalui vena perifer 10 mEq per jam, atau melalui vena sentral 20 mEq per jam atau lebih pada keadaan tertentu.
- Konsentrasi cairan infus KCL bila melalui vena perifer, KCL maksimal 60 mEq dilarutkan dalam NaCl isotonis 1000 ml karena bila melebihi dapat menimbulkan rasa nyeri dan menyebabkan sclerosis vena.
- Konsentrasi cairan infus kalium bila melalui vena central, KCL maksimal 40 mEq dilarutkan dalam NaCl isotonis 100 ml.
- Pada keadaan arimia yang berbahaya atau adanya kelumpuhan otot pernafasan, KCL dapat diberikan dengan kecepatan 40-100 meq/jam. KCL sebanyak 20 meq dilarutkan dalam 100 ml NaCl isotonik.

Sediaan yang dipilih adalah kalium khlorida karena meningkatkan kalium plasma lebih cepat dibandingkan kalium kalium bikarbonat, kalium fosfat atau kalium sitrat.

Konsumsi makanan yang mengandung banyak kalium diantaranya :

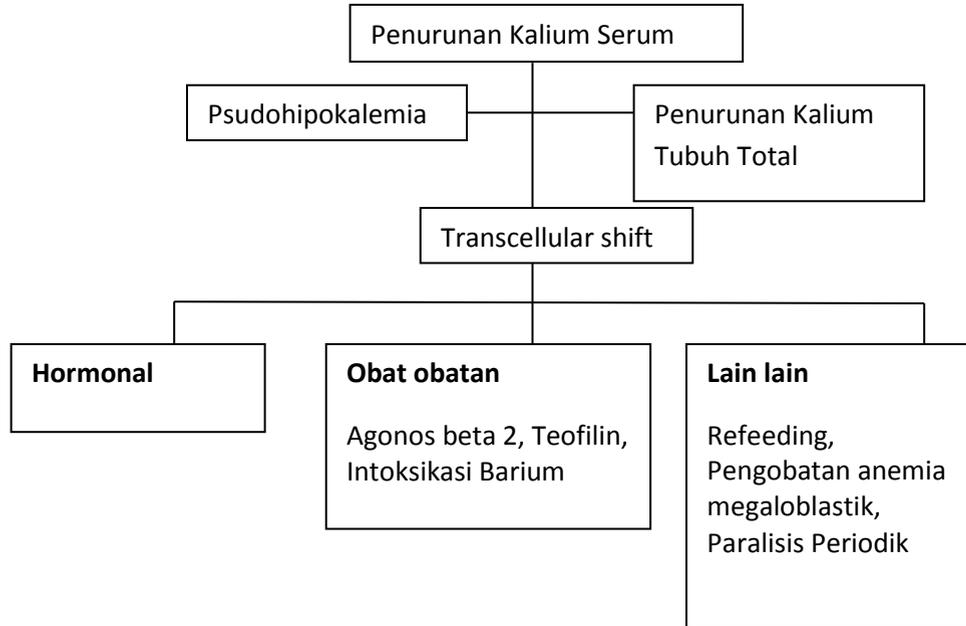
1. Kandungan kalium >1000 mg [25 mmol]/100 daun ara kering, sirup gula, rumput laut
2. Kandungan kalium >500 mg [12.5 mmol]/1 seperti buah kering diantaranya kacang-kacangan, Alpukat, sereal, Gandum, kacang kapri
3. Kandungan kalium >250 mg [6.2 mmol]/100 g) adalah sayur-sayuran, bayam, tomat, brokoli, labu, bit, wortel, kembang kol, kentang, buah-buahan, pisang, blewah, kiwi, jeruk, mangga, daging sapi, babi, daging sapi muda, kambing. <sup>4</sup>

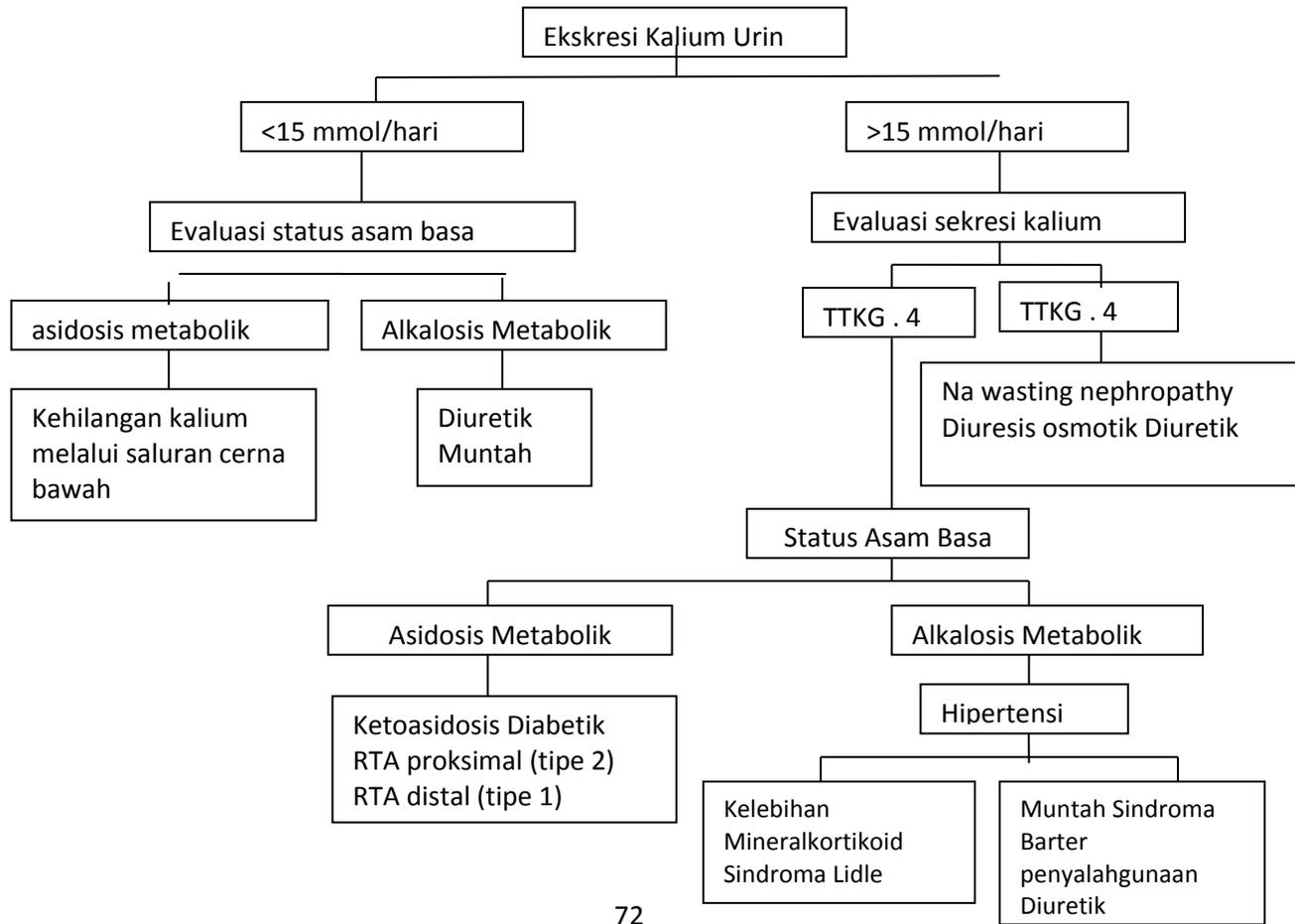
## **Kepustakaan**

1. Siregar P, Gangguan Keseimbangan Air Dan Elektrolit Dalam, Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, editor Sudoyo AW SB, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. Jakarta: Interna Publishing, 2009, 2241-2257
2. Nugroho P, Hipokalemia dalam EIMED : Kegawat Daruratan Penyakit Dalam, editor : Setyohadi B, Arsana PM, Suryanto A, Soeroto, Abdullah M. Buku I, Pusat Penerbitan Ilmu penyakit Dalam, 2012. 279
3. John Genhari, Hypokalemia, *NewEnglandJMed*, 1998;13:451-8
4. Nuwin R, Luf FC, Shirley G, *Pathophysiology and Management Hypokalemia : Clinical Perspective*, 2011;7:75-84
5. Schulman M, Narins RG. Hypokalemia and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1990;65:4E-9E.
6. Gennari FJ. Disorders of potassium metabolism. In: Suki WN, MassrySG, eds. *Therapy of renal diseases and related disorders*. 3rd ed. Boston:

- Kluwer Academic, 1997:53-84.
7. Clausen T, Everts ME. Regulation of the Na,K-pump in skeletal muscle. *Kidney Int* 1989;35:1-13.
  8. Martinez R, Rietberg B, Skyler J, Oster JR, Perez GO. Effect of hyperkalemia on insulin secretion. *Experientia* 1991;47:270-2.
  9. Rowe JW, Tobin JD, Rosa RM, Andres R. Effect of experimental potassium deficiency on glucose and insulin metabolism. *Metabolism*. 1980;29:498-502.
  10. Adrogué HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med* 1981;71:456-67.
  11. Field MJ, Giebisch GJ. Hormonal control of renal potassium excretion. *Kidney Int* 1985;27:379-87.
  12. McKenna TJ, Island DP, Nicholson WE, Liddle GW. The effects of potassium on early and late steps in aldosterone biosynthesis in cells of the zona glomerulosa. *Endocrinology* 1978;103:1411-6.
  13. Tannen RL. Potassium disorders. In: Kokko JP, Tannen RL, eds. *Fluids and electrolytes*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996:111-99.
  14. Hernandez RE, Schambelan M, Cogan MG, Colman J, Morris RC Jr, Sebastian A. Dietary NaCl determines the severity of potassium depletion induced metabolic alkalosis. *Kidney Int*. 1987;31:1356-67.
  15. Squires RD, Huth EJ. Experimental potassium depletion in normal human subjects. I. Relation of ionic intakes to the renal conservation of potassium. *J Clin Invest* 1959;38:1134-48
  16. Plamondon I, Leblanc M, Diorder of Potassium Balance. *Critical Care Nephrology*. 2nd ed. Saunder Philadelphia. 2009. 522-28.

## Algoritme





# 7

## **Peran Imunomodulator Pada Penyakit Infeksi**

**Masra Lena Siregar**

*Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala  
RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh*

### **Latar Belakang**

Seiring dengan makin berkembangnya pemahaman mengenai respon imun tubuh dalam menghadapi infeksi maupun penyakit lain, makin berkembang pula penelitian mengenai komponen yang dapat mempengaruhi respon imun tersebut. Respon imun didefinisikan sebagai reaksi biologik tubuh yang terjadi baik imunitas nonspesifik maupun spesifik terhadap agen dari luar untuk mempertahankan tubuh dalam keadaan homeostasis sementara imunitas adalah resistensi terhadap penyakit terutama infeksi. Bahan-bahan yang dapat memodulasi sistem imun tubuh dikenal sebagai imunomodulator. Imunomodulator ini terdiri atas imunostimulan dan imunosupresan. Secara klinis imunomodulator digunakan pada pasien dengan gangguan imunitas, antara lain pada kasus keganasan, HIV/AIDS, malnutrisi, alergi, dan lain-lain.

Saat ini kita mengenal berbagai bahan yang dinyatakan dapat meningkatkan daya tahan tubuh terhadap penyakit yang disebut sebagai imunostimulan. Bahan-bahan herbal yang digunakan sebagai imunostimulan antara lain Echinacea, Morinda citrifolia, Centella asiatica, jamur Maitake, dan Phyllanthus sp. Bahan-bahan tersebut dipercaya memiliki berbagai khasiat yang menguntungkan bagi kesehatan. Ekstrak Echinacea dinyatakan memiliki efek stimulasi sistem imun, antiinflamasi dan antiinfeksi, Phyllanthus sp. dipercaya memiliki efek antivirus, antiinflamasi, analgetik dan masih banyak lagi. Selain bahan-bahan herbal di atas, terdapat pula bahan-bahan imunostimulan lain seperti interferon, yang telah diakui kegunaannya dan digunakan secara luas dalam pengobatan penyakit infeksi seperti hepatitis B dan C, infeksi HIV/AIDS.

Sejalan dengan meningkatnya pengetahuan dan kesadaran masyarakat mengenai kesehatan, produksi dan konsumsi berbagai bahan ini juga meningkat. Saat ini di Indonesia beredar ratusan produk berbahan herbal baik dari dalam maupun luar negeri. Produk-produk tersebut terdaftar sebagai obat tradisional dan suplemen makanan. WHO memperkirakan sekitar 80% penduduk bumi menggunakan obat-obatan herbal tradisional (dari bahan tumbuh-tumbuhan termasuk jamur) sebagai pengobatan primer sedangkan 20% sisanya, terutama di negara maju, menggunakan obat yang berasal dari tumbuhan. Penggunaan obat-obatan berbahan herbal di Amerika Serikat meningkat sampai 35% pada periode 1990-1997, dengan nilai penjualan mencapai 3,4 milyar dolar. Di Indonesia penggunaan obat-obatan tradisional sudah dikenal sejak ratusan tahun yang lalu dan makin populer dengan makin berkembangnya industri obat tradisional. Meskipun masyarakat sebagai konsumen mengakui

adanyadampak positif dari konsumsi obat-obatan tersebut,namun bukti ilmiah dari manfaatnya tetapdiperlukan dan tidak dapat dilupakan kemungkinanadanya efek samping dan efek simpangpenggunaan obat-obatan tersebut.

## **Sistem Imun**

Sistim imun atau sistim kekebalan tubuh adalah mekanisme pertahanan tubuh yang bertugas merespon atau menanggapi “serangan” dari luar tubuh kita. Saat terjadi serangan, biasanya antigen akan mulai menstimulasi sistim kekebalan tubuh. Mekanisme inilah yang akan melindungi tubuh dari serangan berbagai mikroorganisme seperti bakteri, virus, jamur dan berbagai kuman penyebab penyakit. Ketika sistim imun tidak bekerja optimal, tubuh akan rentan terhadap penyakit. Beberapa hal yang mempengaruhi daya tahan tubuh misalnya makanan, faktor lingkungan, gaya hidup sehari-hari, usia, stress dan hormon. Oleh karena itu setiap orang disarankan menjaga gaya hidup yang sehat dan baik dengan cara hidup sehat yaitu mengkonsumsi makanan yang sehat dengan gizi seimbang dan olahraga teratur.<sup>(1)</sup>

Sistim imun dibagi atas dua jenis, yaitu sistim imun alamiah atau innate atau nonspesifik dan sistim imun didapatatauadaptive atau spesifik. Mekanisme imunitas spesifik timbul atau bekerja lebih lambat dibanding imunitas nonspesifik. Mekanisme pertahanan tubuh oleh sistim imun alamiah bersifat spontan,tidak spesifik, dan tidak berubah baik secara kualitas maupun kuantitas bahkan setelah paparan berulang dengan patogen yang sama sedangkan sistim imun didapat muncul setelah proses mengenal oleh limfosit (*clonal selection*), yang tergantung pada paparan terhadap patogen sebelumnya. Adanya sistim imun alamiah

memungkinkan respon imun dini untuk melindungi tubuh selama 4-5 hari, yang merupakan waktu yang diperlukan untuk mengaktifkan limfosit (imunitas didapat). Mekanisme pertahanan tubuh ini dibagi atas 3 fase yaitu :<sup>(1)</sup>

### 1. *Immediate phase*

Ditandai oleh terdapatnya komponen sistem imun nonspesifik (makrofag dan neutrofil), yang beraksi langsung terhadap patogen tanpa diinduksi. Jika mikroorganisme memiliki molekul permukaan yang dikenali oleh fagosit (makrofag dan neutrofil) sebagai benda asing, akan diserang atau dihancurkan secara langsung. Bila mikroorganisme dikenali sebagai antibodi, maka protein komplemen yang sesuai yang berada di plasma akan berikatan dengan mikroorganisme, kompleks ini kemudian dikenal sebagai benda asing oleh fagosit dan kemudian diserang atau dihancurkan.

### 2. *Acute-phase proteins*

Atau early phase muncul beberapa jam kemudian, diinduksi, tetapi masih bersifat nonspesifik, timbul bila fagosit gagal mengenal mikroorganisme melalui jalur di atas. Mikroorganisme akan terpapar terhadap acute-phase proteins (APPs) yang diproduksi oleh hepatosit dan kemudian dikenali oleh protein komplemen. Kompleks mikroorganisme APPs, dan protein komplemen kemudian dikenali oleh fagosit dan diserang serta dihancurkan.

### 3. *Late phase*

Merupakan respon imun didapattimbul 4 hari setelah infeksi pertama, ditandai oleh clonal selection limfosit spesifik. Pada fase ini dibentuk molekul dan sel efektor pertama.

### **Imunomodulator**

Imunomodulator adalah obat yang dapat mengembalikan dan memperbaiki sistem imun yang fungsinya terganggu atau untuk menekan yang fungsinya berlebihan. Fungsi imunomodulator adalah memperbaiki sistem imun dengan cara stimulasi (imunostimulan) atau menekan/ menormalkan reaksi imun yang abnormal (imunosupresan). Imunostimulan terdiri dari dua golongan yaitu imunostimulan biologi dan sintetik. Beberapa contoh imunostimulan biologi adalah sitokin, antibodi monoklonal, jamur dan tanaman obat (herbal) sedangkan imunostimulan sintetik yaitu levamisol, isoprinosin dan muramil peptidase.<sup>(1, 2)</sup>

Untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh dapat dilakukan dengan banyak cara salah satunya melalui suplemen obat yang berfungsi sebagai imunomodulator. Saat ini tersedia banyak jenis imunomodulator untuk suplemen makanan, terutama yang menggunakan bahan herbal alami seperti Echinacea, Meniran, Mengkudu, Sambiloto dan lain-lain. Disamping menyeimbangkan sistem imun suplemen tersebut juga berfungsi untuk meningkatkan dan menguatkan sistem imun.

### **Penyakit Infeksi**

Penyakit infeksi merupakan salah satu penyebab kematian utama di hampir seluruh dunia. Hampir semua patogen mempunyai fase ekstraselular yang dapat diserang antibodi. Sejak ditemukannya

antibiotik peran imunitas tubuh untuk melawan infeksi semakin lama semakin dilupakan. Antibiotika dianggap merupakan satu-satunya terapi pada penyakit infeksi. Sejak dilaporkannya kasus AIDS pada tahun 1981 mulailah disadari bahwa antibiotika yang amat poten sekalipun belum tentu dapat mengatasi infeksi jika sistem kekebalan lumpuh. Perhatian peran sistem imun dalam penyembuhan infeksi meningkat kembali. Kekebalan tubuh sebenarnya bersifat dinamis dapat menurun atau meningkat. Penurunan sistem imun dapat bersifat ringan, sedang dan berat.

Penyakit yang dapat menurunkan kekebalan tubuh antara lain:

1. Infeksi virus

Pada umumnya infeksi virus dapat menurunkan imunitas yang bersifat sementara misalnya pada influenza, *common cold* (batuk pilek), herpes, dan morbili, tetapi dapat pula menurunkan kekebalan secara progresif misalnya HIV/ AIDS.

2. Kanker

Pada penyakit kanker juga dapat terjadi penurunan kekebalan tubuh terutama pada kanker yang sudah lanjut dapat terlihat lebih nyata.

3. Penyakit kronik

Ditemukan pada diabetes melitus, gagal ginjal kronik, tuberkulosis dan lepra.

Pada infeksi virus hampir semua sel pejamu dapat memproduksi interferon yang berfungsi sebagai pencegahan dan pemusnahan infeksi virus, Interferon (IFN) alfa dan beta akan menginduksi lingkungan antiviral pada sel sekitar dengan mencegah transkripsi dan translasi virus.

Interferon gamma akan mengaktifkan makrofag dan sel NK dengan regulasi MHC. Sel NK membunuh sel pejamu yang terinfeksi virus tanpa bantuan molekul MHC-1 tetap melalui ADCC (*Antibody Dependent Cell Cytotoxicity*). Makrofag dan sel fagosit akan memakan virus dan fragment virus dan memproduksi IFN. CD8+ menghancurkan peptide virus yang dipresentasikan molekul MHC-1 yang juga merusak sel penjamu yang terinfeksi virus. CD4+ dapat mengaktifkan makrofag dan membantu pembentukan antibodi dan respon sel T sitotoksik.<sup>(1)</sup>

Pada infeksi bakteri yang masuk kedalam tubuh akan segera diserang sistim imun nonspesifik berupa fagosit, komplemen, APP atau dinetralkan antibodi spesifik yang sudah ada dalam darah. Antibodi dan komplemen dapat juga berperan sebagai opsonin oleh karena fagosit memiliki Fc $\gamma$ -R dan C-R. Baik sel polimorfonuklear maupun makrofag memiliki Fc $\alpha$ -R untuk IgA. Sitokin inflamasi seperti IFN- $\gamma$  dapat meningkatkan ekspresi reseptor tersebut dengan cepat.<sup>(1)</sup>

### **Pemakaian Imunomodulator Pada Penyakit Infeksi**

Telah banyak penelitian yang dilakukan untuk mengetahui efektifitas dari berbagai obat yang bersifat imunomodulator terhadap penyakit infeksi baik yang disebabkan oleh virus, bakteri maupun penyebab lainnya. Beberapa obat yang telah dipakai dan juga beberapa obat yang masih dalam penelitian antara lain:

#### 1. Interferon

Interferon (IFN) adalah suatu kelompok glikoprotein yang aktif secara biologis, diproduksi oleh sebagian besar eukariotik sebagai respon terhadap induksi berbagai virus maupun bukan virus. Semua IFN mempunyai aktivitas antivirus dan memodulasi fungsi

sel-sel lain. IFN tidak menginaktivasi virus secara langsung, namun membuat sel menjadi resisten terhadap virus tergantung dari sel yang membentuknya dan modus induksinya. Mekanisme kerja semua IFN mempunyai kemampuan antivirus, anti proliferasi dan imunoregulator, maka IFN dapat diberikan pada pengobatan kondiloma akuminata dan sarkoma kaposi pada AIDS.<sup>(3)</sup>

## 2. Imunoglobulin

Imunoglobulin (Ig) diproduksi oleh sel plasma yang telah matang yang berasal dari sel B yang teraktivasi. Untuk mengekstraksi Ig intravena (IgIV) diperlukan sekitar 10.000 sampai 20.000 donor, sehingga diperlukan tindakan pengamanan khusus untuk menjamin keadaan produknya. IgIV dapat diberikan untuk mempertahankan kadar antibodi yang adekuat untuk mencegah infeksi. IgIV mempunyai kemampuan imunoregulasi melalui molekul IgG yang menempel pada reseptor Fc. IgIV mencegah kerusakan yang diperantarai oleh komplemen selain itu menimbulkan perubahan level sitokin dan antagonis sitokin, menurunkan autoantibodi yang beredar dalam darah dan mengeliminasi patogen.<sup>(4)</sup>

## 3. Interleukin

Interleukin (IL) merupakan suatu sitokin yang merupakan protein yang disekresikan oleh makrofag dan sel NK pada respon imun alamiah, sedangkan pada respon imun adaptif terutama oleh limfosit T. IL bereaksi terhadap leukosit dan merupakan mediator pada reaksi sistem imun dan inflamasi.<sup>(1)</sup>

## 4. Inosipleks

Inosipleks lebih dikenal dengan nama isoprinosin (ISO) merupakan bahan sintetis yang mempunyai efek antivirus dan imunomodulator. ISO dapat mengurangi intensitas gejala penyakit serta memperpendek durasi infeksi, berkurangnya kejadian komplikasi dan frekuensi serta beratnya episode rekurensi.<sup>(1)</sup>

#### 5. Transfer factor

Transfer factor (TF) atau ekstrak leukosit seperti *dialysed leucocyte extract* mempunyai fungsi sebagai imunostimulator. TF dapat diberikan pada kandidiasis mukokutan kronik dan koksidiomikosis, kedua penyakit tersebut sering merupakan infeksi oportunistik pada AIDS.<sup>(1)</sup>

Akhir-akhir ini di pasaran banyak dijumpai obat atau suplemen yang dapat meningkatkan sistem imun yang berasal dari herbal dengan berbagai kemasan modern baik tablet maupun sirup. Meningkatnya jenis suplemen ini berkaitan dengan tingginya permintaan masyarakat, hal ini berkaitan dengan tingginya kesadaran masyarakat untuk menjaga kesehatan sehubungan dengan tingginya biaya kesehatan apabila menderita suatu penyakit. Selain itu terdapat beberapa faktor yang juga dapat menurunkan kekebalan tubuh seseorang seperti pola makan, perubahan gaya hidup, perubahan cuaca, wabah penyakit dan tingginya polusi. Maka untuk menghindari kondisi tersebut diperlukan pencegahan agar tidak menyebabkan penyakit dengan meningkatkan daya tahan tubuh.<sup>(5)</sup>

Cerahnya prospek imunomodulator dari bahan alami dikarenakan saat ini sudah mulai meninggalkan imunomodulator yang terbuat dari

bahan kimia sehingga masyarakat lebih memilih menggunakan imunomodulator dari berbagai jenis tumbuhan yang sudah terbukti meningkatkan sistim kekebalan tubuh. Beberapa tanaman obat yang berfungsi sebagai imunomodulator adalah:

1. Echinacea

Echinacea adalah nama genus tanaman asli Amerika Utara. Tumbuhan ini termasuk kelompok aster (*asteraceae*) dan umumnya dikenal sebagai *the purple coneflowers*. Ada 9 spesies echinacea tetapi yang sering digunakan dalam sediaan adalah *Echinacea purpurea* (purple cone flower). Penduduk asli Amerika yaitu suku Indian sudah menggunakan tumbuhan ini sebagai obat sejak tahun 1700-an. *Echinacea angustifolia* pada awalnya sering digunakan untuk mengobati berbagai macam penyakit mulai dari infeksi pernapasan, luka bakar sampai gigitan ular. Tumbuhan ini mulai digunakan oleh para dokter di Amerika pada tahun 1887 sebagai obat influenza sampai sifilis. Pada abad ke-19 echinacea digunakan untuk pembersih (*purifier*) darah dan obat sakit kepala sedangkan awal abad ke-20 digunakan sebagai pengobatan influenza, batuk pilek dan antiinfeksi sampai mulai ditemukannya antibiotik. Akar kering tumbuhan *E. angustifolia* dan *E.pallida* sempat dimasukkan ke dalam *National Formulary* pada tahun 1916 tetapi pada tahun 1950 keduanya dihapuskan karena antibiotik sudah banyak ditemukan. Di Jerman penelitian mengenai echinacea terutama *E.purpurea* dilakukan lebih intensif sejak tahun 1930 sampai sekarang. Di Indonesia Echinacea telah digunakan pada industri obat tradisional seperti pabrik jamu dan fitofarmaka. Manfaat Echinacea dalam penyakit infeksi

disebabkan kemampuannya untuk berperan sebagai anti inflamasi dan imunostimulan. Echinacea dapat memacu aktifitas limfosit, meningkatkan fagositosis dan menginduksi produksi interferon. Echinacea sangat berguna dalam menurunkan gejala batuk, pilek dan sakit tenggorokan.<sup>(5-7)</sup>

2. Meniran (*Phyllanthus niruri L.*)

Secara empiris meniran digunakan sebagai obat infeksi saluran kencing, batu ginjal, demam, sakit perut, sakit gigi, diabetes dan disentri. Jenis meniran yang banyak digunakan adalah *P. niruri* dan *P. urinaria*. Komponen aktif metabolit sekunder dari meniran adalah flavonoid, lignan, isolignan dan alkaloid. Komponen yang bersifat imunomodulator adalah flavonoid, yang mampu meningkatkan sistim kekebalan tubuh dan mampu melawan serangan infeksi virus, bakteri maupun mikroba lainnya.<sup>(8)</sup>

3. Sambiloto (*Andrographis paniculata*).

Sambiloto sangat dipengaruhi kondisi agroekologi karena sambiloto yang ditanam di dataran tinggi mempunyai kadar sari laut yang larut dalam air lebih tinggi dibandingkan di dataran rendah.<sup>(9)</sup> Komponen aktif dari sambiloto yaitu andrographolide, 14 deoxyandrographolide dan 14-deoxy-11, 12-didehydroandrographolide yang diisolasi dari ekstrak metanol mempunyai efek imunomodulator dan dapat menghambat induksi sel penyebab HIV. Komponen-komponen tersebut meningkatkan proliferasi dan induksi IL-2 limfosit perifer manusia. Mekanisme kerja sambiloto mempunyai efek ganda yaitu sebagai imunostimulan dan immunosupresan.<sup>(10)</sup>

4. Mengkudu (*Morinda citrifolia L.*)

Tanaman mengkudu telah lama digunakan untuk mengobati berbagai penyakit dan penggunaan paling umum adalah mencegah dan mengobati kanker. Beberapa penelitian ilmiah telah membuktikan bahwa jus mengkudu dapat meningkatkan fungsi kekebalan tubuh dan membantu memperbaiki kerusakan sel, tetapi masih membutuhkan penelitian lebih lanjut.<sup>(11)</sup>

### **Daftar Pustaka**

1. Baratawidjaja KG, Rengganis I. *Imunologi Dasar*. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2012.
2. Djauzi S. Perkembangan imunomodulator. Simposium Peranan Echinacea pada Penyakit Infeksi Virus dan Bakteri. 2003.
3. Berman B, Flores F. Interferons. In: Wolverton SE, editor. *Comprehensive Dermatology Drug Therapy*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995. p. 339-52.
4. Knable AL. Miscellaneous systemic drugs. In: Wolverton SE, editor. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 445-70.
5. Baratawidjaja KG, Djauzi S, Aditama TY, Heru W, Cartellieri S. Peranan Echinacea (EFLA 894) sebagai imunomodulator dalam infeksi virus dan bakteri. *Medika*. 2003;6(29):390-3.
6. Birt DF, Lalone CA, Wu L, Bae J, Solco AK, Kraus GA, et al. Echinacea in infection. *Am J Clinical Nutrition*. 2008;87(2):488s-92s.
7. Klinger B. Echinacea. *Am Fam Physician*. 2003;67:77-80.
8. Tjandrawinata RR, Maat S, Noviarny D. Effect of standardized *Phyllanthus niruri* extract on changes in immunologic parameters: correlation between preclinical and clinical studies. *Medika*. 2005;31(6):367-71.
9. Yusron M, Januwati M, Priambodo WJ. Keragaan mutu simplisia sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness.) pada beberapa kondisi agroekologi. . Tawangmangu. 2004.
10. Elfahmi. *Phytochemical and biosynthetic studies of lignans with a focus of Indonesian medicinal plants*. Netherlands.2006.

11. Wang YM, Brest BJ, Jensen CJ, Nowicki D, Su C, Palu AK, et al. *Morinda citrifolia*: a literature review and recent advances in noni research. *Acta Pharmacol Sin.* 2002;23(12):1127-41.

# 8

## **Diagnosis *Community Aquired Pneumonia* (CAP) dan Tatalaksana Terkini**

**Yunita Arlini**

*Bagian Pulmunologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala*

### **Pendahuluan**

Pneumonia secara klinis didefinisikan sebagai suatu peradangan paru yang disebabkan oleh mikroorganisme yaitu bakteri, virus, jamur dan parasit, akan tetapi tidak termasuk yang disebabkan oleh bakteri *M.tuberculosis*. Pneumonia komunitas atau *community acquired pneumonia* (CAP) adalah pneumonia yang didapat di masyarakat. Epidemiologi pneumonia dapat terjadi di semua negara tetapi data untuk membandingkan hal itu sangat sedikit terutama di negara berkembang. Di Amerika Serikat pneumonia menjadi penyebab kematian utama diantara penyakit infeksi, tiap tahun terdapat 5-6 juta kasus CAP dengan 1,1 juta pasien yang dirawat dan 45 ribu pasien mengalami kematian akibat pneumonia. Di Indonesia berdasarkan data RISKESDAS tahun 2013 disebutkan bahwa insidens dan prevelens pneumonia sebesar 1,8 persen dan 4,5 persen. Pneumonia dapat menyerang semua kelompok umur, akan tetapi angka kematian lebih tinggi pada kelompok usia lebih dari 60 tahun dibandingkan usia 50 tahun yaitu 2-4 kali lebih tinggi. Sedangkan pada balita pneumonia merupakan penyebab kematian utama

balita di dunia, diperkirakan mencapai 2 juta kematian balita akibat pneumonia dari 9 juta kematian pada balita. Oleh karena tingginya angka kematian akibat pneumonia akan tetapi sering tidak disadari maka pneumonia mendapat julukan “*the forgotten pandemic*”.

## **Definisi**

Definisi CAP menurut Infectious Diseases Society of America (IDSA) adalah infeksi akut parenkim paru yang ditandai dengan terdapatnya infiltrat baru pada foto toraks atau ditemukannya perubahan suara napas dan atau ronkhi basah lokal pada pemeriksaan fisik paru yang konsisten dengan pneumonia pada pasien yang tidak sedang dirawat di rumah sakit atau tempat perawatan lain dalam waktu 14 hari sebelum timbulnya gejala. Definisi yang lebih lengkap diberikan oleh BTS yaitu timbulnya gejala infeksi saluran napas bawah yaitu: batuk ditambah minimal satu gejala infeksi saluran napas bawah lain; perubahan hasil pemeriksaan fisik paru; paling kurang satu dari tanda sistemik (berkeringat, demam, menggigil, dan atau suhu  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ); respons setelah pemberian antibiotik.

## **Etiologi**

Beberapa penelitian prospektif yang dilakukan untuk meneliti etiologi CAP gagal mengidentifikasi kuman penyebab pada 50 persen kasus. Beberapa kuman penyebab yang paling banyak ditemukan adalah *Streptococcus pneumonia* yang menjadi penyebab pada dua pertiga kasus pneumonia. Beberapa kuman penyebab lain yaitu *Haemophilus influenza*, *Klebsiella pneumonia*, *staphylococcus aureus*, *Pseudomonas spp*, *Mycoplasma pneumonia*, Chlamydia, *Moraxella catarrhalis*,

Legionella dan virus influenza. Mycoplasma, Chlamydia, Moraxella dan Legionella merupakan kuman atypical. Beberapa kuman terbanyak penyebab CAP terlihat pada tabel di bawah ini:

**Tabel 1.** Etiologi CAP menurut ATS/IDSA 2007

Tipe pasien	Etiologi
Rawat jalan	<i>S. pneumonia</i> <i>H. influenza</i> <i>M.pneumoniae</i> <i>Chlamydia</i> <i>Respiratory virus</i>
Rawat inap (non ICU)	<i>S. pneumonia</i> <i>H. influenza</i> <i>M.pneumoniae</i> <i>Chlamydia</i> <i>Legionella Sp</i> <i>Respiratory virus</i> aspirasi
Rawat inap (ICU)	<i>S. pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Legionella species</i> <i>Gram-negative bacilli</i> <i>H. influenza</i>

Data dari beberapa rumah sakit di Indonesia menunjukkan bahwa penyebab terbanyak CAP di ruang rawat inap dari bahan sputum adalah kuman gram negatif seperti *Klebsiella pneumoniae*, *Acitenobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* sedangkan kuman gram positif seperti *S.pneumoniae*, *S.viridans*, *S.aureus* ditemukan dalam jumlah sedikit. Hal ini menunjukkan bahwa dalam 10 tahun terakhir terjadi

perubahan pola kuman penyebab CAP di Indonesia sehingga hal ini perlu penelitian lebih lanjut.

Data Survelans sentinel SARI (Severe Acute Respiratory Infection) 2010 yang dilakukan oleh Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan RI mendapatkan hasil dari biakan sputum pasien CAP yaitu *K.pneumoniae* (29%), *A.baumannii* (27%), *S.aureus* (16%), *S.pneumoniae*( ), *A.calcoaticus* (8%), *P.aeruginosa* (6%) dan *E.coli* (2%). Pada penyakit paru kronik seperti bronkiektasis, fibrosis kistik dan PPOK biasanya bila terdapat infeksi biasanya berhubungan dengan kuman gram negatif seperti *P.aeruginosa*.

### **Faktor Risiko**

Faktor-faktor risiko terjadinya pneumonia berupa usia di atas 60 tahun; terdapat penyakit penyerta seperti diabetes mellitus, PPOK, kardiovaskuler, keganasan,, gagal ginjal, penyakit hati kronik dan gangguan neurologis; alkoholism; malnutrisi; kebiasaan merokok; immunosupresi dan infeksi yang disebabkan gram negatif. CAP yang disertai penyakit penyerta akan meningkatkan angka kematian. American Thoracic Society mengelompokkan faktor risiko berdasarkan faktor modifikasi yaitu:

- Streptococcus pneumoniae resisten
  - Usia di atas 65 tahun
  - Riwayat penggunaan antibiotik beta laktam dalam 3 bulan
  - Imunosupresi (riwayat penggunaan kortikosteroid dalam waktu lama)
  - Penyakit komorbid multiple

- Alkoholism
- Enteric gram negatif
  - Riwayat penggunaan antibiotik
  - Penyakit kardiovaskuler
  - Riwayat tinggal di *nursing home*
  - Penyakit komorbid multipel
- Pseudomonas aeruginosa:
  - Bronkiektasis
  - Penggunaan antimikroba spektrum luas dalam 7 hari di bulan lalu
  - Penggunaan kortikosteroid minimal prednison 10 mg per hari
  - malnutrisi

## **Diagnosis**

Diagnosis CAP didapatkan dari anamnesis, gejala klinis pemeriksaan fisis, foto toraks dan laboratorium. Diagnosis pasti pneumonia komuniti ditegakkan jika pada foto toraks terdapat infiltrat baru atau infiltrat progresif ditambah dengan 2 atau lebih gejala di bawah ini :

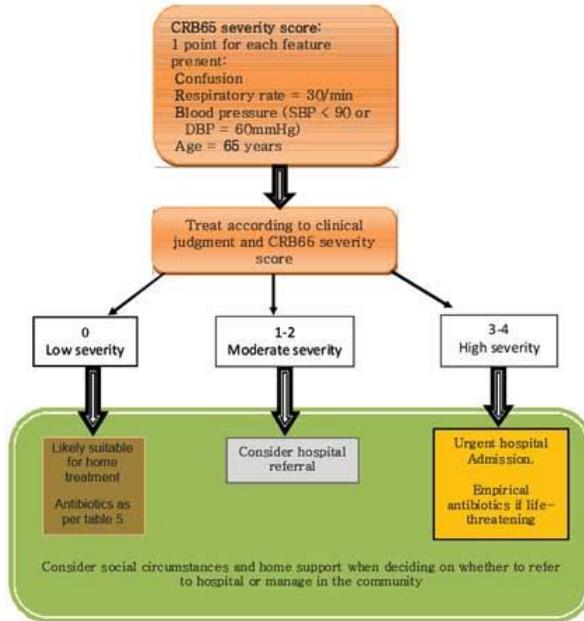
- Batuk-batuk bertambah
- Perubahan karakteristik dahak / purulen
- Suhu tubuh  $> 38^{\circ}\text{C}$  (aksila) / riwayat demam
- Pemeriksaan fisis : ditemukan tanda-tanda konsolidasi, suara napas bronkial dan ronki
- Leukosit  $> 10.000$  atau  $< 4500$

Pemeriksaan analisis gas darah, elektrolit, ureum serta fungsi hati dilakukan untuk menentukan derajat keparahan CAP. Uji mikrobiologi

dari sputum harus dilakukan pada pasien CAP sedang dan berat, sedangkan pada pasien CAP ringan sebaiknya pemeriksaan mikrobiologis harus berdasarkan faktor-faktor klinis seperti usia, penyakit komorbid dan indikator-indikator beratnya CAP serta faktor epidemiologi dan riwayat antibiotik yang digunakan sebelumnya. Jika hasil pemeriksaan mikrobiologis menemukan kuman penyebab maka antibiotik yang diberikan harus diganti ke antibiotik yang lebih spesifik terhadap kuman penyebab. Pemeriksaan sputum untuk deteksi M.Tb (BTA) dilakukan bila tidak didapatkan perbaikan setelah pemberian antibiotik yang ditandai dengan batuk produktif yang persisten serta gejala klinis lain yang berhubungan dengan Tb. Berdasarkan panduan IDSA pemeriksaan kultur sputum yang disertai dengan pemeriksaan sputum Gram merupakan pemeriksaan rutin yang harus dilakukan pada setiap pasien CAP akan tetapi hal ini tidak menjadi pemeriksaan rutin jika tidak terdapat resiko infeksi oleh kuman resisten menurut panduan ATS oleh karena kuman patogen penyebab CAP hanya ditemukan pada 40-50% dari seluruh pasien. ATS dan IDSA merekomendasikan dilakukannya pungsi pleura jika pada pemeriksaan foto torak lateral dekubitus didapatkan gambaran ketebalan cairan >10 mm untuk menyingkirkan empiema dan efusi parapneumonia.

### **Penilaian derajat keparahan penyakit**

Penilaian derajat beratnya CAP dapat mempergunakan beberapa skor yaitu CURB-65 (confusion, uremia, respiratory rate, low blood pressure, age 65 years or greater) seperti terlihat pada gambar 1 di bawah ini:



**Gambar 1.** Penilaian keparahan pneumonia dengan skor CURB-65

Pasien pneumonia yang mendapatkan skor 0 dengan skor CURB-65 dapat rawat jalan dengan diberikan antimikroba oral selama 5 hari. Pneumonia derajat sedang jika hasil skor CURB-65 1 atau 2 dan pasien harus dirujuk ke rumah sakit, skor 3-4 tergolong pneumonia berat dan harus segera mendapatkan antimikroba empirik. Beratnya CAP juga dapat dinilai dengan pneumonia severity index (PSI) skor. Parameter-parameter yang digunakan pada PSI skor serta interpretasi hasilnya terlihat pada gambar 2.

Risk factor	Points
<b>Demographics</b>	
Men	Age (years): ____
Women	Age (years) - 10: ____
Nursing home resident	+10
<b>Comorbidities</b>	
Neoplasm	+30
Liver disease	+20
Heart failure	+10
Stroke	+10
Renal failure	+10
<b>Physical examination findings</b>	
Altered mental status	+20
Respiratory rate $\geq$ 30 breaths per minute	+20
Systolic blood pressure < 90 mm Hg	+20
Temperature < 95°F (35°C) or $\geq$ 104°F (40°C)	+15
Pulse rate $\geq$ 125 beats per minute	+10
<b>Laboratory and radiographic findings</b>	
Arterial pH < 7.35	+30
Blood urea nitrogen > 30 mg per dL	+20
Sodium < 130 mmol per L	+20
Glucose $\geq$ 250 mg per dL	+10
Hematocrit < 30 percent	+10
Partial pressure of arterial oxygen < 60 mm Hg	+10
Pleural effusion	+10
<b>Total points:</b>	

Point total	Risk class	Deaths/total (%)		Recommendation†
		Adults with CAP*	Nursing home patients with CAP*	
< 51	I	3/1,472 (0.2)	None	Outpatient therapy should be considered, especially for patients in classes I and II
51 to 70	II	7/1,374 (0.5)	None	
71 to 90	III	41/1,603 (2.6)	1/21 (4.8)	
91 to 130	IV	149/1,605 (9.3)	6/50 (12.0)	Patient should be hospitalized
> 130	V	109/438 (24.9)	28/85 (32.9)	

\*—Data for community-acquired pneumonia (CAP) are weighted averages from validation studies.<sup>14</sup>

†—Recommendations are consistent with clinical guidelines.<sup>14</sup> Clinical judgment may overrule the guideline recommendation.

## Gambar 2. Penilaian beratnya pneumonia berdasarkan skor PSI

Berdasar kesepakatan PDPI, kriteria yang dipakai untuk indikasi rawat inap CAP adalah :

1. Skor PORT/PSI lebih dari 70
2. Bila skor PORT/PSI kurang < 70 maka penderita tetap perlu dirawat inap bila dijumpai salah satu dari kriteria dibawah ini:
  - Frekuensi napas > 30/menit
  - PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> kurang dari 250 mmHg
  - Foto toraks paru menunjukkan kelainan bilateral
  - Foto toraks paru melibatkan > 2 lobus

- Tekanan sistolik < 90 mmHg
  - Tekanan diastolik < 60 mmHg
3. Pneumonia pada pengguna NAPZA

Menurut ATS kriteria pneumonia berat bila dijumpai 'salah satu atau lebih' kriteria di bawah ini:

Kriteria minor:

- Frekuensi napas > 30/menit
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> kurang dari 250 mmHg
- Foto toraks paru menunjukkan kelainan bilateral
- Foto toraks paru melibatkan > 2 lobus
- Tekanan sistolik < 90 mmHg
- Tekanan diastolik < 60 mmHg

Kriteria mayor adalah sebagai berikut :

- Membutuhkan ventilasi mekanik
- Infiltrat bertambah > 50%
- Membutuhkan vasopresor > 4 jam (septik syok)
- Kreatinin serum > 2 mg/dl atau peningkatan > 2 mg/dl, pada penderita riwayat penyakit ginjal atau gagal ginjal yang membutuhkan dialisis

Penderita yang memerlukan perawatan di Ruang Rawat Intensif adalah penderita yang mempunyai paling sedikit 1 dari 2 gejala mayor tertentu (membutuhkan ventalisasi mekanik dan membutuhkan vasopresor > 4 jam [syok septik]) atau 2 dari 3 gejala minor tertentu (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> kurang dari 250 mmHg, foto toraks paru menunjukkan kelainan bilateral,

dan tekanan sistolik < 90 mmHg). Kriteria minor dan mayor yang lain bukan merupakan indikasi untuk perawatan Ruang Rawat Intensif.

### **Penatalaksanaan**

Penatalaksanaan CAP berupa terapi antibiotik dan suportif. Terapi suportif dengan pemberian cairan untuk mencegah dehidrasi serta elektrolit dan nutrisi. Selain itu juga dapat diberikan anti piretik jika dibutuhkan serta mukolitik. Pemberian antibiotik diberikan secara empirik dan harus diberikan dalam waktu kurang dari 8 jam. Alasan pemberian terapi awal dengan antibiotik empirik adalah karena keadaan penyakit yang berat dan dapat mengancam jiwa, membutuhkan waktu yang lama jika harus menunggu kultur untuk identifikasi kuman penyebab serta belum dapat dipastikan hasil kultur kuman merupakan kuman penyebab CAP.

Panduan penanganan CAP saat ini merekomendasikan melakukan stratifikasi pasien ke dalam kelompok risiko, melakukan pemilihan terapi antimikroba empirik yang tepat berdasarkan peta pola kuman, farmakokinetik dan farmakodinamik obat, ada tidaknya alergi obat, riwayat penggunaan antibiotika sebelumnya, Efek samping obat, patogen lokal, harga. Tujuan pemberian antimikroba adalah untuk menurunkan dan mengeradikasi kuman, menurunkan kesakitan dan kematian serta meminimalkan resistensi.

### **Terapi empiris untuk CAP ( PDPI)**

<b>Rawat jalan</b>	<b>Antibiotik</b>
Pasien yang sebelumnya sehat atau tanpa riwayat pemakaian antibiotik 3 bulan sebelumnya	<ul style="list-style-type: none"><li>• Golongan <math>\beta</math>-laktam or <math>\beta</math> -laktam ditambah anti <math>\beta</math> -laktamase</li><li>• Makrolid baru</li></ul>

Pasien dengan komorbid atau mempunyai riwayat pemakaian antibiotik 3 bulan sebelumnya	Fluorokuinolon respirasi (levofloxacin 750mg atau moxifloxacin ) atau Golongan $\beta$ -laktam ditambah anti $\beta$ -laktamase atau $\beta$ -laktam ditambah makrolid;
Rawat Inap Non ICU	Fluorokuinolon respirasi (levofloksasin 750mg atau moksifloksasin ) atau $\beta$ -laktam ditambah makrolid
Ruang rawat Intensif	Tidak ada faktor risiko infeksi pseudomonas $\beta$ -lactam (sefotaksim, seftriakson, atau ampicilin - sulbaktam) ditambah makrolid baru atau fluorokuinolon respirasi (levofloksasin 750mg atau moksifloksasin )
Pertimbangan khusus	Bila ada faktor risiko infeksi pseudomonas : antipneumokokal, antipseudomonas laktam (piperasilin-tazobaktam, sefepime, imipenem, atau meropenem) ditambah siprofloksasin atau levofloksasin (750mg) Atau $\beta$ laktam seperti tersebut diatas ditambah aminoglikosida dan azitromisin Atau $\beta$ laktam seperti tersebut diatas ditambah aminoglikosida dan antipneumokokal fluorokuinolon (untuk pasien yang alergi penisilin, $\beta$ - laktam diganti dengan aztreonam)
Bila curiga disertai infeksi CA-MRSA	Tambahkan vancomisin atau linezolid

Lama pemberian antibiotik secara oral maupun intravena minimal 5 hari dan tidak terdapat demam selama 48-72 jam. Sebelum terapi dihentikan pasien dalam keadaan sebagai berikut: tidak memerlukan suplemen oksigen (kecuali untuk penyakit dasarnya) dan tidak memiliki lebih dari satu tanda-tanda ketidakstabilan klinik seperti:

- Frekuensi nadi  $> 100$  x/menit
- Frekuensi napas  $> 24$  x/menit
- Tekanan darah sistolik  $\leq 90$  mmHg

Setelah mendapatkan perbaikan dengan antibiotik intravena pada pasien rawat inap maka jika terapi secepatnyadiganti ke oral dengan syarat; hemodinamik stabil, gejala klinis membaik, dapat minum obat per oral dan fungsi gastrointestinal baik. Terapi sulih atau switch terapi dapat dengan 3 cara yaitu *sequential*, *switch over*, dan *step down*.

Pasien akan dipulangkan jika dalam waktu 24 jam tidak ditemukan salah satu dibawah ini :

- Suhu > 37, 80 C
- Nadi > 100 menit
- Frekuensi napas > 24/ minute
- Distolik < 90 mmHg
- saturasi oksigen < 90%
- tidak dapat makan per oral

## Polimorfisme Gen Fibrinogen dan Stroke Iskemik

**Imran**

*Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Syiah  
Kuala/Rumah Sakit Dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh*

### Abstrak

Stroke merupakan penyakit yang dapat dijumpai di seluruh dunia. Walaupun umumnya menyerang usia tua tetapi juga bisa menyerang orang usia muda sehingga menyebabkan morbiditas dan mortalitas. Stroke yang menyerang kelompok usia muda mungkin ada hubungannya dengan faktor risiko genetik. Ada beberapa factor risiko yang mungkin berhubungan dengan stroke. Salah satunya adalah polimorfisme *Fibrinogen Gene Beta* (FGB). Polimorfisme ini cenderung menyebabkan peningkatan kadar fibrinogen dalam darah (hiperfibrinogenemia). Hiperfibrinogenemia bisa memudahkan terjadi pengumpulan darah sehingga pasien mudah mengalami thrombosis intravaskuler dan oklusi pembuluh darah yang berakibat terjadi stroke.

### I. Pendahuluan

Stroke adalah penyebab utama penyakit serebrovaskular (CVD) dan merupakan penyebab kematian dan kecacatan yang cukup besar dalam masyarakat. Hasil penelitian di Amerika Serikat, menunjukkan insidensi stroke adalah 130.000 setiap tahun dan menjadi penyebab 1 kematian diantara 20 kasus kematian. Setiap 40 detik satu orang menderita stroke dan setiap 4 menit meninggal karena stroke.<sup>1</sup> Sekitar 80-85% dari seluruh kasus stroke disebabkan oleh iskemik. Penyakit

serebrovaskuler (CVD) atau stroke umumnya menyerang kelompok usia tua. Stroke iskemik yang mengenai usia muda jumlahnya kira-kira 1% dari semua kasus stroke dalam masyarakat di Eropa, dan di negara-negara barat <5%. Insiden stroke cenderung meningkat dari tahun ke tahun.<sup>2</sup>

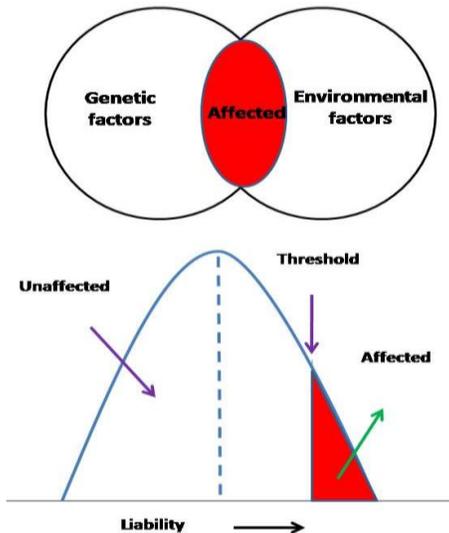
## **II. Interaksi Faktor Genetik dan Lingkungan Terhadap Kejadian Stroke Iskemik**

Bukti kuat dugaan faktor genetik menimbulkan stroke diawali oleh penelitian populasi pasangan kembar yang dilakukan oleh Bak dkk<sup>3</sup> dengan menggunakan sampel besar, menunjukkan bahwa risiko kematian stroke kembar monozigotik dua kali lebih tinggi dibanding pasangan kembar dizigotik dalam suatu populasi Denmark. Penelitian lain yang dilakukan di Framingham menemukan bahwa adanya riwayat keluarga pada TIA atau stroke secara bermakna meningkatkan kesempatan terjadi serangan stroke iskemik atau TIA pada keturunannya bila dibanding keturunan tanpa riwayat penyakit serebrovaskular.<sup>4</sup>

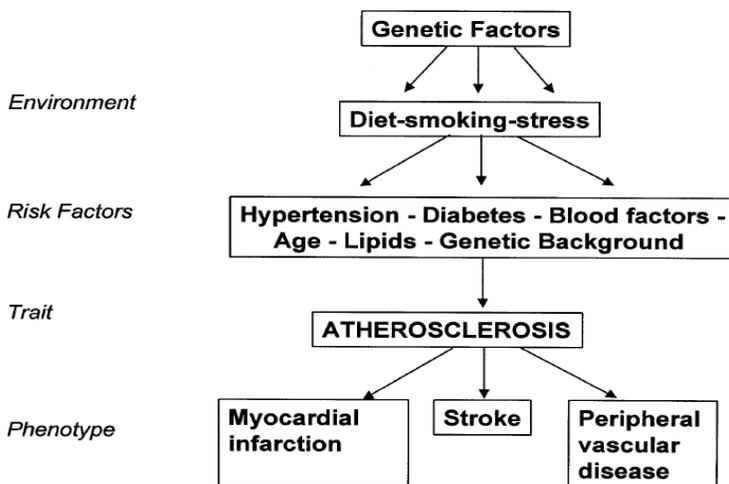
Faktor genetik dan lingkungan dapat menjadi komponen penting dalam patogenesis penyakit tertentu.<sup>5</sup> Kelainan genetik harus dipertimbangkan dalam diagnosis diferensial dari setiap pasien stroke usia muda, atau dewasa muda atau setengah baya yang tidak memiliki faktor risiko yang biasa, khususnya pasien stroke usia muda yang mempunyai riwayat keluarga.<sup>6</sup>

Infark otak bisa disebabkan oleh beberapa mekanisme patofisiologi yang mungkin dipengaruhi oleh cacat gen tunggal seperti pada kardioemboli, penyakit arteri besar, kelainan faal darah, penyakit pembuluh kecil, gangguan mitokondria, gangguan saluran ion, dan gangguan jaringan ikat yang mengarah ke diseksi arteri. Disfungsi

jantung sering menyebabkan stroke emboli. Disfungsi ini bisa disebabkan oleh gangguan gen tunggal seperti pada myxoma atrium keluarga, cacat konduksi jantung turunan dan kardiomiopati.<sup>6</sup>



**Gambar 1. Nilai Ambang Penyakit**  
Dikutip dari Lewin B<sup>7</sup>



**Gambar 2. Interaksi Faktor Genetik dan Lingkungan Terhadap Kejadian Stroke, Infark Miokard, dan Penyakit Pembuluh Darah<sup>4</sup>**

Gangguan metabolisme yang merusak pembuluh darah intra dan ekstraserebral bisa menyebabkan aterosklerosis dan tromboemboli atau insufisiensi hemodinamik. Defisiensi enzim autosomal dominan dan resesif menyebabkan kadar homosistein meningkat dalam plasma dan urin, kondisi ini disebut sebagai homosisteinuria. Dislipidemia turunan yang berhubungan dengan aterosklerosis prematur bisa menyebabkan stroke usia muda. Hemoglobinopati, termasuk penyakit sel sabit dan koagulopati berhubungan dengan infark serebri trombotik.<sup>6</sup>

**Tabel 1. Jenis Stroke dan Faktor Kelainan Genetik**

Mekanisme	Kelainan Genetik
Kardioemboli	<i>Cardiomyopathies:</i> <i>primary/secondary</i> <i>Familial atrial myxoma</i> <i>Familial dysrhythmias</i>
Trombotik/Tromboemboli	<i>Metabolic:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Homocysteinuria</i></li> <li>• <i>Dyslipidaemias</i></li> </ul> <i>Haemoglobinopathies:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>sickle cell disease</i></li> </ul> <i>Prothombotic states:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>protein S deficiency</i></li> <li>• <i>antitrombin III deficiency</i></li> <li>• <i>protein C deficiency</i></li> </ul>
Pembuluh darah kecil	<i>CADASIL</i> <i>Fabry's disease</i>
Kelainan Mitokondria	<i>MELAS</i>
Diseksi Arteri	<i>Marfan syndrome</i> <i>Ehlers–Danlos syndrome</i>
<i>Channelopathies</i>	<i>Familial hemiplegic migraine</i>

Dikutip dari Hassan A<sup>6</sup>

### III. Polimorfisme Gen Fibrinogen

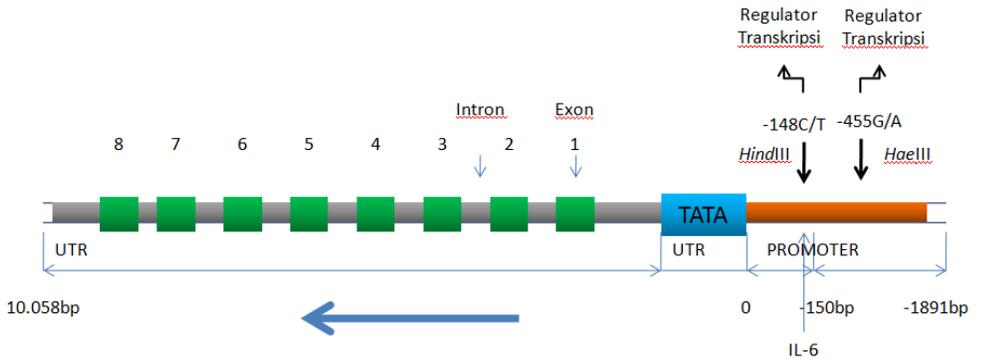
Gen fibrinogen  $\alpha$ ,  $\beta$ , dan  $\gamma$  yang berlokasi di kromosom 4 dan mengandung promoter yang berespon terhadap IL-6, *hepatic nuclear factor-1*, dan supresor yang berespon terhadap TNF- $\alpha$  and IL-1.<sup>8</sup> Walaupun gen fibrinogen terutama diekspresikan di dalam hepatosit, tetapi transkripsinya bisa sangat meningkat selama peradangan. Penelitian yang ekstensif telah difokuskan pada sitokin yang mempengaruhi pengaturan transkripsi gen fibrinogen. Telah diketahui dengan jelas bahwa interleukin-6 (IL-6) dan keluarga sitokin lainnya merupakan pencetus utama ekspresi gen fibrinogen. Analisis fungsional promoter dari ketiga gen fibrinogen pada manusia dan tikus menunjukkan bahwa CTGGGAA yang terdapat pada bagian proksimal promoter gen fibrinogen dari masing-masing gen merupakan elemen responsif IL-6. Eksplorasi gen fibrinogen tikus menunjukkan bahwa IL-6 mengaktifkan faktor transkripsi,<sup>10</sup>

Penelitian menunjukkan bahwa kadar fibrinogen plasma diatur oleh kontrol genetik, seperti polimorfisme yang dilaporkan pada 20-51% variasi kadar fibrinogen plasma.<sup>11</sup> Pengungkapan dasar kontrol genetik ini selanjutnya mendukung pandangan bahwa fibrinogen plasma merupakan faktor risiko terjadi aterotrombosis. Variasi lokus fibrinogen menyebabkan perbedaan individual kadar fibrinogen plasma. Jadi polimorfisme gen fibrinogen berhubungan dengan konsentrasi fibrinogen plasma sehingga mempengaruhi kepekaan atau keparahan suatu penyakit aterotrombotik.<sup>12; 13</sup> Walaupun demikian bagaimana mekanisme molekuler pasti yang didasari oleh kelainan genetik yang menyebabkan konsentrasi fibrinogen plasma meningkat masih belum jelas. Hasil penelitian epidemiologis menunjukkan hubungan yang kuat antara dua

polimorfisme *FGB* dengan konsentrasi fibrinogen plasma. Pengaruh polimorfisme ini terhadap penyakit vaskuler masih dipertanyakan karena lingkungan atau keadaan fenotip pasien bisa berpengaruh. Hal ini memperkuat dugaan bahwa kepekaan individual terhadap suatu penyakit ditentukan oleh faktor genotip dan faktor lingkungan.<sup>11; 12</sup>

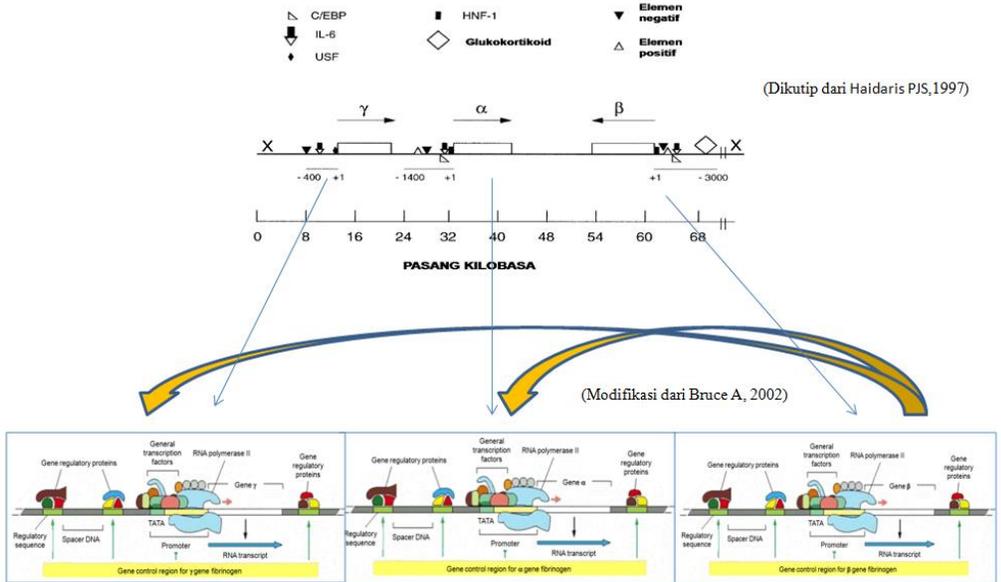
Polimorfisme gen fibrinogen secara umum berhubungan dengan kadar fibrinogen dalam sirkulasi darah dan berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit aterotrombotik. Frekuensi polimorfisme bervariasi di antara kelompok etnik yang berbeda tetapi berhubungan dengan ketidakseimbangan *FGB*. Pada populasi kulit putih secara umum hanya ada empat haplotip fibrinogen  $\beta$ . Salah satu dari haplotip ini adalah alel -455A gen fibrinogen  $\beta$  yang erat hubungannya dengan peningkatan kadar fibrinogen dan peningkatan risiko penyakit aterotrombotik.<sup>14</sup>

Variasi lokus *FGB* berhubungan dengan risiko aterosklerosis perifer. Pada tahun terakhir ini, beberapa polimorfisme sudah diidentifikasi pada gen fibrinogen, terutama melalui analisis *Restriction Fragment Length Polymorphisms* (RFLP) dan *Single-Standard Conformation Polymorphysm* (SSCP).<sup>15</sup> Van't Hooft dkk menunjukkan bahwa polimorfisme -455G/A dan -845G/A *FGB* secara bermakna mempengaruhi konsentrasi fibrinogen dalam plasma.<sup>16</sup> Polimorfisme -455G/A<sup>17</sup> dan -148G/T gen fibrinogen  $\beta$  mempengaruhi kadar fibrinogen plasma secara bermakna dan berhubungan dengan stroke.<sup>18</sup> Genotip T/T148 promoter gen fibrinogen  $\beta$  merupakan faktor risiko genetik terjadi aterosklerosis pada pasien berusia muda sampai tua.<sup>19</sup> Mutasi -455G/A di bagian promoter *FGB* merupakan satu dari variasi genetik terkuat dan berhubungan dengan peningkatan kadar fibrinogen plasma pada kedua jenis kelamin dari seluruh populasi.<sup>9, 12, 14-16, 64</sup>



**Gambar 3. Fungsi Lokus -455 dan -148 Bagian Promoter Gen Fibrinogen  $\beta$  Terhadap Sintesis Fibrinogen**  
 Modifikasi dari Iacoviello L dkk.<sup>20</sup>

Liu Y dkk<sup>21</sup> telah melakukan penelitian terhadap enam lokus polimorfisme gen fibrinogen  $\alpha$  dan  $\beta$  pada populasi Cina. Penelitian ini menunjukkan bahwa polimorfisme -455G/A, -148C/T, +1689T/G dan *BcII* pada *FGB* berhubungan dengan variasi kadar fibrinogen plasma. Alel A-455, T-148, G+1689 dan B2 berhubungan dengan peningkatan kadar fibrinogen. Disamping itu terdapat hubungan yang kuat antara genotip pada gen  $\alpha$  dengan pria Cina perokok. Dengan demikian kemungkinan terdapat interaksi gen dengan lingkungan yaitu antara merokok dan genotip fibrinogen.



### Gambar 3. Peran *FGB* dalam Pengendalian Sintesis Fibrinogen

Dikutip dari Haidaris dan modifikasi dari Bruce.<sup>22</sup>

Walaupun banyak penelitian membuktikan bahwa kadar fibrinogen plasma dikendalikan oleh faktor genetik, tetapi gen, alel, dan polimorfisme memberikan variasi respon yang berbeda dalam menentukan kadar fibrinogen di antara populasi yang berbeda. Faktor lain yang juga ikut mempengaruhi peningkatan kadar fibrinogen plasma (faktor non-genetik) yang diduga ber-interaksi dengan faktor genetik adalah peningkatan usia, wanita, ras kulit hitam, merokok, obesitas, inaktivitas fisik, peningkatan kadar kolesterol, menopause, kontrasepsi oral, status sosio-ekonomi yang rendah, dan stres.<sup>23</sup>

**Tabel 2. Polimorfisme *FGB* pada Bangsa Cina**

RFLP	Gen	Lokasi	Ukuran (bp)	Alel	Panjang fragmen yang didigesti (bp)
<i>TaqI</i>	Gen $\alpha$	Ujung 3'	900	T2 T1	<i>TaqI</i> (+): 100, 800 <i>TaqI</i> (-): 900
T312A	Gen $\alpha$	A/G (codon 312)	584	T312 A312	<i>RsaI</i> (+): 78, 39, 170, 136, 56, 44, 39
-455G/A	Gen $\beta$	G/A-455	1301	G-455 A-455	<i>RsaI</i> (-): 117, 170, <u>136</u> , <u>56</u> , <u>44</u> , <u>39</u>
-148C/T	Gen $\beta$	(promoter)	1301	C-148 T-148	<i>HaeIII</i> (+): 272, 194, <u>835</u>
+1689T/G	Gen $\beta$	C/T-148 (promoter)	710	G+1689 T+1689	<i>HaeIII</i> (-): 466, 835
<i>BclI</i>	Gen $\beta$	T/G+1689 (intron 1)  Ujung 3'	2500	B2 B1	<i>HindIII</i> (+): 575, 383, <u>343</u> <i>HindIII</i> (-): 958, <u>343</u> <i>AvaII</i> (+): 250, 60, <u>400</u> <i>AvaII</i> (-): 310, <u>400</u> <i>BclI</i> (+): 1400, 1100 <i>BclI</i> (-): 2500

Dikutip dari Liu Y dkk.<sup>21</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Imran dkk (2015) menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara SNP -148C/T dengan kejadian stroke iskemik khususnya pada pasien usia muda,<sup>24</sup> dapat dilihat pada tabel berikut ini.

**Tabel 3. The Association of SNP -148C/T and Ischemic Stroke**

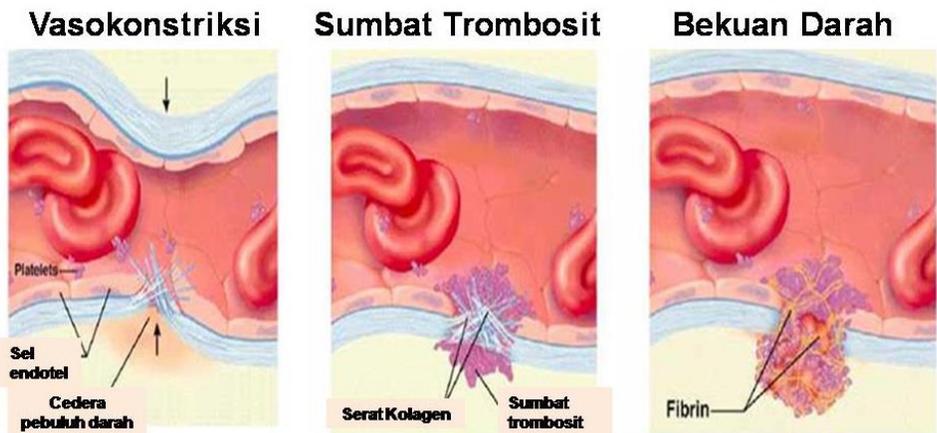
Genotype and allele	Ischemic stroke		OR (95% CI)	p
	Yes (n,%)	No (n,%)		
<i>Genotype</i>				
CC	31 (29.0)	46 (48.9)	-	0.012
CT	63 (58.9)	42 (44.7)		
TT	13 (12.1)	6 (6.4)		
<i>Dominant model</i>				
CC	31 (28.0)	46 (49.0)	2.46 (1.37-4.41)	0.002
CT + TT	76 (72.0)	48 (51.0)		
<i>Recessive model</i>				
CC + CT	94 (87.9)	88 (93.0)	2.03 (0.74-5.57)	0.124
TT	13 (12.1)	6 (6.4)		
<i>Allele</i>				
C	124 (57.9)	134 (71.3)	1.80 (1.19-2.73)	0.004
T	90 (42.1)	54 (28.7)		
<i>Logistic regression model</i>				
C vs. T	-	-	1.16 (1.10-2.57)	0.017
CC vs. CT + TT	-	-	2.16 (1.19-3.94)	0.012

Dikutip dari Imran dkk (2015)

#### IV. Hemostasis

Hemostasis adalah suatu mekanisme fisiologis untuk mempertahankan darah agar tetap dalam sirkulasinya. Pada hemostasis terjadi proses pembentukan bekuan darah pada dinding pembuluh darah untuk mencegah kehilangan darah. Dengan demikian hemostasis mempertahankan darah tetap dalam keadaan cair dalam sirkulasi darah. Proses ini sangat kompleks dan saling berkaitan untuk selalu menjaga keseimbangan antara koagulasi dan antikoagulasi. Keseimbangan tersebut dipengaruhi oleh berbagai faktor. Bila dinding pembuluh darah mengalami robekan atau kerusakan maka akan terjadi serangkaian peristiwa untuk membentuk suatu bekuan darah. Bekuan darah ini akan menyumbat daerah dinding pembuluh darah yang mengalami robekan dan mencegah terjadi kehilangan darah lebih lanjut. Proses awal dari

hemostasis adalah konstriksi pembuluh darah dan pembentukan sumbat trombosit. Trombosit teraktivasi bila bersentuhan dengan kolagen dan akan beragregasi. Peristiwa ini diikuti oleh konversi sumbatan tersebut menjadi suatu bekuan yang kuat. Konstriksi arteriola atau pembuluh darah kecil yang mengalami cedera bisa begitu nyata sehingga lumennya tertutup sama sekali. Vasokonstriksi ini disebabkan oleh serotonin dan zat vasokonstriktor lain yang dilepaskan oleh trombosit yang menempel pada dinding pembuluh darah yang rusak. Segera setelah suatu arteri terpotong melintang, arteri yang besarnya sebesar arteri radialis mampu mengalami konstriksi sehingga perdarahan langsung berhenti. Sedangkan apabila terpotong secara memanjang atau tidak beraturan menyebabkan lumennya tidak bisa menutup sehingga perdarahan berlangsung terus.<sup>25</sup>



**Gambar 2.14 Mekanisme Hemostasis.** Dikutip dari Furie B dkk.<sup>26</sup>

1. Vasokonstriksi dinding pembuluh darah, 2. Pembentukan sumbat trombosit, dan
3. Pembentukan bekuan darah (koagulasi).

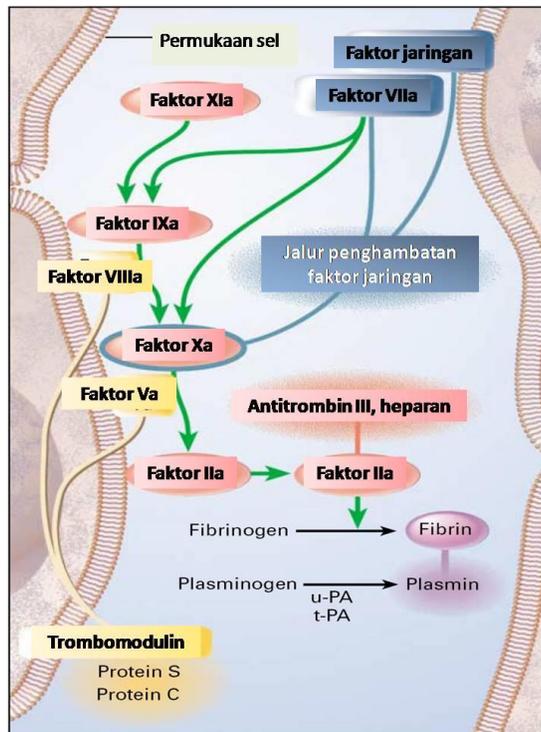
Proses pembekuan darah diperantarai oleh komponen seluler dan protein plasma. Bila terjadi perlukaan pembuluh darah, tubuh memberikan respon dengan mengaktifkan adesi dan agregasi trombosit,

dan juga mempersiapkan fosfolipid permukaan sel untuk memperkuat kompleks enzim bekuan darah. Jalur ekstrinsik koagulasi darah diawali oleh paparan darah dengan faktor jaringan subendotel. Agregasi trombosit yang longgar pada sumbatan sementara diikat dan dikonversi menjadi sumbatan definitif oleh fibrin. Mekanisme pembekuan yang berperan dalam pembentukan fibrin melibatkan kaskade reaksi enzimatik yang pada awalnya molekul tidak aktif diubah menjadi aktif, dan enzim tersebut selanjutnya mengaktifkan enzim lain yang belum aktif.

Mekanisme pembekuan darah terjadi melalui 2 jalur dimana faktor X diaktifkan melalui jalur intrinsik dan ekstrinsik. Reaksi awal pada sistem intrinsik adalah konversi faktor XII inaktif menjadi faktor XII aktif. Aktivasi ini, yang dikatalisis oleh kininogen (berat molekul tinggi) dan kallikrein yang dapat berlangsung *in vitro* dengan pemajanan darah dengan permukaan bermuatan elektronegatif yang mudah basah, seperti gelas dan serat kolagen. Aktivasi *in vivo* terjadi bila darah terpajan serat-serat kolagen yang berada di bawah lapisan endotel pembuluh darah.<sup>27</sup> Faktor XII aktif kemudian mengaktifkan faktor XI, dan faktor XI aktif mengaktifkan faktor IX. Faktor IX aktif membentuk suatu kompleks dengan faktor VIII aktif, yang menjadi aktif bila terpisah dari faktor von Willebrand. Komplek IXa dan VIIIa mengaktifkan faktor X. Fosfolipid (PL) dari trombosit yang beragregasi dan  $Ca^{2+}$  diperlukan untuk mengaktifkan faktor X. Sistem ekstrinsik ini dipicu oleh pelepasan tromboplastin jaringan, suatu campuran protein-posfolipid yang mengaktifkan faktor VII. Tromboplastin jaringan dan faktor VII mengaktifkan faktor IX dan X. Dengan adanya PL,  $Ca^{2+}$ , dan faktor V, faktor X yang telah diaktifkan mengatalisis konversi protrombin menjadi trombin.

Jalur ekstrinsik ini dihambat oleh suatu penghambat yang membentuk struktur kuartener dengan TPL, faktor VIIa dan faktor Xa.<sup>27; 28</sup>

Kaskade pembekuan darah mempunyai kemampuan untuk mengubah rangsangan yang kecil menjadi bekuan fibrin yang luas. Kemampuan ini dikendalikan oleh mekanisme antikoagulan alami. Aliran darah yang adekuat dan pengaturan aktivitas permukaan sel membatasi akumulasi kompleks enzim bekuan darah yang teraktivasi. Antitrombin III merupakan protein plasma yang berfungsi menghambat aktivitas protease serine jalur koagulasi intrinsik dan utama.<sup>29</sup>



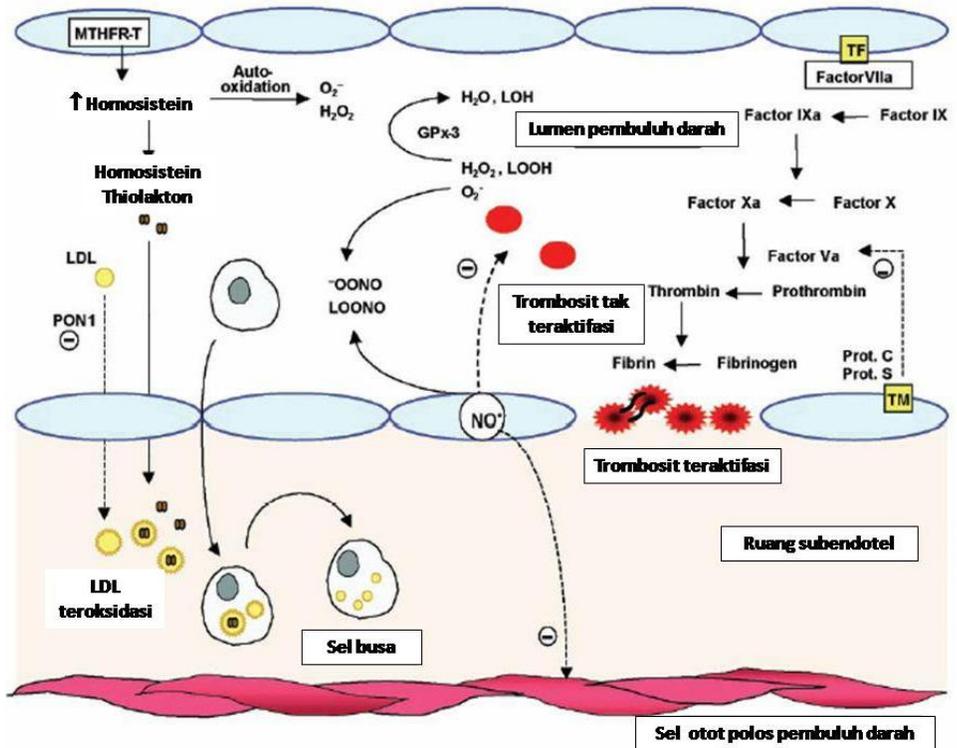
**Gambar 2.18 Keseimbangan dalam Mekanisme Hemostasis Normal.**

Dikutip dari Rosenberg R dkk.<sup>29</sup>

Dengan adanya heparan sulfat endogen kecepatan inaktivasi meningkat sampai ribuan kali. Di samping itu, dengan adanya trombomodulin yang melekat ke sel endotel, pengaktifan protein C oleh trombin akan memecah faktor VIII dan V teraktivasi. Seperti suatu proses lain dalam hemostatis, mekanisme ini dipercepat oleh kofaktor, yaitu protein S. Protein ini tidak bertindak sebagai penghambat faktor jaringan tetapi merupakan suatu lipoprotein plasma yang membentuk kompleks keempat dengan faktor jaringan dan faktor VII dan X aktif sehingga menghambat jalur koagulasi ekstrinsik. Akhirnya terjadi serangkaian reaksi enzimatik menghasilkan plasmin yaitu suatu serine protease yang mengaktifkan fibrinolisis untuk menghancurkan bekuan darah.<sup>29; 30</sup>

Setelah terjadi cedera vaskuler, trombosit akan menempel ke jaringan subendotel secara langsung atau tidak langsung melalui vWF ke kompleks glikoprotein Ib/IX/V. Trombosit mengalami aktivasi dan agregasi yang diperantarai oleh perlekatan fibrinogen dan vWF secara aktif ke reseptor GPIIb/IIIa. Antikoagulan alami seperti trombomodulin (TM), protein C, dan protein S membatasi proses koagulasi yang berlebihan. NO diproduksi oleh sel endotel dan menghambat fungsi trombosit dan juga proliferasi sel otot polos. Secara bioavailabilitas fungsi NO bisa terganggu bila kadar antioksidan GPX-3 plasma menurun. Varian MTHFR-T yang termolabil cenderung meningkatkan kadar homosistein sehingga terjadi stres oksidatif dan pembentukan ROS, seperti halnya pembentukan homosistein thiolakton. Homosistein thiolakton beragregasi dengan LDL teroksidasi dan ditangkap oleh makrofag subendotel yang kemudian berubah menjadi sel busa. Oksidasi LDL dicegah oleh PON1. Variasi genetik adalah salah satu dari banyak

faktor yang terlibat dalam proses ini bisa cenderung mengarah ke status protrombotik dan berpredisposisi terjadi trombosis arteri. Penunjuk panah yang terputus-putus menunjukkan efek



**Gambar 2.19 Hemostasis Normal dan *Defense Mechanism***  
 Dikutip dari Voetsch B dkk.<sup>31</sup>

penghambatan. TF menunjukkan faktor jaringan dan MTHFR-T, varian termolabil dari metilentetrahidrofolat reduktase.<sup>31</sup>

## V. Kesimpulan

Stroke merupakan penyakit yang mempunyai banyak sekali faktor risiko dan terdiri atas faktor risiko yang dapat dikendalikan dan tidak dapat dikendalikan. Banyak faktor risiko genetik yang sudah diketahui

seperti MELAS dan CADASIL. Kelainan genetik yang berpotensi menjadi faktor risiko untuk terjadi stroke salah satunya adalah faktor risiko genetik yang berhubungan dengan peningkatan kadar fibrinogen dalam darah yaitu polimorfisme gen fibrinogen. Walaupun kemungkinan faktor risiko genetik relatif kecil tetapi perlu dipertimbangkan pada kasus stroke usia muda apalagi yang mempunyai riwayat keluarga menderita stroke.

### Daftar Pustaka

1. CDC & PNCHS. Centers for Disease Control and Prevention, N. C. f. H. S. (released 2015). Underlying Cause of Death 1999-2013 on CDC WONDER Online Database.
2. Adam, R., Victor M, Ropper AH. (2001). *Principles of Neurology*, McGraw-Hill, New York.
3. Bak, S., Gaist D, Sindrup SH. (2002). Genetic liability in stroke: a long-term follow-up study of Danish twins. *Stroke***33**, 769-774.
4. Carr, F., McBride MW, Carswell HVO, Graham D, Strahorn P. (2002). Genetic Aspects of Stroke: Human and Experimental Studies. *J Cereb Blood Flow & Metab***22**, 767-773.
5. Gohlke, J., Thomas R, Zhang Y, Rosenstein MC. (2009). Genetic and environmental pathways to complex diseases. *BMC Systems Biology***3**, 46.
6. Hassan, A., Markus HS. (2000). Genetics and ischaemic stroke *Brain***123**, 1784-1812.
7. Lewin, B., Ed. (1999). *Genes VII*. USA: Oxford University Press.
8. Zhang, Z., Fuller GM. (2000). Interleukin 1 inhibits interleukin 6-mediated rat fibrinogen gene expression *Blood***96**, 3466-3472
9. Lane, D., Grant PJ. (2000). Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood***95**, 1517-1532.
10. Fuller, G., Zhang Z. (2001). Transcriptional Control Mechanism of Fibrinogen Gene Expression. *Annals of the New York Academy of Sciences***936**, 469-479.
11. Soria, J., Almasy L, Souto JC. (2005). Genome Search for Genetic Determinants That Influence Plasma Fibrinogen Levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol***25**, 1287-92.

12. Brummel-Ziedins, K., Orfeo T, Jenny NS. (2004). Blood Coagulation and Fibrinolysis. In *Clinical Hematology* 11th edit. (Wintrobe, ed.), Vol. 1, pp. 677-740. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
13. Best, L., North KE, Li X, Palmieri V. (2008). Linkage study of fibrinogen levels: the Strong Heart Family Study. *BMC***9**, 77.
14. Green, F. (2001). Fibrinogen Polymorphisms and Atherothrombotic Disease *Annals of the New York Academy of Sciences* **936**, 549-559.
15. Fellowes, A., Brennan SO, George PM. (2001). Identification and characterization of five new fibrinogen gene polymorphisms. *Ann N Y Acad Sci***936**, 536-41.
16. Lee, S., Kim MK, Park MS. (2008).  $\beta$ -Fibrinogen Gene -455 G/A Polymorphism in Korean Ischemic Stroke Patients. *J Clin Neurol***4**, 16-22.
17. Yang, L., Jiaqi P, Shujie W. (2002).  $\beta$ -fibrinogen gene -455A/G polymorphism and plasma fibrinogen level in Chinese stroke patients. *Chinese Medical Journal***115**, 214-216.
18. Laffan, M. (2001). Fibrinogen polymorphisms and disease. *European Heart Journal***22**, 2224-6.
19. Schmidt, H., Schmidt R, Niederkorn K. (1998).  $\beta$ -Fibrinogen Gene Polymorphism (C148T) Is Associated With Carotid Atherosclerosis, Results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology***18**, 487-492.
20. Iacoviello, L., Vischetti M, Zito F, Donati MB. (2001). Genes Encoding Fibrinogen and Cardiovascular Risk. *Hypertension***38**, 1199-1203.
21. Liu, Y., Saha N, Heng C K, Hong S, Low P S. (2001). Fibrinogen genotypes (a and b) are associated with plasma fibrinogen levels in Chinese. *JMG***38**, 431.
22. Haidaris, P. (1997). Induction of Fibrinogen Biosynthesis and Secretion From Cultured Pulmonary Epithelial Cells. *Blood***89**, 873-882.
23. Ananyeva, N., Kouivaskaia DV, Shima M. (2002). Intrinsic pathway of blood coagulation contributes to thrombogenicity of atherosclerotic plaque. *Blood***99**, 4475-85.
24. Imran, I., Lamsudin, R., Idjradinata, P., Achmad, T. H., Maskoen, A., Wibowo, S. & Harapan, H. (2015). Association of B-fibrinogen promoter gene polymorphism (-148C/T), hyperfibrinogenemia and ischemic stroke in young adult patients, Vol. 16, pp. 11-17, Indonesia.

25. Ganong, W., Ed. (2001). *Review of Medical Physiology*. 21 edit: a LANGE medical book, The McGraw-Hill Companies, Inc.
26. Furie, B., Furie BC (2008). Mechanisms of Thrombus Formation. *N Engl J Med***359**, 938-949.
27. Rand, M., Murray RK. (2003). Hemostasis & Thrombosis in Harper's Illustrated Biochemistry 26th edit., pp. 598-608. Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York.
28. Ganong, W. (2003). *Review of Medical Physiology*. 21st edit, a LANGE medical book, The McGraw-Hill Companies, Inc
29. Rosenberg, R., Aird WC. (1999). Vascular-Bed-Specific Hemostasis and Hypercoagulable States. *N Engl J Med***340(20)**, 1555-64.
30. Mitchell, R. (2005). Hemodynamic Disorders, Thromboembolic Disease, and Shock. In *Pathologic Basis of Disease*, pp. 119-43.
31. Voetsch, B., Loscalzo J. (2004). Genetic Determinants of Arterial Thrombosis. *Thromb Vasc Biol***24**, 216-29.

## Hipertensi dan Demensia

**Suherman**

*Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Syiah  
Kuala/Rumah Sakit Dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh*

### **Hipertensi**

Hipertensi merupakan kondisi “*a silent killer*” dan sekarang merupakan penyakit kronis yang banyak dijumpai pada masyarakat, hampir dijumpai pada sekitar 20-30% pada populasi dewasa dan sekitar 90-95% penderita hipertensi adalah hipertensi esensial dan sisanya sekitar 5-10% hipertensi yang disebabkan oleh penyakit ginjal dan adrenal.

Prevalensi yang cukup tinggi dan akibat yang ditimbulkan merupakan suatu masalah kesehatan masyarakat. Hipertensi sendiri sering tidak menunjukkan gejala sehingga baru disadari bila telah menyebabkan gangguan organ, misalnya gangguan fungsi jantung, atau kognitif maupun stroke. Tidak jarang hipertensi ditemukan secara tidak sengaja waktu pemeriksaan kesehatan rutin atau datang dengan keluhan lain. Diperkirakan lebih dari 1 milyar penduduk dunia menderita hipertensi dan sekitar 7,1 juta kematian pertahunnya.

Suatu upaya penurunan tekanan darah akan memberikan manfaat lebih besar dibandingkan dengan tidak melakukan upaya

tersebut. Dilaporkan risiko kardiovaskuler meningkat bila tekanan darah di atas 110/75 mmHg.

Diagnosis hipertensi ditegakkan bila tekanan darah >140/90 mmHg. Tingkatan hipertensi ditentukan berdasarkan ukuran tekanan darah sistolik dan diastolik. Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko untuk terjadinya penyakit kardiovaskuler dan juga penyakit serebrovaskular, penyakit jantung iskemik dan juga gagal jantung dan gagal ginjal. Hipertensi sebagai penyebab terjadinya demensia vaskuler sudah banyak dilaporkan, bahkan akhir-akhir ini juga dilaporkan bahwa hipertensi juga memainkan peranan penting pada terjadinya penyakit Alzheimer.

## **Demensia**

Demensia merupakan suatu sindrom klinik yang ditandai dengan terjadinya defisit kognisi multipel meliputi daya ingat dan paling sedikit satu dari kognisi lain afasia, apraksia, agnosia atau gangguan fungsi eksekutif yang cukup berat sehingga mengganggu fungsi okupasi, sosial dan harus memperlihatkan penurunan fungsi jika dibandingkan dengan sebelumnya. Demensia berbeda dengan penyebab yang disebabkan oleh penuaan otak dimana pada penuaan otak karena penuaan usia yang sering terganggu adalah kognitif saja dan tidak progresif serta lebih ringan dari demensia.

Gejala dini demensia sering terlewatkan karena dianggap sebagai gejala usia lanjut yang wajar atau salah diagnosis. Kegagalan diagnosis dini demensia dapat menimbulkan penanganan yang tidak berguna dan pada hakikatnya akan memberi beban tambahan pada penyandang dan keluarga. Diagnosa klinis tetap merupakan pendekatan yang paling baik

karena sampai saat ini belum ada pemeriksaan elektrofisiologis, pencitraan otak dan pemeriksaan darah, pemeriksaan cairan otak yang dapat dipakai untuk menegakkan demensia.

Beberapa penelitian melaporkan hubungan antara hipertensi dengan demensia. Dilaporkan bahwa demensia terbagi beberapa subtype antara lain Alzheimer's disease (AD), Vascular Demensia (VaD) dan Mixed Dementia (VaD) disebabkan oleh stroke yang mengenai area proses memori, pada usia lanjut penyakit pembuluh darah subcortek berhubungan dengan VaD. Terpaparnya pembuluh darah kecil di otak dengan tekanan darah yang tinggi menyebabkan gangguan microvaskuler, kerusakan white matter, silent lacunar dan diskoneksi kortikal. Dilaporkan bahwa stroke mempunyai risiko untuk terjadi VaD hingga 2,8 kali.

### **Perubahan serebral karena hipertensi**

Gangguan pada otak yang disebabkan oleh hipertensi yang lama berhubungan dengan gangguan kognitif, pengontrolan tekanan darah yang adekuat selama penderita tidur merupakan neuroprotektif pada otak dan pada akhirnya akan menurunkan insiden demensia. Atropi otak yang ditunjukkan dengan pencitraan otak dijumpai pada penderita hipertensi esensial.

*Microangiopathy-related cerebral damage (MARCD)* dan *white matter lesion* sering dijumpai dengan pencitraan otak menggunakan Magnetic resonance imaging pada usia tua, walaupun itu pada saat itu individu tersebut dalam keadaan normal namun akan berkembang menjadi gangguan kognitif.

*White matter* (WM) adalah bagian cerebrum yang terdiri dari sel glial dan akson bermielin yang berfungsi membawa impuls saraf antar neuron dan menghubungkan berbagai area gray matter ke bagian otak lainnya, dimana myelin bertindak sebagai insulator yang mempercepat transmisi sinyal saraf antar regio di otak sehingga dapat bekerja dengan baik.

Pada WM terdapat jaras-jaras yang menghubungkan antar regio di otak, ke medula spinalis, dan di dalam white matter itu sendiri seperti jaras proyeksi pada capsula interna; yaitu antara thalamus & nuclei basalis yang kemudian menyebar ke berbagai area spesifik di otak, jaras komissural yang memungkinkan komunikasi interhemisfer, dan jaras asosiasi (interlobus) dimana jaras-jaras berperan ini penting dalam fungsi kognisi sebagai pusat persepsi dan memori.

Lesi pada *white matter* telah dilaporkan berhubungan kejadian kardiovaskular seperti hipertensi, stroke, gangguan fungsi kognisi dan usia tua. Dari beberapa faktor yang mempengaruhi, dikatakan yang paling konsisten adalah usia tua dan hipertensi.

Gangguan kognisi yang paling sering terjadi pada pasien hipertensi adalah atensi, memori kerja dan fungsi eksekutif. Hal ini terkait struktur neuroanatomi yang berperan, antara lain lobus frontal anterior yang disebut korteks prefrontal. Bagian ini bertugas mengatur memori kerja (working memory), tingkah laku, inhibisi terhadap tingkah laku yang tidak pantas, mencegah distraktibilitas (atensi yang menurun), mengatur perencanaan dan pengaturan yang terstruktur.

Gambaran patologis lesi *white matter* berupa mielin yang pucat, gliosis astrocytic, pelebaran ruang perivaskular (état criblé), dan lacunes di ganglia basal dan pons, hilangnya oligodendrocytes menyebabkan

penipisan (*rarefaction*), spongiosis (*vacuolisation*), dan hilangnya mielin dan akson tanpa nekrosis yang jelas (*incomplete white matter infarct*).

Penentuan proses iskemik yaitu ketika perfusi jaringan dan penyediaan nutrisi penting seperti oksigen dan glukosa menjadi inadkuat untuk mendukung metabolisme sel. Keseimbangan antara *supply & demand* dipengaruhi oleh perbedaan kebutuhan dari sel-sel otak yang berbeda terhadap oksigen dan glukosa, perbedaan regional Cerebral Blood Flow, dan durasi hipoperfusi. Kebutuhan energi dianggap lebih tinggi untuk neuron daripada glia. Sedangkan *incomplete infarction* yang terjadi dibawah ambang batas perfusi, dapat menyebabkan hilangnya sel-sel neuron secara selektif tanpa infarct atau necrosis.

Data dari percobaan pada hewan menunjukkan bahwa ambang batas untuk iskemia tidak tetap, namun tergantung pada durasi hipoperfusi. Pengurangan CBF sampai 30-60% selama 1-3 bulan pada tikus menyebabkan gangguan memori, perilaku dan hilangnya neuron dalam hippocampus, striatum, dan korteks serebral. Dalam 3 minggu, perubahan dalam sistem monoaminergic dapat terdeteksi, dan dalam 2 bulan terdapat demielinasi dan gliosis.

Aliran darah otak (CBF) yang normal ialah sekitar 50-55 ml/100 gr jaringan otak/menit. Ambang kegagalan transmisi di sinaps ialah kira-kira 18 ml/100 gr jaringan otak/ menit. Sel neuron yang terpapar pada tingkat CBF yang kurang tidak dapat berfungsi secara normal, tetapi masih berpotensi untuk pulih sempurna. Ambang kegagalan pompa membran sel saraf terjadi bila CBF turun sampai sekitar 8 ml/100 gr jaringan otak/ menit. Pada tingkat ini kematian sel neuron dapat terjadi. Daerah di otak dengan tingkat CBF antara 8-18 ml/100 gr/menit merupakan daerah yang dapat kembali normal bila

perfusi otaknya diperbaiki dan bila tidak diperbaiki berlanjut menjadi kematian sel neuron.

### **Magnetic Resonance Imaging pada white matter**

*Magnetic resonance imaging* (MRI) dapat mendeteksi dengan baik kelainan morfologi yang berhubungan dengan proses di otak. Diantaranya pada *white matter* yang menampilkan intensitas sinyal tinggi (*hyperintense*) pada densitas proton dan gambaran T2-weighted atau FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*).

Pada gambaran dengan MRI-T2, hiperintensitas *white matter* adalah suatu area yang gambarannya terang, menunjukkan peningkatan setempat kadar air dalam otak. Hal ini bisa disebabkan oleh beberapa hal, antara lain kondisi fisiologis, proses demyelinisasi, penebalan dinding arteri (*arteriosclerosis*), vascular ectasia, pelebaran rongga periventricular (*état crible*), hilangnya sebagian akson dan sel-sel oligodendroglial, berlebihnya perkembangan sel-sel glia (*gliosis*) dan penyempitan atau stenosis pembuluh darah.

Pencitraan otak sangat penting sebagai uji konfirmasi untuk kelainan yang mendasari gangguan kognitif, mengingat gangguan ini bersifat *silent*. Lesi *white matter* pada MRI sering simetris bilateral di subkortikal periventricular atau *deep white matter*. Dapat dibedakan dari infark oleh kurangnya hubungan dengan teritori vaskular tertentu, berbatas tegas, tidak berbentuk baji, tidak berhubungan dengan wilayah kortikal, dan dapat berhubungan dengan pembesaran ipsilateral sulci atau ventrikel.

MRI memiliki sensitivitas lebih tinggi daripada CT untuk mendeteksi lesi pada *white matter*. Lacunar infarcts tampak sebagai lesi berbentuk bulat atau oval dengan diameter kurang dari 15 mm. Dalam

studi radiologi, batas yang digunakan adalah 3-20 mm, meskipun ukuran infark lakunar pada radiologi ini sedikit lebih besar daripada yang ditemukan pada otopsi.

# 11

## ***Myofascial Trigger Point Pain (MTrPs) pada Otot-otot Kepala-Leher Sebagai Penyebab Nyeri Kepala Kronik***

**<sup>1</sup>Dessy R Emril, <sup>1</sup>Nasrul Musadir, <sup>2</sup>Novita Nurul K**

*<sup>1</sup>Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RS dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh, <sup>2</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala*

### **Pendahuluan**

Nyeri kepala merupakan salah satu keluhan paling umum yang dialami dan memiliki dampak yang besar pada kesehatan masyarakat. Pasien menjadi tidak efektif dalam melakukan aktivitas sehari-hari adalah salah satu dari dampak sosial akibat nyeri kepala. Dalam sebuah studi dari United Kingdom, 15% dari populasi masyarakat mengalami penurunan produktivitas kerja akibat nyeri kepala selama tiga bulan terakhir dan 0,5-2% dari semua daftar absen pekerjaan disebabkan oleh nyeri kepala. Hal itu juga menunjukkan besarnya dampak nyeri kepala terhadap kinerja dan kualitas hidup masyarakat.(1)

Tingkat kejadian di antara populasi orang dewasa berusia 18-65 tahun yang mengalami gangguan nyeri kepala (setidaknya sekali dalam satu tahun terakhir) secara global adalah 47% dengan 1,7-4% nya mengalami nyeri kepala selama 15 hari atau lebih setiap

bulannya.(2) Bahkan persentase nyeri kepala menempati proporsi tempat teratas di Indonesia, yaitu 42% dari seluruh gangguan neurologi yang dialami pasien.(3)

Hingga saat ini pemahaman akan patofisiologi dari setiap etiologi nyeri kepala, baik primer maupun sekunder semakin berkembang. Pada beberapa kasus, nyeri kepala sering disertai dengan timbulnya nyeri dibagian tubuh yang dilakukan pemeriksaan palpasi. Nyeri yang timbul dapat berupa nyeri lokal yang terletak di sekitar lokasi kompresi maupun nyeri alih yang dirasakan setidaknya 1 cm di luar area nyeri lokal.(4) Nyeri tersebut timbul akibat adanya penekanan pada *myofascial trigger points (MTrPs)*, yaitu spot kecil yang hiperiritasi dan terletak memusat yang timbul di dalam *taut band* otot skeletal yang mengalami cedera atau beban kerja yang berlebihan dan terus-menerus (statis).(5,6) Penekanan pada spot ini tidak hanya menimbulkan nyeri setempat yang spesifik disertai fenomena otonomik dan disfungsi sensorik-motorik tetapi juga menyalurkan rasa nyeri tersebut ke daerah tubuh yang berbeda.(6).

Nyeri *myofascial* sangat terkait dengan daerah tubuh yang memiliki *trigger points (TrPs)* dan setiap orang memiliki potensi MTrPs, baik bersifat aktif maupun pasif (laten) sehingga nyeri *myofascial* sangat umum terjadi. Daerah yang tidak terlepas dari adanya MTrPs adalah kepala dan leher. Penekanan pada MTrPs, terutama yang aktif, di daerah tersebut memberikan kontribusi yang signifikan terhadap nyeri yang dialami pasien baik akut maupun kronis yang diduga menyebabkan berbagai kelainan setempat, seperti nyeri kepala dan nyeri mekanis pada leher.(7) Hal itu menunjukkan bahwa sensitasi perifer memiliki peran dalam patofisiologi nyeri kepala. Sejalan dengan penelitian terbaru dari Karadas et al. yang juga telah menyoroti pentingnya MTrPs dalam

menimbulkan nyeri yang diyakini memainkan peran yang relevan dalam mencetuskan nyeri kepala.(8) Keberadaan MTrPs aktif pun telah dinyatakan berhubungan dengan tingkat keparahan serta durasi nyeri kepala. Mekanisme yang mendasari keberadaan MTrPs aktif dalam setiap jenis nyeri kepala tidak jauh berbeda. Nyeri kronis maupun nyeri akut yang berulang akan merangsang reseptor nyeri pada otot dan mengaktivasi MTrPs yang pada akhirnya memberikan kontribusi secara potensial untuk menimbulkan nyeri kepala. Hal ini juga menjelaskan alasan ditemukannya MTrPs aktif dalam jumlah yang lebih tinggi pada pasien dengan nyeri kepala primer dibandingkan dengan subjek sehat atau pasien yang jarang mengalami serangan nyeri kepala.(9) Hasil penelitian lainnya yang dilakukan oleh Fernandez et al. menemukan bahwa terdapat korelasi positif antara parameter klinis nyeri kepala dengan MTrPs, yaitu lama dideritanya nyeri kepala, tingginya intensitas nyeri kepala, atau durasi rata-rata nyeri kepala yang lebih lama berhubungan dengan luasnya area penjalaran nyeri akibat penekanan MTrPs.(10) Hubungan ini semakin tampak jelas dengan banyaknya penelitian, salah satunya penelitian yang juga dilakukan oleh Fernandez et al. yang telah membuktikan bahwa inaktivasi MTrPs aktif pada otot telah terbukti bermanfaat untuk menghilangkan nyeri kepala.(10)

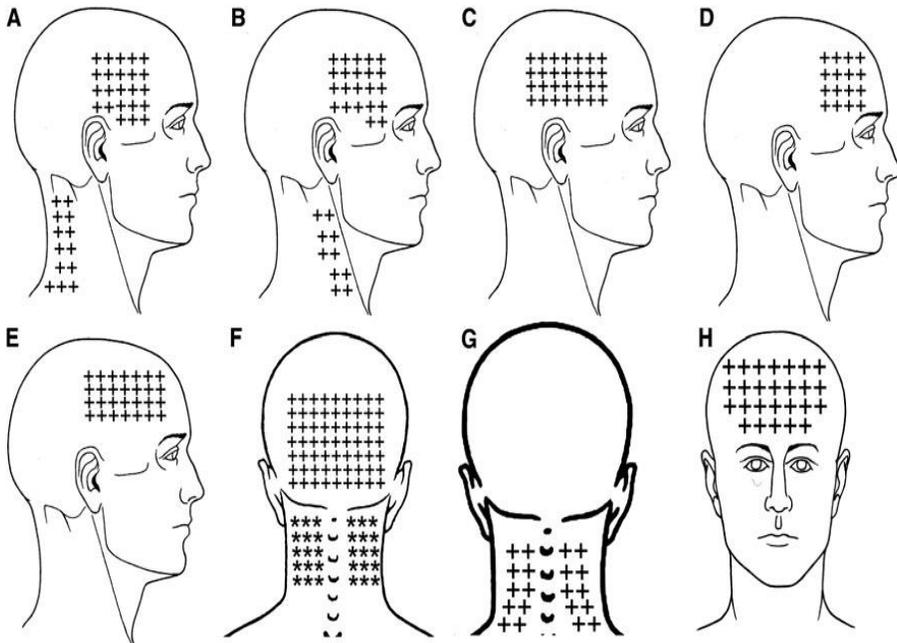
### ***Myofascial trigger points(MTrPs) pada nyeri kepala***

Nyeri *myofascial* akibat penekanan pada MTrPs dipercaya memainkan peran relevan dalam patogenesis nyeri kepala primer, seperti TTH. Pada penelitian yang dilakukan oleh Cristina, et al. nyeri kepala TTH terbukti berasal dari nyeri alih yang ditimbulkan oleh MTrPs yang terdapat di otot kepala, leher, dan bahu.(10,11)*Myofascial Trigger*

*Points(MTrPs)* aktif berperan dalam menentukan durasi nyeri kepala dan menimbulkan persepsi keparahan nyeri kepala melalui sensitisasi neuron dari nukleus kaudal trigeminal yang menerima asupan darah dari pembuluh darah cephalica dan otot perikranium.(8) Pada pasien migren dengan nyeri yang pada dasarnya terkait dengan aktivasi sistem trigeminovaskular juga ditemukan MTrPs aktif dan inaktivasi pada MTrPs tersebut dengan injeksi anastesi secara berulang menunjukkan penurunan frekuensi serangan dan tingkat keparahan.(12) Oleh karena itu, ada kemungkinan bahwa mekanisme yang mendasari keberadaan MTrPS aktif pada tiap nyeri kepala primer adalah sama, yaitu baik nyeri kronis maupun nyeri akut berulang akan mensensitisasi nosiseptor dan menimbulkan MTrPs aktif yang pada waktunya akan memberikan kontribusi signifikan untuk menimbulkan nyeri kepala.(13)

Lokalisasi dari MTrPs bervariasi pada pasien dengan nyeri kepala primer. Namun, *M. trapezius* , *M. suboccipitalis*, dan *M. sternocleidomastoideus* adalah kelompok otot dengan keberadaan MTrPs yang paling umum.(8) Penelitian yang dilakukan oleh Cesar et al. melaporkan bahwa nyeri alih yang ditimbulkan oleh MTrPs pada *M. trapezius* dan *M. sternocleidomastoideus* menyebar ke sisi lateral leher dan temporal, pada *M. temporalis* menyebar ke sisi temporal, pada *M. masseter superficialis* menyebar ke bagian dahi, pada *M. obliquus superior* dan *M. suboccipitalis* menyebar ke bagian dahi dan belakang mata, serta pada *M. levator scapulae* menyebar ke bagian belakang leher. Diagnosis melalui palpasi dapat langsung dilakukan pada area muskulus tersebut berada. Namun, untuk mendiagnosis MTrPs pada *M. obliquus superior* palpasi dilakukan pada area troklearis karena letak dari *M. obliquus superior* yang berada di dalam bola mata. Timbulnya nyeri alih

dengan intensitas yang semakin meningkat ditandai dengan tatapan bola mata ke bawah-medial dan ke atas-lateral.(10)



Gambar 1. Nyeri alih dari MTrPs aktif pada M. trapezius (a), M. sternocleidomastoideus (b), M. temporalis (c), M. masseter superficialis (d), M. suboccipitalis (e), M. trapezius-M. suboccipitalis (f), M. levator scapulae (g), dan M. obliquus superior (h) (Fernandez-de-las-Penas C, Fernandez-Mayoralas DM, Ortega-Santiago R, Ambite-Quesada S, Palacios-Cena D, A.Pareja J., 2011)

Tabel 1. Area nyeri alih dari *Myofascial Trigger Points (MTrPs)* pada otot kepala dan leher(Fernandez-de-las-Penas C, Fernandez-Mayoralas DM, Ortega-Santiago R, Ambite-Quesada S, Palacios-Cena D, A.Pareja J., 2011)

Muskulus	Nyeri Alih
Trapezius	sisi lateral leher dan temporal
Sternocleidomastoideus	sisi lateral leher dan temporal
Temporalis	sisi temporal
Masseter Superficialis	bagian dahi

Obliquus Superior

bagian dahi dan belakang mata

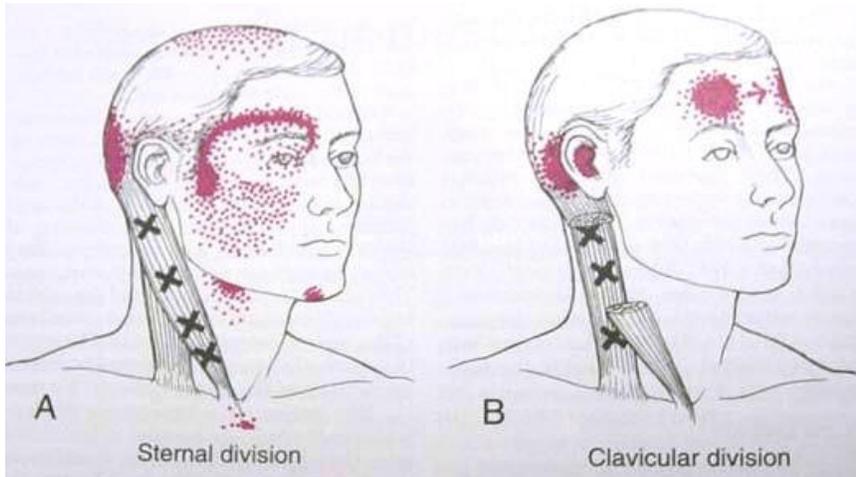
Suboccipitalis

bagian dahi dan belakang mata

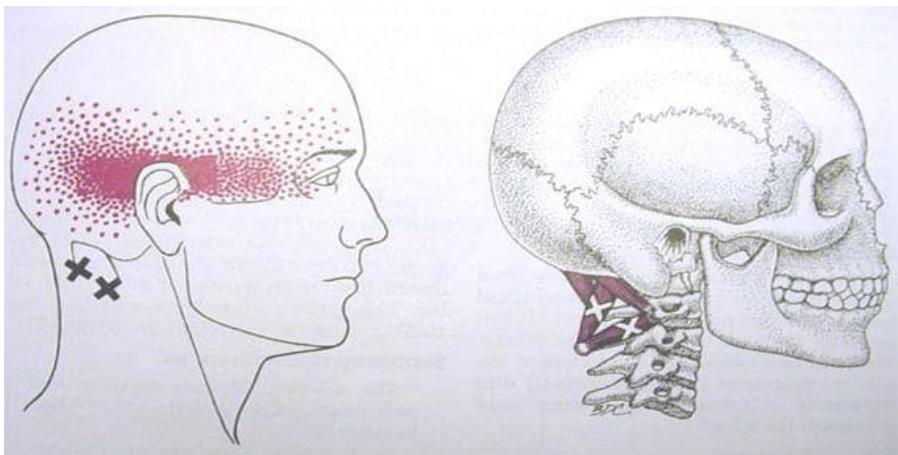
Levator Scapulae

bagian belakang leher

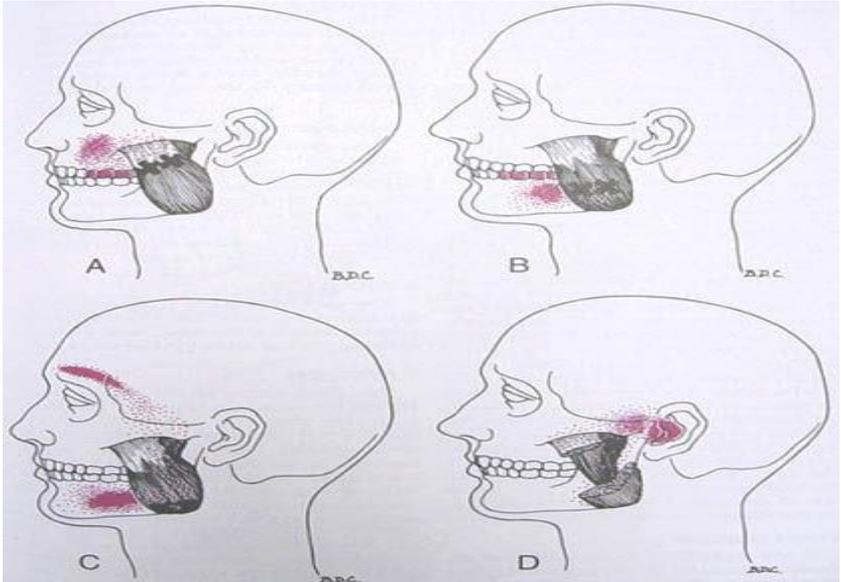
Titik palpasi untuk mendiagnosis MTrPs pada otot-otot tersebut, ditunjukkan pada gambar berikut:(14)



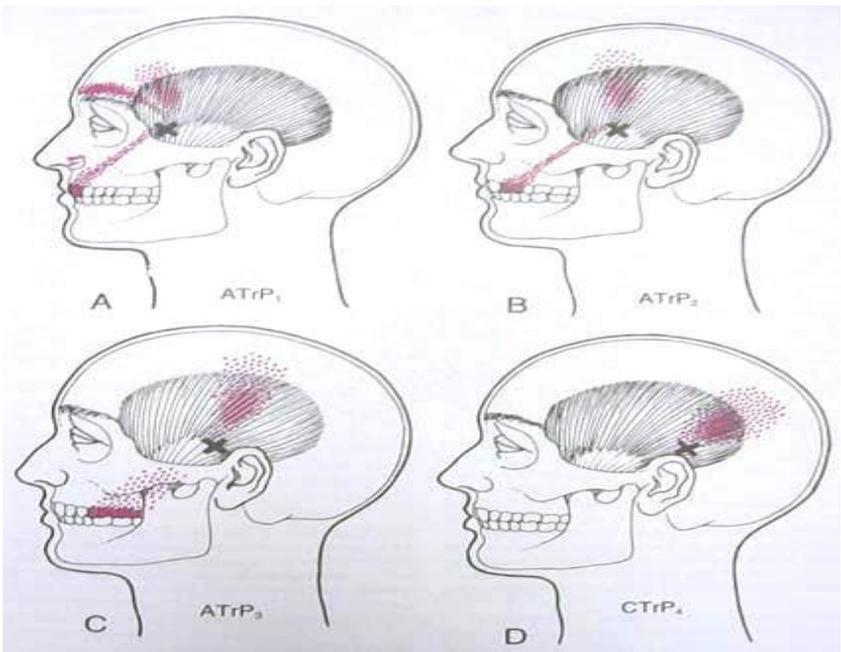
Gambar 2. *Myofascial Trigger Points (MTrPs)* pada M.sternocleidomastoideus



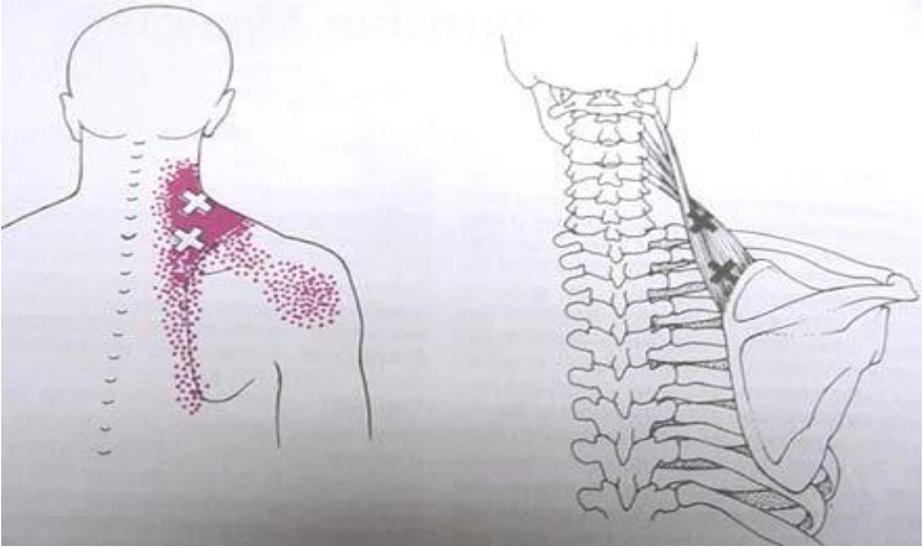
Gambar 3. *Myofascial Trigger Points (MTrPs)* pada M. suboccipitalis



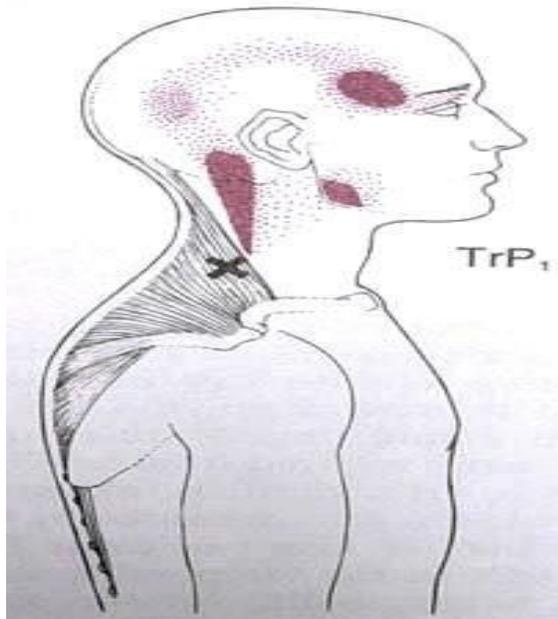
Gambar 4. *Myofascial Trigger Points (MTrPs)* pada M. masseter superficialis



Gambar 5. *Myofascial Trigger Points (MTrPs)* pada M. temporalis



Gambar 6. *Myofascial Trigger Points (MTrPs)* pada M. levator scapulae



Gambar 7. *Myofascial Trigger Points (MTrPs)* pada M. trapezius.

## **Kesimpulan**

MTrPs pada otot kepala, dan leher sangat sering dijumpai pada pasien dengan nyeri kepala primer. Penatalaksanaan terhadap MTrPs pada pasien tersebut sangat membantu mengatasi tingkat keparahan, rekurensi, dan memperbaiki kualitas hidup penderita nyeri kepala primer

## **Daftar Pustaka**

1. Dermitzakis EV, Georgiadis G, Rudolf J, Nikiforidou D, Kyriakidis P, Gravas I, et al. Headache patients in the emergency department of a Greek tertiary care hospital. *J Headache Pain*. 2010; 11: p. 123-28.
2. Steiner TJ, Antonaci F, Jensen R, Lainez MJA, Lanteri-Minet M, Valade D. Recommendations for headache service organisation and delivery in Europe. *J Headache Pain*. 2011; 12: p. 419-26.
3. Kesehatan BPdP. Riset Kesehatan Dasar (RIKERDAS) 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI, Kesehatan; 2013: p. 117.
4. Xu YM, Ge HY, Arendt-Nielsen L. Sustained nociceptive mechanical stimulation of latent myofascial trigger point induces central sensitization in healthy subjects. *J pain*. 2010; 11: p. 1348-55.
5. Bron C, Dommerhol JD. Etiology of Myofascial Trigger Points. *Curr Pain Headache*. 2012; 16: p. 439-44.
6. Kiralp MZ, Uzun G, Dincer U, Sen A, Yildiz S, Tekin L, et al. A Novel Treatment Modality for Myofascial Pain Syndrome: Hyperbaric Oxygen Therapy. *Journal of The National Medical Association*. 2009 January; 101: p. 77-80.
7. Fernandez-de-las-Penas C, Fernandez-Mayoralas DM, Ortega-Santiago R, Ambite-Quesada S, Palacios-Cena D, A.Pareja J. Referred pain from myofascial trigger points in head and neck shoulder muscles reproduces head pain features in children with chronic tension type headache. *J Headache Pain*. 2011; 12: p. 35-43
8. Karadas O, L Gul H, Inan L E. Lidocaine injection of pericranial myofascial trigger points in the treatment of frequent episodic

- tension type headache. *The Journal of Headache and Pain*. 2013; 14: p. 44.
9. Hoyle JA, Marras WS, Sheddy J, Hart DE. Effects of postural and visual stressors on myofascial trigger point development and motor unit rotation during computer work. *J Electromyogr Kinesiol*. 2011; 21: p. 41-8.
  10. Fernandez-de-las-Penas C, Fernandez-Mayoralas DM, Ortega-Santiago R, Ambite-Quesada S, Palacios-Cena D, A.Pareja J. Referred pain from myofascial trigger points in head and neck shoulder muscles reproduces head pain features in children with chronic tension type headache. *J Headache Pain*. 2011; 12: p. 35-43. 7
  11. Blanco CA, Svenson P. Characteristic of Referred Muscle Pain to The Head from Active Trigger Points in Women with Myofascial Temporomandibular Pain and Fibromyalgia Syndrome. *The Journal of Headache and Pain*. 2012 August;(13): p. 625-37 (11)
  12. Turner DH, Timothy T. Psychological Evaluation of Primary Headache Patient. *Future Medicine Journal*. 2013;(3): p.342-51.
  13. Xu YM, Ge HY, Arendt-Nielsen L. Sustained nociceptive mechanical stimulation of latent myofascial trigger point induces central sensitization in healthy subjects. *J pain*. 2010; 11: p. 1348-55.
  14. MyoRehab. The Trigger Point & Referred Pain Guide. [Online].; 2014. Available from: <http://www.triggerpoints.net>.

## Penanganan Update dengan Intervensi Pada Penyakit Serebrovascular

**Muhammad Yusuf**

*Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Malikulsaleh/RS Cut Meutia, Lhokseumawe*

### **Pendahuluan**

Neurologi Intervensi adalah satu subspecialis bidang neurologi yang menggunakan teknologi kateter, radiologi imaging dan keterampilan klinis untuk mendiagnosa dan menangani penyakit sistem saraf pusat. Istilah Neurologi Intervensi pertama sekali digunakan oleh Dr.Kori, dalam artikelnya di Journal Neurology pada tahun 1993 dengan judul “Interventional Neurology: a subspeciality whose time has come <sup>1</sup> . Dia merekomendasikan melakukan peralatan imaging , computed tomography dan magnetic resonance dalam melakukan tindakan nerve block, biopsi, aspirasi, prosedur intra arterial seperti carotid angioplasty, carotid trombolysis, embolizations, chemotherapy dan modikasi pada Blood Brain Barrier, interventional neurosonology, tindakan invasif menggunakan electromyographic seperti injeksi Botulinum dan trigger point injection. Selanjutnya dalam dua dekade belakangan ini Neurologi Intervensi lebih fokus kepada tindakan pada vascular di brain dan spinal . Oleh karenanya subspecialis Neurologi Intervensi memiliki peran dalam

aspek diagnosis dan management penyakit serebrovascular (cerebrovascular Disease).<sup>2</sup>

Sejarah Neurologi Intervensi tidaklah terlepas dari seorang neurologist bernama Egaz Moniz. Laporan pertama mengenai tindakan angiografi pada pembuluh darah otak didapatkan pada tahun 1927 yang dilakukan oleh Dr.Egaz Moniz seorang Profesor Neurologi di Universitas Lisbon Portugal, yang melakukan injeksi perkutaneus berisi kontras pada arteri karotis komunis dan dilihat melalui radiology imaging. Hasil dari riset tersebut di presentasikan pada “First International Neurological Congress” di Bern selanjutnya di publikasikan dalam bukunya “Diagnostic des tumeurs cerebrales et epreuve de l’encephalographie arterielle” pada tahun 1931 . Sejak itu banyak penelitian cerebral angiography dilakukan sebagai alat diagnostik.<sup>2</sup>

Tindakan Angiografi sebagai tindakan terapi pertama sekali dilakukan pada tahun 1937 oleh Werner (Departemen of Medicine ), Blakemore dan King (Physicians and Surgeons) dari Universitas Columbia New York memasukkan silver wire kedalam aneurysma melalui transorbital untuk mencegah rupturnya dinding aneurysma pada seorang pasien wanita, usia 15 tahun dengan aneurysma di arteri Internal carotis kiri. Selanjutnya Sussmann dan Fitch (1958) dari divisi neurosurgery pada Mulenberg Hospital New jersey melakukan tindakan infusio Intravenous fibrinolysis pada pasien dengan hemiplegia oleh karena oklusi pembuluh darah cerebral setelah dilihat melalui angiography.<sup>2</sup>

Pada tahun 1963 Luessenhop dan Velasquez dari divisi neurosurgery dari Georgetown University Hospital melakukan penelitian pada cadaver berupa tindakan emboli melalui intrakranal dengan

menggunakan *guiding catheter*. Pada era bersamaan juga banyak penelitian dan tindakan invasif melalui intraarterial dilakukan pada kasus-kasus vaskular di otak dengan menggunakan alat angiography sebagai dasar perkembangan terapi intervensi di dunia.<sup>2</sup>

Pada era tahun 1990-an ahli-ahli Neurologi Intervensi mulai bermunculan setelah berdirinya beberapa pendidikan fellowship neurointervensi walaupun jumlahnya masih sedikit dibandingkan neuroradiologis maupun neurosurgery endovascular. Salah satu pendidikan Neurologi Intervensi di Asia adalah Egaz Moniz Fellowship Interventional Neurology and Stroke yang berada di New Delhi dengan Direktur program Dr. Shakir Hussain dan dibawah supervisi Prof. A. Valavanis dari Departemen of Neuroradiology University Hospital of Zurich Switzerland. Egaz Moniz fellowship telah menghasilkan banyak intervensionist di daerah Asia dan khususnya di Indonesia. Perkembangan era modern saat pada dekade 80-an dan awal 90-an lahirlah sebuah peralatan yang amat mebanu para interventional melaksanakan pekerjaannya yaitu Digital Substraction Angiography (DSA) dan Roadmap Fluoroscopic Imaging (RFI). Dengan kedua alat tersebut yang bagi interventional neurologi namanya menjadi cerebral DSA (C-DSA) dan RFI tindakan seperti angiography, dan pemantauan kontras yang telah disuntikan kedalam pembuluh darah menjadi amat mudah untuk diikuti. Sehingga tindakan C-DSA dengan RFI pada saat ini menjadi sebuah kebutuhan, karena dengan melakukan tindakan tersebut kita dapat mengevaluasi apakah ada prosedur lain yang harus dilakukan seperti tenting karotis atau stenting intrakranial.<sup>3</sup>

Dan semenjak digunakannya C-DSA maka perkembangan peralatan yang dibutuhkan oleh seorang Neurologi Intervensi menjadi

amat pesat. Perkembangan material dalam tindakan DSA juga semakin pesat dengan ditemukan mikrokateter yang membuat pekerjaan angiography lebih selektif dan sangat memudahkan dalam diagnostik dan terapi. Demikian juga diawal 1990-an diperkenalkan koil oleh perusahaan Boston Scientific, dimana koil platinum ini dapat dengan lebih mudah menempel pada aneurysma sehingga mencegah pecahnya aneurysma tersebut. Material lain berupa Stenting baik ekstrakranial maupun intrakranial stenting tidak ketinggalan meramaikan perkembangan dari kemajuan endovaskular treatment. Untuk mencegah komplikasi dari tindakan stenting , embolisasi maupun coiling maka diperkenalkan teknologi device protection yang banyak dipasaran dan saat ini banyak digunakan dalam prosedur endovaskular treatment oleh interventionist.<sup>3</sup>

Kemajuan lain dapat kita lihat dari teknik-teknik pekerjaan dan hasil penelitian dalam prosedur Neurologi Intervensi, dimana saat ini beberapa publikasi menunjukkan peran besar dan manfaatnya C-DSA dan endovascular treatment terhadap penyakit-penyakit neurologi khususnya di otak dan spinal

### **Teknik Digital Sub-Angiography (DSA)**

Sebelum kita berbicara lanjut bagaimana aplikasi tindakan endovascular maka selayaknya kita mengenal yang disebut prosedur dan alat yang digunakan dalam cerebral dan spinal DSA. Oleh karena tindakan DSA akan menggunakan material yang dimasukkan sampai di otak dan spinal melalui pembuluh darah maka prinsip dasar prosedur ini harus menjaga sterilitas untuk itu prosedur ini dilakukan dalam ruangan khusus yang sterilitasnya sama dengan ruang operasi yang disebut ruangan Cath-lab. Oleh karenanya operator dan asisten dalam melakukan

harus dalam keadaan steril dan menggunakan pakaian dan peralatan yang steril .

Peralatan utama yang digunakan adalah mesin DSA yang memiliki bermacam-macam spesifikasi yang berbeda baik itu dengan C-Arm yang mono maupun Biplane. Teknologi roadmap yang mempermudah untuk menuntun dalam memasukkan kateter kepembuluh darah yang bentuk dan ukurannya kecil sehingga sulit untuk dijangkau. Teknologi lain yang dimiliki mesin DSA adalah adanya 3D (dimensional) dengan rotational angiography dimana akan mempermudah untuk menggambarkan posisi dan arsitektur dari kelainan pembuluh darah.

Material yang digunakan lainnya adalah kateter(makro ataupun mikro) dan wire sebagai navigasi kateter ke tempat pembuluh darah yang diinginkan . Setelah kita meletakkan kateter dipembuluh darah yang diinginkan baik melalui puncture di arteri femoralis maupun radialis ataupun pembuluh darah lainnya maka dilakukan injeksi zat kontras dan pada saat bersamaan dilakukan imajing menggunakan alat DSA tersebut maka akan terlihat gambaran vaskularisasi pembuluh darah diotak. Demikian juga pada tindakan endovascular treatment yang menggunakan material-material misalnya stenting, coiling maupun bahan embolisasi yang dimasukkan melalui kateter yang ukuran disesuaikan dengan besarnya material tersebut. Semua prosedur tersebut akan terlihat di monitor dan tersimpan dalam sistem komputer mesin DSA serta dapat dilakukan pencetakan pada kertas film .

Saat ini Banda Aceh memiliki teknologi mesin DSA yang cukup modern dengan spesifikasi Biplane dengan roadmap dan 3D-Rotasional

Angiography yang mampu mempermudah dan mempercepat tindakan diagnostik DSA dan penanganan endovaskular .

Gambar Mesin DSA Biplane (seperti yang dimiliki RS Zainal Abidin B.Ac



### **Aplikasi Neurologi Intervensi Saat Ini**

Sebenarnya Neurologi Intervensi memiliki peranan yang sangat besar dalam beberapa penyakit khususnya yang menyangkut gangguan pembuluh darah otak. Pemeriksaan cerebral DSA sebaiknya mulai dijadikan sebagai pemeriksaan rutin, yang dilakukan setelah pemeriksaan CT scan kepala, dikarenakan banyak sekali kelainan-kelainan anatomis dan fisiologis yang dapat dilihat dengan pemeriksaan DSA . Pemeriksaan DSA pada penderita Stroke iskemik akan menentukan pembuluh mana yang mengalami oklusi sedangkan pada penderita TIA akan sangat berperan dalam menentukan adanya stenosis di sistem vaskular. Sehingga akan mudah kita untuk menentukan langkah berikutnya untuk mencegah dan menangani kelainan tersebut . Pada

penderita Stroke iskemik akut tindakan trombolisis terbukti secara signifikan menurunkan angka morbiditas maupun mortalitas. Keadaan penderita stroke hemoragik dengan perdarahan sub arakhnoid akan menentukan penyebab terjadinya perdarahan oleh karena aneurysma yang ruptur. Selain itu beberapa penyakit seperti AVM, arteriovenous fistula, malformasi dural, trombosis sinus venosus, kasus tumor otak seperti meningioma, hemangioma dan beberapa tumor otak lainnya serta tumor ekstrakranial juga membutuhkan peran dari Neurologi Intervensi. Bagaimana peran dan aplikasinya akan saya uraikan dibawah ini:

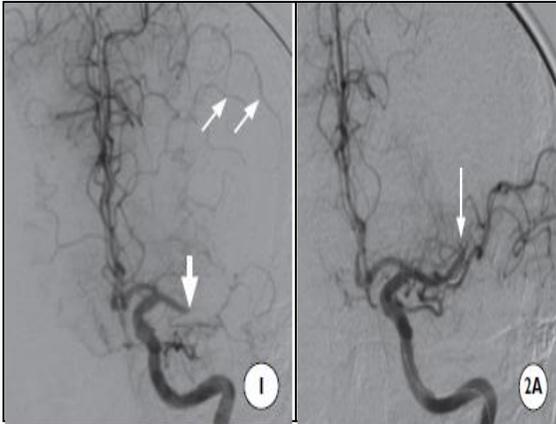
### **Stroke Iskemik**

Tindakan intervensi pada kasus stroke dilakukan pada keadaan akut berupa trombolysis dan prevensi sekunder dengan melakukan angioplasty dan stenting.

**Trombolysis**, dapat dilakukan dengan intravenous maupun diberikan langsung kedaerah trombosisnya dengan intraarterial . Pemberian intraarterial dilakukan apabila pemberian intravenous gagal mengatasi keadaan ataupun “golden periode” pada intravenous yang sudah terlewati. Pemberian trombolysis yang terbaik adalah dengan pemberian yang intrarterial selektif dimana dengan mikrokater yang ditempatkan distal dan proksimal dari plak kemudian diberikan obat trombolisis . Setelah pemberian kita dapat mengevaluasi pada angiografi apakah plak yang diterapi sudah hancur atau belum dengan menggunakan mesin DSA. Ada 3 faktor yang menentukan keberhasilan dalam tindakan trombolysis pada stroke akut yaitu: <sup>4</sup>

1. Evaluasi dan keputusan yang dibuat harus cepat
2. Seleksi pasien yang hati-hati

3. Tindakan trombolisis dengan obat maupun mekanik yang cepat dan efektif.



Gambar

1. Oklusi total pada arteri cerebri medialis kiri di segmen M1 (Arrow) .

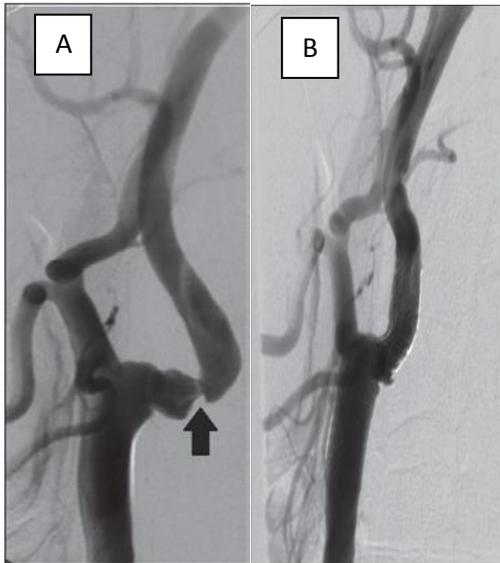
- 2A. Steh dilakukan trombolisis dengan urokinase terlihat oklusi sudah hilang

Diambil dari Qureshi AI, Georgiadis AL.. *Atlas of Interventional Neurology*. Demos Medical Publishing New York, 2009.<sup>5</sup>

### ***Angioplasty dan stenting,***

Studi yang dilakukan oleh the Oxford vascular study (OXVASC ) menemukan bahwa insiden stenosis arteri carotid meningkat dengan usia terutama pada usia > 80 tahun . Insiden stenosis > 50% berkisar 0.5 per 1000 populasi usia 60-69 tahun, 1.5 per 1000 populasi pada usia >80 tahun. Ada dua pilihan tindakan untuk menghilangkan stenosis yang terjadi, yaitu stenting yang dilakukan oleh seorang neurointervensi dan endarektomi yang biasanya dilakukan oleh seorang ahli bedah saraf vaskular. Dari beberapa trial yang dilakukan beberapa center didunia untuk mengukur dan memperbandingkan keefektifan antara Carotid Angioplasty Stenting (CAS) dan Carotid Angioplasty Endarterektomi (CAE) didapat hasil yang amat bervariasi, namun untuk pasien dengan risiko tinggi maka stenting merupakan pilihan utama dengan didahului oleh pemberian anti platelet agregasi sebelum prosedur dan setelah prosedur.<sup>6</sup>

Gambar Angiography pasien dengan stenosis karotis sebelum dan sesudah stenting



Gambar:

- A. Stenosis berat yang terjadi pada arteri carotid interna kiri di bifurkatio (arrow)
- B. Setelah pemasangan stenting terlihat stenosis di arteri karotis interna menjadi minimal

*Diambil dari Qureshi AI, Georgiadis AL. Atlas of Interventional Neurology. Demos Medical Publishing New York, 2009<sup>5</sup>*

### **Stroke Hemorhagik/Perdarahan Sub Arakhnoid**

Insiden Perdarahan sub arakhnoid menurut WHO menemukan angka yang bervariasi hingga 10 kali di Asia dan Eropa, di Cina tercatat 2,0 kasus per 100.000 populasi dan 19.7-22,5 kasus per 100.000 populasi di Filandia dan Jepang.<sup>monica</sup> Penelitian de Rooij dkk menemukan angka insiden di Amerika 4,2-9,1 kasus dengan usia terbanyak 45-55 tahun. Berdasarkan jenis kelamin wanita 1,24 kali lebih tinggi. Penelitian ini menyimpulkan bahwa insiden Perdarahan Sub Arachnoid (PSA) insiden rata-rata pertahun 9 kasus per 100.000 populasi.<sup>7</sup>

Penyebab terjadinya PSA diantaranya adalah rupturnya pembuluh darah otak oleh karena abnormalitas seperti aneurysma, arteriovenousmalformasi (AVM) atau dural fistula. Mayoritas penyebabnya adalah oleh karena aneurysma.<sup>8</sup>

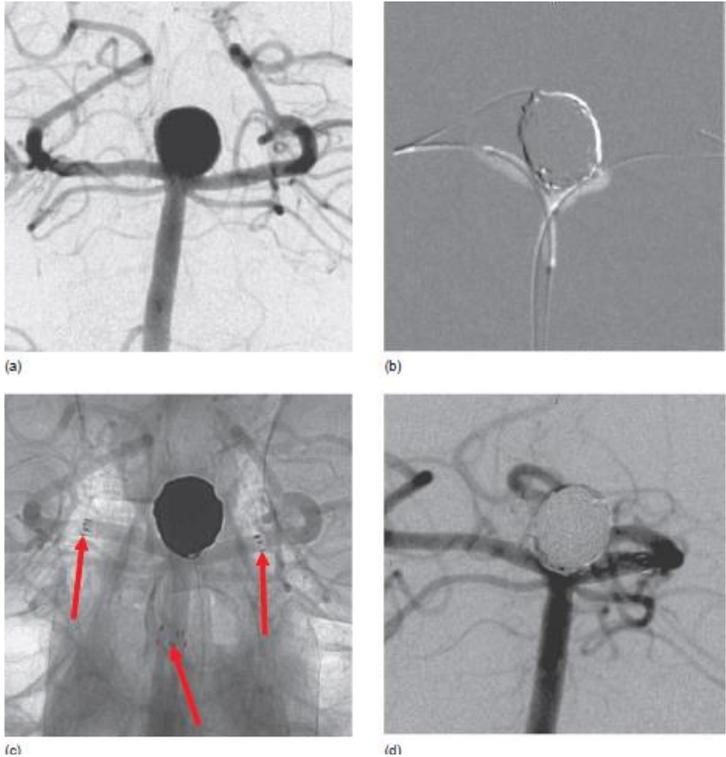
***Endovascular Coiling***, Tindakan microsurgical clipping dan endovascular coiling saat ini merupakan penanganan yang direkomendasikan di Amerika dan seluruh negara untuk penanganan aneurysma pada PSA. Angka kematian dan kecacatan akan menurun setelah dilakukan penanganan aneurysma. Angka penurunan kecacatan dan kematian mencapai 24-31%.<sup>8</sup>

Peran para Neurologi Intervensi pada penatalaksanaan aneurisma semakin penting dengan terus diperkenalkannya peralatan-peralatan yang semakin memudahkan mereka mencapai lokasi aneurisma dan menempelkan koil yang diletakkan di lokasi aneurisma. Dewasa ini terdapat beberapa jenis dan ukuran koil yang kesemuanya dibuat untuk lebih memudahkan para neurointervensionist untuk mengisi aneurisma yang ada dan memperkecil resiko ruptur pada pemasangan koil.

### **Malformasi arteri-vena**

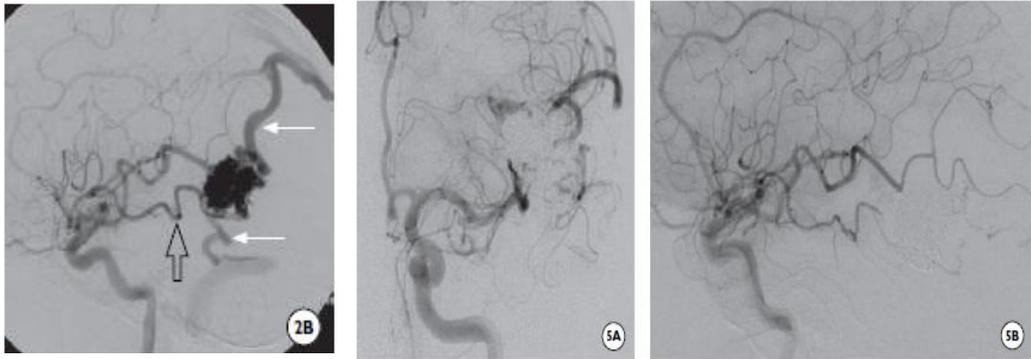
Arteriovenous malformation adalah suatu abnormal hubungan pembuluh darah di otak maupun spinal. AVM adalah relatif jarang tetapi lesi yang ditimbulkannya akan menyebabkan gejala neurologis yang serius maupun menyebabkan kematian.<sup>9</sup> Penangan pada kasus AVM berupa microsurgery, radiosurgery maupun dengan endovascular embolization

***Endovascular Embolization***, Tujuan embolisasi adalah untuk mengurangi aliran darah ke nidus AVM dengan menginjeksikan partikel PVA, Onyx ataupun glue (N-BCA) maupun dengan coil kedalam feeding arteri. Outcome setelah embolisasi telah mengalami kemajuan dalam dekade akhir-akhir ini oleh karena lebih baiknya material embolisasi, teknik dan alat-alat. Tindakan embolisasi saat ini menjadi pilihan untuk penatalaksanaan terapi malformasi arteri vena memiliki angka komplikasi sebesar 10-15%.<sup>10</sup>



Gambar : Pasien dengan aneurysma besar yang beresiko terjadinya rebleeding

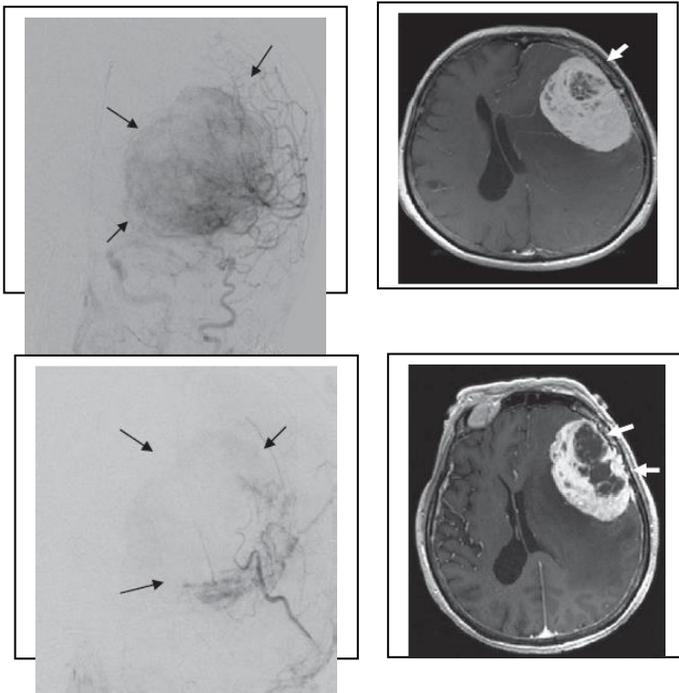
- a. Aneurysma dengan wide neck pada distal basilar arteri
- b. Pemasangan mikrokateeter dengan balon dan neuroform stent untuk mencegah coil keluar dari rongga aneurysma
- c. Terlihat Y stent pada arteri cerebri posterior
- d. Aneurysma yang telah ditutup dengan coil



Gambar: 2b terlihat nidus AVM di pembuluh darah arteri MCA kiri, 5a. Terlihat gambaran partikel embolisasi yang telah menutup feeder arteri dan menutup nidus 5b. Sirkulasi vaskular yang kembali normal

## Tumor kepala dan tumor ekstrakranial

Adanya pembuluh vaskular pada neoplasma merupakan jalan bagi mikrokater untuk menjangkau tumor dan menginjeksikan obat-obat khemoterapi maupun menginjeksikan partikel embolisasi untuk menghentikan vaskularisasi ke tumor.<sup>11</sup> Ada beberapa tumor intrakranial yang dapat dilakukan tindakan embolisasi yaitu : Meningioma, tumor glomus , angiofibroma



Gambar:angiography dan MRI sebelum (a,b) dan sesudah (c,d) embolisasi  
a. angiography sebelum embolisasi terlihat tumor blush (arrow)  
b. MRI T1 sebelum embolisasi terlihat kontras enhancement  
c. Post embolisasi terlihat hilang arteri yang mensuplai tumor  
d. MRI post embolisasi terlihat berkurang enhancement tumor

Dikutip dari Qureshi A I, Tariq N, Qaiser R, Newton H B. and Haines SJ. Intracranial and head and neck tumors:embolization and chemotherapy. In Textbook of Interventional Neurology. Cambrige University Press 2011 . p.312-356.<sup>11</sup>

Tumor ekstrakranial seperti hemangioma dan nasopharingeal angiofibroma dapat dilakukan embolisasi sebelum dilakukan tindakan surgery sehingga akan mengurangi komplikasi perdarahan saat pengangkatan tumor. Kondisi emergensi seperti epistaksis maupun perdarahan leher oleh karena ruptur pembuluh darah leher oleh karena trauma maupun komplikasi radioterapi juga dapat dilakukan embolisasi intrarterial maupun dengan perkutaneus.<sup>11</sup>

Tindakan intraarterial khemoterapi dapat dilakukan pada tumor glioma, lymphoma , tumor metastase ke otak dimana obat khemoterapi akan lebih efektif dengan kosentrasi yang tinggi untuk mencapai tumor dibandingkan dengan intravenous. Walaupun tindakan intraarterial masih baru tetapi akan memberikan harapan dalam mengobati pasien-pasien tumor otak.<sup>11</sup>

Adapun tujuan dilakukan embolisasi pada tumor ekstrakranial maupun intrakranial adalah :<sup>11</sup>

1. Untuk mengontrol arteri feeder bila dilakukan pembedahan
2. Menurunkan angka kematian akibat operasi dengan menurunkan resiko perdarahan
3. Mempersingkat waktu operasi
4. Memberikan kemudahan pada reseksi yang sulit
5. Menurunkan kerusakan yang mungkin didapat pada jaringan yang normal
6. Menyembuhkan nyeri yang tak kunjung berhenti
7. Menurunkan tingkat rekurensi dari tumor
8. Memberikan lapanga visualisasi yang lebih luas bila dilakukan tindakan pembedahan.

## **Penyakit Vaskular Spinal**

Selama beberapa dekade terakhir telah berkembang secara signifikan pengetahuan tentang lesi-lesi dispinal terutama oleh karena adanya teknik angiography spinal yang selektif. Meningkatnya pengetahuan arsitektur dan patofisiologi kelainan vaskular spinal seperti AVM pada spinal sangat berperan dalam tindakan embolisasi pada lesi vaskular tersebut.<sup>12</sup> Berdasarkan hemodinamik klasifikasi lesi vaskular spinal terdiri atas 2 kategori yaitu: 1) Spinal Arterivenous fistula dengan hubungan yang langsung antara arteri dan vena, 2) spinal Arteriovenous malformation dengan adanya nidus diantara arteri dan vena.<sup>13</sup>

### ***Endovascular Embolization pada lesi spinal,***

Ukuran dan kompleksitas dari lesi pembuluh darah spinal merupakan keterbatasan tindakan pembedahan pada kasus-kasus spinal AVM ataupun AVF. Penggunaan generasi baru bahan embolisasi dan material telah memperbaiki keamanan dan efikasi dari tindakan endovaskular dan membuat tindakan tersebut sebagai pilihan pada banyak kasus spinal.<sup>13</sup>

## **Penutup**

Perkembangan Neurologi Intervensi saat ini didunia sangat pesat berupa perkembangan alat , material dan teknologi mesin DSA , perkembangan teknik tindakan pada kasus-kasus yang sulit diatasi serta uji-uji klinis yang membuktikan bahwa tindakan endovaskular (stenting, embolisasi dan coiling) akan memiliki manfaat yang besar. Di Indonesia penanganan Neurologi Intervensi masih belum rutin dan terbiasa dilakukan , oleh karena itu perlu kiranya dilakukan pengenalan, dan pemahaman yang lebih mendalam , bahwa terapi Neurologi Intervensi merupakan salah satu cara terapi dan mampu memberikan

solusi untuk mengatasi beberapa permasalahan dalam bidang ilmu penyakit saraf. Kerja sama dengan beberapa sub-bagian dalam bidang ilmu penyakit saraf amat diperlukan agar tercapai penatalaksanaan terpadu yang optimal dalam perawatan kasus-kasus ilmu penyakit saraf.

## Daftar Pustaka

1. Kori SH. Interventional neurology: a subspecialty whose time has come. *Neurology* 1993;43:2395–9.
2. Qureshi AI, Georgiadis AI. History of interventional neurology in *Textbook of Interventional Neurology* . Cambridge University Press 2011. P.1-9
3. Usman,FS. Interventional Neurologi dan Perannya saat ini. In : <http://www.tentangstroke.com/2011/11/interventional-neurologi-dan-perannya.html>
4. Harrigan MR, Deveikis JP. *Handbook of Cerebrovascular Disease and Neurointerventional Technique*. Human Press, New York.2009
5. Qureshi AI, Georgiadis AL.. *Atlas of Interventional Neurology*. Demos Medical Publishing New York, 2009
6. Qureshi AI. MD and Hopkins LN. Cervical internal and common carotid artery stenosis. *neurology in Textbook of Interventional Neurology* . Cambridge University Press 2011. P.95-129
7. De Rooij NK, Linn FHH, dan van der Plas JA dkk. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends.
8. Kirkpatrick PJ. Subarachnoid Haemorrhage And Intracranial Aneurysms: What Neurologists Need To now. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(Suppl I):i28–i33
9. Strozyk D., Baccin CE, Nogueira RG. and Pryor JC. *Intracranial arteriovenous malformations* Cambridge University Press 2011. P.255-284
10. Al-Shahi R, Stapf C. The prognosis and reatment of arteriovenous malformation .*Practical neurology* 2005;5:194-205
11. Qureshi A I, Tariq N, Qaiser R, Newton H B. and Haines SJ. *Intracranial and head and neck tumors: embolization and*

- chemotherapy. In Textbook of Interventional Neurology. Cambridge University Press 2011 . P.312-356
12. Patsalides A,. Knopman J,. Santillan A dkk. Endovascular Treatment of Spinal Arteriovenous Lesions: Beyond the Dural Fistula. AJNR Am J Neuroradiol 32:798–808
  13. Kozak O S, Pereira E and Qureshi AI. Spinal vascular and neoplastic lesions. In Textbook of Interventional Neurology. Cambridge University Press 2011 P.388-403

## Kejang Pada Tumor Otak

Nasrul Musadir

*Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/  
Rumah Sakit Umum Dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh*

### Definisi dan Pengertian

Tumor disebut juga neoplasma adalah jaringan abnormal yang tumbuh secara tidak terkontrol pada jaringan tubuh. Pada sel normal terjadi pertumbuhan secara terkontrol dan biasanya akan mengganti sel yang sudah tua ataupun rusak dengan sel yang baru. Sel tumor yang terjadi akan berkembang secara tidak terkendali tanpa penyebab yang jelas. Tumor otak merupakan sekumpulan sel abnormal yang tumbuh tak terkontrol membentuk massa di dalam ruang tengkorak kepala (*intracranial*).<sup>1</sup>

Tumor otak terdiri dari tumor primer yaitu tumor yang berasal dari jaringan otak sendiri. dan tumor sekunder (metastase) yang merupakan tumor yang berasal dari daerah lain dan menyebar ke otak. Bagaimana pilihan tatalaksana tumor yang tumbuh di otak tersebut sangat bervariasi bergantung pada tipe, ukuran, lokasi, penyebaran tumor dan usia pasien saat tumor terdiagnosis, Tumor otak primer merupakan pertumbuhan

abnormal yang dimulai dari otak dan biasanya tidak menyebar ke bagian tubuh yang lain. Tumor otak primer dapat terdiri dari jenis tumor benigna dan maligna. Tumor benigna biasanya berbatas tegas, dan jarang menyebar. Meskipun tidak bersifat ganas, tumor jenis ini dapat mengancam jiwa jika tumbuh di area vital. Sedangkan tumor maligna tumbuh dan menyebar dengan cepat di bagian otak dan berbatas tidak tegas. Meskipun bersifat ganas, tumor jenis ini jarang menyebar ke luar otak dan medula spinalis.<sup>1,2</sup> Tumor otak sekunder (metastatic) merupakan penyebaran dari kanker pada bagian lain dari tubuh dan menyebar ke otak, misalnya tumor paru yang menyebar ke otak, ini disebut dengan kanker metastase paru.<sup>1,2</sup>

### **Grading tumor Otak**

*World Health Organization* (WHO) telah menetapkan sistem stadium untuk menstandarisasi rencana penatalaksanaan dan prediksi terhadap pertumbuhan tumor otak. Grade dari tumor otak tersebut menunjukkan bagaimana keabnormalan sel yang terlihat secara mikroskop dan menunjukkan juga kecepatan pertumbuhan dan penyebaran dari tumor otak tersebut. Sistem stadium tersebut terdiri dari :<sup>1,2</sup>

#### 1. Grade I

Pada stadium ini, tumor berkembang secara lambat, dengan sel yang tampak kecil ataupun sel normal, dan jarang terlihat menyebar disekitar jaringan lunak lainnya. Pada stadium ini tindakan operatif untuk mengangkat tumor masih sangat dimungkinkan.<sup>1,2</sup>

#### 2. Grade II

Stadium ini menunjukkan adanya penyebaran di sekitar jaringan lunak meskipun tumor berkembang secara lambat. Pada tahap ini, tumor dapat saja berkembang ke gradium yang lebih tinggi.<sup>1,2</sup>

### 3. Grade III

Akan terlihat perbedaan yang jelas antara sel tumor dengan sel normal disekitarnya. Tumor berkembang secara cepat dan seringkali menyebar ke jaringan lunak yang lain.<sup>1,2</sup>

### 4. Grade IV

Pertumbuhan tumor terjadi secara sangat cepat dan agresif, dan sel tumor terlihat berbeda dengan sel normal. Pada stadium ini, tumor sulit untuk diterapi.<sup>1,2</sup>

## **Gejala Klinis**

Berbagai gejala klinis dapat terjadi akibat tumor otak. Gejala awal dapat berupa nyeri kepala yang dirasakan terus-menerus. Pada tahap lebih lanjut, akibat pendesakan jaringan otak, pasien dapat mengalami tanda-tanda peningkatan tekanan tinggi intrakranial. Bisa terjadi gangguan visus, hemiparesis dan gejala gangguan serebral umum seperti perubahan perilaku, perubahan kemampuan berfikir, kehilangan nafsu makan, dan kejang merupakan keadaan yang sering didapati pada penderita tumor otak..<sup>1,2,3,5</sup>

- Nyeri kepala

Nyeri kepala bersifat ringan, episodik sampai berat, serta berdenyut. Umumnya bertambah berat di malam hari dan pagi hari setelah bangun tidur dimana terjadi peninggian tekana intrakranial. Nyeri kepala ditemukan 30% pada tumor otak, sedangkan 70% ditemukan pada gejala lanjut.<sup>3,5</sup>

- Muntah

Terdapat pada 30% kasus dan umumnya menyertai nyeri kepala. Lebih sering dijumpai pada tumor di fossa posterior, umumnya muntah bersifat proyektil dan tidak disertai dengan mual.<sup>3,5</sup>

- Gejala Tekanan Tinggi Intrakranial

Keluhan nyeri kepala di daerah frontral dan oksipital yang timbul pada pagi hari dan malam hari, muntah proyektil dan penurunan kesadaran. Jika papil udem ditemukan perlu tindakan segera karena setiap saat dapat timbul ancaman herniasi.<sup>3</sup>

- Kejang

Kejang merupakan gejala yang sering terjadi pada penderita dengan lesi intracranial. Kemungkinan adanya tumor otak perlu dicurigai bila kejang terjadi pada usia di atas 25s, kemudian pada penderita yang mengalami post iktal paralisis, dan terjadinya status status epilepsi.<sup>3</sup>

Kejang merupakan onset gejala yang sering didapati pada penderita tumor otak. Bangkitan epilepsi yang terjadi akibat tumor otak telah dibahas sejak abad 19; dimana John Hugling Jackson merupakan orang yang pertama kali melaporkan hubungan langsung antara kejang dan tumor otak. Kejang dapat saja terjadi sebagai gejala awal dan bisa terus terjadi selama proses pengobatan terhadap tumor otaknya.<sup>3</sup>. Kira-kira 30-50% pasien dengan tumor otak mengalami kejang sebagai gejala awal dan umumnya pasien dengan tumor otak primer lambat mengalami angka insiden kejang mencapai 80-90%.. Kejang yang terjadi umumnya berupa kejang fokal dengan generalisasi sekunder dan seringnya sulit diobati (refractory epileptic). Kejang yang terjadi belakangan biasanya dapat juga diakibatkan prosedur tindakan bedah saraf atau perkembangan lebih

lanjut dari lesi abnormal intrakranial tersebut. Pengobatan terhadap penderita tumor otak yang disertai dengan epilepsi tersebut umumnya sangat kompleks dan membutuhkan pendekatan dari berbagai bidang. Karenanya di samping sebagai penanda diagnosis tumor otak, kejang juga merupakan patokan penting dalam menilai kualitas hidup pasien. Berbagai penelitian telah menunjukkan hubungan antara awal timbulnya kejang dengan prognosis yang lebih baik.

### **Patofisiologi Kejang Pada Tumor Otak**

Bagaimana hubungan antara tumor dan timbulnya kejang sebenarnya masih belum dipahami sepenuhnya. Secara pathogenesis sampai saat ini ada dua pendapat yang menghubungkan antara tumor dan timbulnya kejang. Pendapat pertama didasarkan pada asal tumor, dimana tumor mengeluarkan molekul yang dapat menjadikan jaringan tumor bersifat epileptogenic. Pendapat yang lain berdasarkan pada pemikiran bahwa tumor menekan jaringan normal di sekitarnya yang kemudian pada waktunya berubah menjadi “epileptogenic” setelah mengalami proses iskemia dan hipoksia.

Sementara secara mekanisme, terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya kejang pada penderita tumor otak :

#### **1. Histologi**

Dari segi histologi kejang biasanya terjadi pada pasien pada tumor jinak seperti *disembriplastik neuroepitelial* tumor, *ganglioglioma* dan *oligodendroglioma*. Sementara pada tumor-tumor ganas seperti dan tumor metastase seperti glioblastoma multiform kejang jarang terjadi. Penjelasan mengenai hal ini adalah pada tumor jinak terjadi diferensiasi sel yang baik yang mampu mengeluarkan neurotransmitter dan zat-zat modulator yang bersifat epileptogenik. Materi-materi tersebut akan

merangsang korteks dan subkorteks yang akan memicu transmisi elektrik sebagai precursor kejang. Selain itu, inflamasi kronis berupa edem perifokal akan mengubah komposisi elektrolit yang dapat memicu timbulnya kejang. Sementara, kenyataannya juga tidak semua pasien dengan lokasi dan histology yang sama akan mengalami kejang. Hal ini memberikan kemungkinan adanya factor genetic yang berperan dalam hubungan tumor otak dan terjadinya kejang.<sup>10,11,12</sup>

## 2. Lokasi Tumor

Lokasi sebuah tumor juga sangat menentukan timbulnya kejang. Tumor yang berlokasi di daerah subkorteks sangat jarang menimbulkan gejala kejang. Beberapa penelitian menyebutkan keberadaan tumor di korteks serebri terutama di subtansia grisea merupakan lokasi yang sering menimbulkan kejang. Dari segi pembagian lobus, lobus frontal dan lobus temporal serta sistem limbik berperan penting dalam terjadinya kejang.<sup>4</sup>

## 3. Sawar Darah Otak

Komponen selular yang menyusun sawar darah otak meliputi sel endothelial, astrosit, perisit, neuron, dan kompleks jungtional dan juga dilapisi oleh protein seperti okludin, klaudin, dan molekul adhesi. Aktivitas proliferasi sel-sel tumor akan menghasilkan zat-zat yang akan merusak sawar darah otak, sehingga menurunkan fungsi protein transmembran, sehingga dihasilkan *VascularEndothelial Growth Factor* (EGF). Difusi zat VEGF di peritumor akan menginisiasi edema disekitar lesi yang berakibat pada meningkatkan TGF beta, akumulasi potasium, dan N-methyl-D-aspartate (NMDA) yang memediasi hipereksitabilitas dari susunan saraf dan berujung pada timbulnya kejang.<sup>4</sup>

## 4. Gap Junction

Komunikasi antar sel glia dijumpai oleh protein yang dinamakan *connexins*. Sel-sel tumor akan mengeluarkan materi-materi yang berperan dalam peningkatan reaktivitas protein tersebut, sehingga koneksi antara sel glia menjadi meningkat. Hipereaktivitas dari *connexins* merupakan salah satu faktor pencetus kejang.<sup>4</sup>

#### 5. Perubahan Molecular Genetik

Faktor genetic yang dimiliki oleh sel tumor jika memiliki peran dalam timbulnya proses kejang. Sebagai contoh, ekspresi gen tumor *LGII* berkontribusi dalam mempercepat pertumbuhan sel tumor disertai peningkatan aktivitas potensial aksi sel-sel normal disekelilingnya. Perubahan genetik dari sel tumor itu sendiri juga dapat menjadi focus eksitatorik yang berperan dalam proses terjadinya kejang.<sup>4</sup>

### IV. Treatment

Pasien dengan tumor otak yang berkaitan dengan epilepsi memperlihatkan gambaran terapi yang sangat kompleks dan memerlukan pendekatan unik dan multidisiplin. Banyak faktor yang berpengaruh dan perlu dipertimbangkan. Pertama, manajemen dari pemberian terapi farmakologik termasuk penggunaan obat antiepilepsi, kemoterapi, dan terapi suportif yang dapat menimbulkan interaksi obat dan efek kolateral. Kedua, pertimbangan untuk mempertahankan kualitas hidup yang baik untuk pasien. Sebagai tambahan, kita harus mengetahui epilepsi masih menjadi stigma dan mengakibatkan seseorang yang didiagnosa dengan penyakit ini akan dikucilkan dari kehidupan social.<sup>17</sup>

Kehadiran epilepsi dianggap faktor risiko yang paling penting bagi kecacatan jangka panjang pada pasien tumor otak. Untuk itu, pemberian obat-obatan yang tepat dan efek samping obat sangat penting. Berdasarkan efektivitas klinis, obat antiepilepsi (*Antiepileptic Drugs/*

AED) pada pasien tumor otak dengan epilepsi, penggunaan obat antiepilepsi seperti Carbamazepine, Phenytoin, dan Fenobarbital memberikan efektifitas yang sedikit. Penggunaan obat antiepilepsi seperti monoterapi oxcarbazepine menunjukkan 62,9% pasien bebas dari kejang, sedangkan penggunaan monoterapi topiramate menunjukkan 55,6% pasien bebas kejang. Penggunaan monoterapi Levetiracetam ataupun sebagai terapi tambahan lebih baik, yang menunjukkan 88% pasien bebas kejang.<sup>18</sup>

Efek samping dari obat dapat dibagi menjadi dua jenis:

- 1) Toksisitas pada dosis-independen yang tak terduga, dan biasanya manifestasi muncul dalam tahap awal pemberian obat;
- 2) Efek toksik akut, yang tergantung dosis, sangat sering, dan dapat terjadi sepanjang perjalanan pengobatan dengan obat (efek ini sering karena modifikasi farmakokinetik yang disebabkan oleh terapi bersamaan), dan 3) Efek toksik kronis, yang timbul setelah bulan atau tahun pengobatan, terkait dengan jumlah total obat yang dikonsumsi, yang spesifik untuk masing-masing obat, dan bahkan dapat muncul pada dosis terapi.<sup>17</sup>

Setiap AED dikaitkan dengan efek samping tertentu, baik pasien onkologi dan non-onkologi:

- 1) Fenobarbital menyebabkan gambaran kognitif yang buruk (sedasi, masalah perilaku, defisit kognitif, perasaan depresi), dan penggunaannya tidak dianjurkan pada pasien dengan tumor otak dan defisit kognitif. Hal ini juga dapat menyebabkan anemia megaloblastik dan periarthritus scapular-humerus, yang terakhir sering menyebabkan nyeri dan fungsional impotensi, yang dapat memperburuk kecacatan yang berhubungan dengan tumor.<sup>17</sup>

- 2) Carbamazepine dapat menyebabkan pusing, diploopia dan sedasi, sedangkan efek khusus yang paling ditakuti, meskipun jarang, adalah toksisitas hematologi, biasanya terjadi hanya pada awal perawatan, leukopenia ringan dan non-progresif, yang tidak memerlukan suspensi obat.<sup>17</sup>
- 3) Phenytoin dapat menyebabkan agranulositosis (yang tidak memerlukan suspensi obat) dan ensefalopati akut dengan masalah psikologis dan neurologis itu, dengan tidak adanya tanda-tanda klasik keracunan, bisa untuk menyarankan perkembangan tumor.<sup>17</sup>
- 4) Topiramate dapat menyebabkan masalah dengan bahasa dan memori. Secara khusus, satu studi double-blind dari subyek sehat menunjukkan penurunan global fungsi kognitif, terutama bahasa dan memori, tapi bukan dari fungsi motorik.<sup>17</sup>
- 5) Diantara AED baru, salah satunya levetiracetam memberikan toleransi yang lebih baik, yang menunjukkan efektifitas yang baik dan beberapa efek samping, tetapi dapat menyebabkan perilaku agresif dan agitasi.<sup>17</sup>

### **Daftar Pustaka**

1. Philip Theodosopoulos. Brain Tumor: an Introduction. Mayfield Clinic. 2013: <http://www.mayfieldclinic.com>
2. Manoj L, Kalyani M, Jyothi K, Bhavani GG, Govardhani V. Review of brain and brain cancer treatment. International journal of Pharma and Bio Sciences. 2011;1(2): 468-477
3. Ausman. Intracranial neoplasma in AB Berker (ed.) Clinical neurology. Philadelphia: Harper & Row. 1987: 649-659
4. Gan You, Zhiyi Sha, Tao Jiang. The pathogenesis of tumor-related Epilepsy and its Implications for Clinical Treatment. *J. Seizure*. 2012;21: 153-159
5. Black BP. Brain tumor review article. *Nejm*. 1991;324: 1471-1471

6. Van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy and Patients with Brain tumors: Epidemiology, Mechanisms, and management. *Lancet Neurol.* 2007;6: 421-30
7. Lote K, Stenwig AE, Skullerud K, Hirschberg H. Prevalence and prognostic Significance of Epilepsy in patients with gliomas. *Eur J cancer* 1998;34: 98-102
8. Danfors T, Ribom R, berntsson SG, Smits A. Epileptic Seizure and Survival During Early disease in grade 2 gliomas. *Eur J Neurol.* 2009;16: 823-831
9. Piepmeier J, Christopher S, Spencer D, Byne T, Kim J, knisel JP, et al. Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low grade astricytomas. *Neurosurgery.* 1996;38: 872-878
10. Beaumont A, Whittle IR. The pathogenesis of tumor associated apilepsy. *Acta Neurochir.* 2000;142:1-15
11. Rosati A, Tomassini A, Pollo B, Ambrosi C, Schwart A, Padovani, et al. Epilepsy in cerebral glioma: timing of appearance and histological correlations. *J Neuroncol.* 2009; 93: 395-400
12. Wolf HK, Roos D, Blumcke I, Pietsch T, Wiestler OD. Perilesional neurochemical changes in focal epilepsies. *Acta Neuropathol.* 1996;91: 376-84
13. Schaller B, Ruegg SJ. Brain tumor and seizures: pathophysiology and its implications for treatment revisited. *Epilepsia.* 2003;44: 1223-32
14. Engel Jr J. Seizures and epilepsy. Philadelphia: FA Davis; 1989. P. 221-39
15. Chi OZ, Hunter C, Liu X, Tan T, Weiss HR. Effects of VEGF on the blood brain barrier disruption caused by hyperosmolarity. *Pharmacology.* 2008; 82: 187-92
16. Aronica E, Gorter JA, Jansen GH, Leenstra S, Yankaya B, Troost D, et al. Expression of connexin 43 and connexin 32 gap junction proteins in epilepsy associated brain tumor and in the perilesional apileptic cortex. *Acta Neuropathol.* 2001;101: 449-59
17. Maschio M. Brain tumor related epilepsy. *Current Neuropharmacology.* 2012;10: 124-133
18. Maschio M, Dinapoli L, Savcriano F, Pompili A, Carapella, Vidiri A, Jandolo B. Efficacy and tolerability of zonisamide as add on in brain tumor related epilepsy: preliminary report. *Acta Neurol.* 2009;120: 210-212

## **Monosodium Glutamat (MSG) dan Efek Neurotoksisitasnya Pada Sistem Saraf Pusat**

**Rezania Razali**

*Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh*

### **Pendahuluan**

MSG merupakan garam sodium dari salah satu asam amino non-esensial asam glutamat, yang akan berfungsi sebagai penguat dan penyedap rasa jika ditambahkan pada makanan, terutama makanan yang mengandung protein. Komposisi senyawa MSG adalah 78% glutamat, 12% natrium dan 10% air. MSG bila larut didalam air ataupun saliva akan berdisosiasi menjadi garam bebas dan bentuk anion dari asam glutamat (glutamat).<sup>1</sup>

Efek sebagai penguat rasa dari MSG yang ditambahkan ke berbagai produk makanan serupa dengan efek yang ditimbulkan oleh glutamat yang terdapat secara alami dalam bahan makanan. Hal ini memberikan tambahan terhadap cita rasa yang kelima selain rasa manis, asam, asin dan pahit yaitu yang dikenal dengan “umami” atau yang sering disebut dengan rasa lezat/enak.<sup>2,3</sup> Dalam kehidupan sehari-hari, MSG hampir selalu digunakan oleh semua kalangan masyarakat, bahkan

terkadang digunakan dalam jumlah yang tidak terukur. Kenyataan ini tentunya menarik untuk diketahui bagaimanakah efek yang dapat ditimbulkan akibat penggunaan MSG terhadap tubuh manusia.

## **Pembahasan**

Dalam tubuh manusia, asam glutamat hampir selalu berada dalam bentuk glutamat, karena kondisi didalam tubuh yang mendukung hilangnya atom hidrogen dari asam glutamat. Sehingga pada penyebutannya lebih sering disebut sebagai glutamat saja.<sup>4</sup> Glutamat juga diproduksi oleh tubuh manusia dan akan berikatan dengan asam amino lainnya untuk membentuk struktur protein.<sup>5</sup> Glutamat yang diproduksi oleh neuron didalam tubuh manusia berperan sebagai neurotransmitter. Glutamat diketahui merupakan neurotransmitter eksitatorik utama yang terdapat di SSP pada mamalia dan terlibat dalam berbagai aspek fungsi dari otak normal termasuk fungsi kognisi, pembelajaran dan memori.<sup>6-9</sup>

Prekursor dari neurotransmitter ini adalah glukosa, glutamin dan atau  $\alpha$ -ketoglutarat. Telah diketahui pula bahwa terdapat proses *uptake* oleh sel glia dan neuron yang berlangsung secara aktif. Proses *uptake* ini akan menghentikan efek eksitatorik dari glutamat yang dilepaskan di celah sinaps. Sekali dilepaskan, glutamat akan dapat bekerja pada berbagai jenis reseptor yang terdapat baik di neuron pascasinaps, maupun di neuron presinaps.<sup>10</sup>

Di otak, glutamat sangatlah berperan dalam proses komunikasi antar neuron. Sebagaimana halnya neurotransmitter, maka glutamat juga memiliki mekanisme eliminasi untuk menyerapnya dari cairan ekstraseluler yang merupakan kerja dari protein transporter glutamat, termasuk salah satu peranannya untuk keperluan sintesis GABA (Gamma

Amino Butyric Acid) oleh kerja enzim Glutamic Acid Decarboxylase (GAD). GABA merupakan neurotransmitter inhibitorik utama di sistem saraf pusat. Disamping kerja protein transporter glutamat, terdapat pula enzim glutamine sintetase yang bertugas merubah ammonia dan glutamat menjadi glutamin yang tidak berbahaya dan bisa dikeluarkan dari otak. Dengan cara ini, meski terakumulasi di otak, glutamat diusahakan untuk tetap dipertahankan dalam kadar rendah dan non-toksik.<sup>11</sup>

Setelah dilepaskan ke celah sinaps, kelebihan glutamat ini akan di ambil baik oleh neuron maupun sel glia. Telah diidentifikasi adanya beberapa jenis protein transporter yang merupakan glikoprotein yang memiliki afinitas sangat besar terhadap glutamat. Protein transporter ini banyak terdapat disekitar sinaps eksitatorik glutamat. Terdapat empat jenis transporter yang telah diidentifikasi yaitu GLAST-1/EAAT-1, GLT-1/EAAT-2, EAAC-1 dan EAAT-4. Distribusi dari transporter-transporter ini berbeda-beda. GLAST-1 terdapat di oligodendrosit pada hipokampus dan korteks serebri, GLT-1 dijumpai pada astrosit diseluruh jaringan otak, EAAT-4 diekspresikan terutama di serebelum dan EAAC-1 juga ditemukan terutama di neuron.<sup>10</sup> Transporter glutamat yang terdapat di astrosit/sel glia (GLAST-1 dan GLT-1) memiliki peran yang sangat penting dalam proteksi neuron terhadap proses eksitotoksisitas yang disebabkan oleh glutamat.<sup>12</sup> Aktivitas glutamat juga dapat dimodulasi oleh beberapa substansi-substansi kimia lainnya.<sup>10</sup>

Terdapat dua kelompok utama reseptor glutamat yaitu reseptor ionotropik dan reseptor metabotropik. Reseptor ionotropik yaitu : AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate) yang terdiri dari subtype iGluR<sub>1</sub> dan iGluR<sub>4</sub>, reseptor Kainate ( subtype iGLUR<sub>5</sub>, iGLUR<sub>7</sub> dan KA<sub>1</sub>, KA<sub>2</sub>) dan reseptor NMDA (N-methyl-D-aspartate) subtype

NR<sub>1</sub>, NR<sub>2A-D</sub> dan NR<sub>3</sub>.<sup>6,10</sup> Reseptor AMPA dan Kainate, disebut juga reseptor non-NMDA, memediasi transmisi sinaps eksitatorik yang berhubungan dengan *voltage-independent channels* yang akan mendepolarisasi neuron melalui arus influx dari ion-ion terutama ion Natrium. Aktivasi reseptor NMDA memberikan efek berupa terjadinya peningkatan influx ion Kalsium yang berlangsung dalam waktu yang relatif lebih lambat namun berlangsung lebih lama.<sup>10</sup>

Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan, ditemukan bahwa reseptor glutamate terutama reseptor NMDA memiliki peran yang sangat penting selama proses perkembangan jaringan otak. Reseptor ini memediasi fungsi *survival* neuron, akson dan struktur dendrit, sinaptogenesis dan plastisitas sinaps.<sup>13</sup> Reseptor metabotropik merupakan reseptor terkait protein G yang terdiri dari 3 kelompok yaitu : kelompok pertama (mGluR<sub>1a,b,c</sub> dan mGluR<sub>5a,b</sub>), kelompok kedua (mGluR<sub>2,3</sub>) dan kelompok ketiga mGluR<sub>4,6,7,8</sub>. Klasifikasi ini dibuat berdasarkan mekanisme transduksi yang dimediasi oleh masing-masing kelompok reseptor tersebut.<sup>10</sup> Reseptor sejenis untuk glutamat juga ditemukan di beberapa bagian tubuh lain seperti tulang, jantung, ginjal, hati, plasenta dan usus.<sup>11</sup>

Glutamat memediasi proses transmisi sinaps dan berperan pada hampir sepertiga dari seluruh sinaps yang ada di sistem saraf pusat.<sup>10</sup> Bahkan disebutkan pula bahwa hampir semua neuron yang bersifat eksitatorik adalah neuron glutamatergik.<sup>14</sup> Konsentrasi glutamat yang tinggi terdapat pada daerah-daerah yang berperan dalam fungsi kognisi yaitu di korteks serebri serta hipokampus girus dentatus dan striatum. Hal ini mengindikasikan bahwa glutamat memang berperan penting dalam fungsi kognisi termasuk pembelajaran dan memori.<sup>15</sup>

Akumulasi glutamat dalam jumlah yang sangat melimpah di celah sinaps (celah antara sel saraf), disebutkan akan dapat bersifat eksitotoksik bagi otak.<sup>11</sup> Akumulasi glutamat ini menyebabkan terjadinya overstimulasi reseptor glutamat, neuron dan otak secara keseluruhan. Stimulasi neuron dalam jangka waktu yang lama oleh asam amino/neurotransmitter eksitatorik akan menyebabkan terjadinya kerusakan bahkan kematian neuron. Efek inilah yang disebut dengan eksitotoksisitas. Peristiwa ini terutama didominasi oleh hilangnya neuron pasca sinaps. Peningkatan konsentrasi asam amino eksitatorik ini di ruang ekstraseluler otak diperkirakan akibat melambatnya proses *uptake* oleh neuron dan sel glia. Konsentrasi ion kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) intrasel yang sangat tinggi terlibat dalam kematian neuron pada peristiwa eksitotoksisitas ini.<sup>16,14,17</sup>

Pada konsumsi MSG, asam glutamat bebas yang dihasilkan sebagian akan terikat di usus dan selebihnya akan dilepaskan ke dalam darah. Selanjutnya asam glutamat bebas ini akan menyebar ke seluruh tubuh, termasuk akan menembus sawar darah-otak (*blood-brain barrier*) dan terikat pada reseptornya. Sayangnya, seperti yang telah disebutkan sebelumnya bahwa asam glutamat bebas ini bersifat eksitotoksik sehingga sering di hipotesiskan akan dapat merusak neuron bila sudah melebihi kemampuan otak untuk mempertahankannya dalam kadar rendah.<sup>18-20</sup>

Mekanisme terjadinya eksitotoksisitas dapat terjadi dari berbagai faktor. Overstimulasi dari reseptor glutamat akan dapat menginisiasi berbagai kaskade yang berpotensi untuk menginduksi terjadinya kerusakan dan kematian sel. Aktivasi reseptor NMDA oleh glutamat, menyebabkan influks ion kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) dalam jumlah besar, disertai

juga oleh ion natrium melalui reseptor AMPA. Aktivasi mGlu reseptor (khususnya mGluR1) juga menyebabkan bertambahnya pelepasan ion kalsium yang keluar dari retikulum endoplasma.<sup>21</sup>

Pada kondisi patologis, berlebihnya influx ion calcium ke dalam neuron akan mengawali teraktivasinya beberapa jalur yang pada akhirnya akan dapat menyebabkan kerusakan pada sinaps serta kematian sel yang dapat berupa apoptosis maupun nekrosis. Hal ini merupakan konsekuensi dari konsentrasi ion kalsium yang berlebihan di intrasel, sehingga terjadi disfungsi dari mitokondria yang menyebabkan terbentuknya radikal bebas, aktivasi jalur caspase dan degradasi protein-protein intrasel. Selain itu dapat pula terjadi aktivasi neuronal NOS yang akan menyebabkan produksi yang berlebihan dari ion peroxynitrite yang bersifat toksik (ONOO-), JNK dan phospholipase. Hal penting lainnya adalah, terstimulasinya protein MAPK p38 (mitogen-activated protein kinase p38) yang akan mengaktifkan faktor transkripsi yang menyebabkan terjadinya apoptosis neuron.<sup>21-23</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan hasil bahwa pada pemberian glutamat dosis tinggi tidak menyebabkan perubahan pada seluruh bagian dari otak. Namun lesi di sistem saraf pusat yang diakibatkan oleh pemberian MSG pada hewan coba rodent memperlihatkan bahwa terjadi akumulasi glutamat hanya pada area-area tertentu saja. Circumventricular organ (CVO) dan area-area disekitarnya merupakan daerah yang paling banyak dijumpai terjadinya lesi akibat pemberian MSG, baik pada hewan coba dewasa maupun yang masih bayi.<sup>10</sup>Jurnal Neurochemistry International bulan Maret 2003 melaporkan, pemberian MSG sebanyak 4 mg/gr BB terhadap bayi tikus menimbulkan neurodegenerasi berupa jumlah neuron yang lebih sedikit dan rami

dendrit (jaringan antar sel neuron) yang lebih renggang. Kerusakan ini terjadi perlahan sejak umur 21 hari dan memuncak pada umur 60 hari.<sup>24,25</sup> Sementara bila disuntikkan pada tikus dewasa, dosis yang sama menimbulkan gangguan pada neuron dan daya ingat. Pada pembedahan, ternyata ditemukan adanya kerusakan pada nucleus arkuatus di hypothalamus (pusat pengolahan impuls saraf).<sup>26</sup>

Menurut Jurnal Brain Research, pemberian MSG 4mg/g terhadap tikus hamil hari ke 17-21 menunjukkan bahwa MSG mampu menembus plasenta dan otak janin menyerap MSG dua kali lipat daripada otak induknya. Juga pada 10 hari setelah kelahirannya, anak-anak tikus ini lebih rentan mengalami kejang daripada anak-anak tikus yang induknya tidak diberikan MSG. Pengamatan pada usia 60 hari juga terlihat keterampilan anak-anak tikus dari induk yang mendapat MSG lebih tertinggal dibandingkan dengan anak-anak tikus yang induknya tidak diberikan MSG.<sup>27,28</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Zarate dkk, juga ditemukan terjadinya perubahan komposisi molekular dari reseptor NMDA serta peningkatan reaktivitas sel glia dari tikus-tikus neonatal yang diberikan MSG sebanyak 4 mg/g BB yang mengarah kepada kerusakan neuron-neuronnya.<sup>29</sup>

## **Penutup**

Mekanisme pasti yang menyebabkan kematian neuron yang diinduksi oleh eksitotoksin masih belum diketahui dengan jelas, namun bukti-bukti dari penelitian-penelitian yang telah dilakukan memang menunjukkan bahwa eksitotoksitas yang disebabkan oleh glutamat dipicu oleh peningkatan kadar  $Ca^{2+}$  di sitosol dan dimediasi melalui proses nekrosis dan apoptosis neuron.<sup>30</sup>

## Daftar Pustaka

1. Sukmaningsih AA, Ermayanti IGA, Wiratmini NI, Sudatri NW. Gangguan spermatogenesis setelah pemberian Monosodium glutamate pada mencit (*Mus musculus* L). *Jurnal Biologi* XV. 2011; 2: 49-52.
2. Onaolapo OJ, Onaolapo AY. Acute low dose monosodium glutamate retards novelty induced behaviours in male swiss albino mice. *Journal of Neuroscience and Behavioural Health*. 2011; 3(4): 51-6.
3. Lindemann B, Ogiwara Y, Ninomiya Y. The discovery of umami. *Chem. Senses*. 2002; 27: 843-44.
4. Garret R, Grisham C. *Biochemistry*; 2007. (diakses dari [www.livestrong.com](http://www.livestrong.com))
5. Setiawati FSN. Dampak penggunaan Monosodium glutamate (MSG) terhadap kesehatan lingkungan. *ORBITH*. 2008; 4(3): 453-9.
6. Michaelis EK. Molecular biology of glutamate receptors in the central nervous system and their role in excitotoxicity, oxidative stress and aging. *Prog. Neurobiol*. 1998; 54: 369-415.
7. Danbolt NC. Glutamate as a neurotransmitter-an overview. *Prog. Neurobiol*. 2001; 65 : 1-105.
8. Smith QR. Glutamate and glutamine in the brain : transport of glutamate and other amino acids at the blood-brain barrier. *American Society for Nutritional Sciences. J. Nutr*. 2000; 130: 1016-22.
9. Silverthorn DU. *Human Physiology an Integrated Approach*. 5<sup>th</sup> edition. San Fransisco: Pearson Benjamin Cummings; 2010.
10. Garattini S. Glutamic acid, twenty years later. International symposium on glutamate : keynote presentation. *The Journal of Nutrition. American Society for Nutritional Sciences*. 2000; 901S-9S.
11. Ardyanto TD. MSG dan kesehatan : sejarah, efek dan kontroversinya. *INOVASI*. 2004; 1(XVI): 52-6.
12. Liu YP, Yang CS, Tzeng SF. A possible therapeutic strategy for CNS repair : to blockade calcium regulation of glutamate aspartate transporter regulation in astrocytes. *Journal of Neurochemistry*. 2008; 105(1): 137-150.
13. Kleinschmidt A, Bear MF, Singer W. Blockade of “NMDA” receptors disrupts experience-dependent plasticity of kitten striate cortex. *Science*. 1987; 238: 355-8.
14. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, et al. *Neuroscience*. 3<sup>rd</sup> edition. Massachusetts USA:

- Sinauer Associates, Inc; 2004.
15. Cekic S, Filipovic M, Pavlovic V, Ciric M, Nestic M, Jovic Z, et al. Histopathologic changes at the hypothalamic, adrenal and thymic nucleus arcuatus in rats treated with monosodium glutamate. *Acta Medica Medianae*. 2005; 44: 35-42.
  16. Murrah JD. The dangers of MSG. JD Murrah on hubpages. Web. 2011. (<http://jdmurrah.hubpages.com/hub/The-dangers-of-MSG>)
  17. Siegel A, Sapru HN. *Essential Neuroscience*. 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
  18. Danbolt NC. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol*. 2001; 65(1): 1-105.
  19. Lipovac MN, Holland T, Poleksic A, Killian C, Lajtha A. The possible role of glutamate uptake in metaphit-induced seizures. *Neurochem Res*. 2003; 28(5): 723-31.
  20. Suarez I, Bodega G, Fernandez B. Glutamine synthase in brain: effect of ammonia. *Neurochem Int*. 2002; 41(2-3): 132-42.
  21. Erdmann NB, Whitney NP, Zheng J. Potentiation of excitotoxicity in HIV-1 associated dementia and the significance of glutaminase. *Cinical neuroscience research*. Elsevier. 2006; 6(5): 315-28.
  22. Dobrek L, Thor P. Glutamate NMDA receptors in pathophysiology and pharmacotherapy of selected nervous system diseases. *Postepy Hig Med Dosw (online)*. 2011; 65: 338-46.
  23. Sengul G, Suleyman C, Cakir M, Coban MK, Saruhan F, Hacimuftuoglu A. Neuroprotective effect of ACE inhibitors in glutamate-induced neurotoxicity: rat neuron culture study. *Turkish Neurosurgery*. 2011; 21(3): 367-71.
  24. Urena-Guerrero ME, Lopez-Perez SJ, Beas-Zarate C. Neonatal monosodium glutamate treatment modifies glutamic acid decarboxylase activity during rat brain postnatal development. *Neurochem Int*. 2003; 42(4): 269-76.
  25. Gonzales-Burgos I, Perez-Vega MI, Beas-Zarate C. neonatal exposure to monosodium glutamate induces cell death and dendritic hypotrophy in rat prefrontocortical pyramidan neurons. *Neuroscience letter*. 2001; 297: 69-72.
  26. Park CH, Choi SH, Piao Y, Kim SH, Lee YJ, Kim HS, et al. glutamate and aspartate impair memory retention and damage hypothalamic neurons in adult mice. *Toxicology Letters*. Elsevier. 2000; 115: 117-25.
  27. Yu T, Shi W, Ma R, Yu L. Effects of maternal oral administration of monosodium glutamate at a late stage of pregnancy on developing fetal brain. *Brain Res*. 1997; 747(2): 195-206.

28. Sanabria ERG, et al. Deficit in hippocampal long-term potentiation in monosodium glutamate-treated rats. *Brain Res. Bull.* 2002; 59(1): 47-51.
29. Beas-Zarate C, Rivera-Huizar SV, Martinez-Contreras A, Feria-Velasco A, Armendariz-Borunda J. Changes in NMDA-receptor gene expression are associated with neurotoxicity induced neonatally by glutamate in the rat brain. *Neurochemistry International.* 2001; 29: 1-10.
30. Pavlovic V, Cekic S, Kocic G, Sokolovic D, Zivkovic V. Effect of Monosodium glutamate on apoptosis and Bcl-2/Bax protein level in rat thymocyte culture. *Physiol. Res.* 2007; 56: 619-26.

## **Fungsi Kognitif Pasien Stroke Berdasarkan *Mini Mental State Examination* (Mmse) di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Kabupaten Aceh Utara**

**Azizah Malik, Meutia Maulina\***

*Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh*

\*corresponding author, email : [dr.meuthya24@gmail.com](mailto:dr.meuthya24@gmail.com)

### **Abstrak**

Stroke merupakan penyebab utama kecacatan jangka panjang. Kecacatan pasca stroke dapat berupa gangguan motorik, sensorik, otonom, maupun kognitif. Gangguan kognitif pasca stroke seringkali kurang diperhatikan pasien, keluarga maupun tenaga kesehatan, karena tidak menonjol atau kurang bisa dikenali dibandingkan dengan defisit neurologis lainnya. *Mini Mental State Examination* (MMSE) merupakan instrumen yang valid untuk mendeteksi dan mengikuti perkembangan gangguan kognitif. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran fungsi kognitif pada pasien stroke berdasarkan MMSE di Rumah Sakit Cut Meutia Kabupaten Aceh Utara. Penelitian ini menggunakan desain deskriptif dengan teknik *consecutive sampling*. Sampel dalam penelitian ini berjumlah 64 orang. Sumber data berasal dari pemeriksaan fisik dan wawancara, serta rekam medis pasien. Hasil penelitian menunjukkan bahwa jenis stroke terbanyak adalah stroke iskemik (85,9%) dengan subtype terbanyak adalah *Lacunar Infarct* (LACI) (48,4%). Fungsi kognitif pasien stroke hemoragik didapatkan keseluruhan mengalami gangguan fungsi kognitif yaitu sebanyak 9 pasien. Gangguan fungsi kognitif pada stroke iskemik terbanyak pada tipe PACI yaitu sebanyak 16 pasien. Kesimpulan penelitian ini adalah gangguan fungsi kognitif lebih banyak terjadi pada stroke hemoragik dibandingkan stroke iskemik. Hal ini bisa terjadi karena adanya perbedaan kerusakan di tingkat seluler.

**Kata kunci:** Stroke, Stroke hemoragik, Stroke iskemik, *Total Anterior Circulation Infarct* (TACI), *Partial Anterior Circulation Infarct* PACI), *Lacunar Infarct* (LACI), *Posterior Circulation Infarct* (POCI), MMSE, Fungsi kognitif

*Stroke is one of the primary causes neurological long term disabilities. Post stroke disability can be motoric disorder, sensory, autonomic, and cognitive impairment. Cognitive impairment post stroke is often less concern by patients ,families and health professionals, because it does not stand out or less recognizable compared to other neurological deficits. Mini Mental State Examination (MMSE) is a valid instrument to detect and follow cognitive impairment. The purpose of this study was to describe the cognitive functions based on MMSE at Cut Meutia Hospital of Northen Aceh. The design of this study was descriptive with consecutive sampling technique. This study had 64 samples. The data obtained by physical examination, interview and patients medical record. The result of this study showed stroke ischemic was the most type of stroke (85.9%) with the most subtype were Lacunar Infarcts (LACI) (48,4%).Cognitive function of hemorrhagic stroke patient overall had cognitive impairment as many as 9 patients. The most cognitive function impairment of ischemic stroke patient found at PACI subtype as many as 16 patients. The conclusion of this study was cognitive function impairment more occur in hemorrhagic stroke than ischemic stroke. This may occur because of differences in the cellular damage.*

**Keyword:** *stroke, hemorrhagic stroke, ischemic stroke, Total Anterior Circulation Infarct (TACI), Partial Anterior Circulation Infarct PACI), Lacunar Infarct (LACI), Posterior Circulation Infarct (POCI), Bamford,MMSE, cognitive function*

## **Pendahuluan**

Stroke merupakan istilah yang digunakan untuk menggambarkan perubahan neurologis yang terjadi akibat gangguan aliran darah pada otak. Perubahan neurologi ini dapat terjadi secara mendadak dan harus ditangani secara cepat dan tepat. Stroke merupakan kondisi emergensi yang terjadi karena iskemia serebral atau hemoragik serebral dengan penurunan aliran darah dan oksigen ke jaringan serebral yang dapat menyebabkan kerusakan otak yang permanen<sup>1</sup>.

Stroke iskemik disebabkan oleh trombus atau embolus, sedangkan stroke hemoragik terjadi akibat pecahnya pembuluh darah yang menyebabkan perdarahan intraserebral atau ruang subaraknoid<sup>1</sup>. Pada tahun 1991 Bamford mengklasifikasikan stroke iskemik ke dalam 4kelompok berdasarkan gejala klinis yang timbul sesuai lokasi otak yang terganggu. Klasifikasi stroke iskemik menurut Bamford, antara lain:

*LacunarInfarct (LACI), Partial Anterior Circulation Infarct (PACI), PosteriorCirculation Infarct (POCI), dan Total Anterior Circulation Infarct (TACI)*<sup>2</sup>.

Menurut *World Organization Health (WHO)*, stroke menyerang sekitar 795.000 orang di Amerika Serikat setiap tahunnya. Jumlah ini, 610.000diantaranya merupakan serangan stroke pertama, sedangkan 185.000 merupakan stroke berulang. Empat juta orang Amerika Serikat yang hidup pasca stroke, 15-30% diantaranya menderita cacat menetap<sup>3</sup>. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2013 menunjukkan bahwa 7 dari 1000 orang di Indonesia terkena stroke. Setiap 7 orang yang meninggal di Indonesia, 1 diantaranya karena stroke<sup>4</sup>. Prevalensi stroke di Provinsi Aceh menurut Riskesdas (2013) adalah 10,5 per 1000 penduduk, dan survei data awal di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Kabupaten Aceh Utara didapatkan pasien stroke pada tahun 2014 berjumlah180 orang.

Stroke penyebab utama kecacatan jangka panjang. Angka kecacatan akibat stroke umumnya lebih tinggi dari angka kematian, perbandingan antara kecacatan dan kematian dari penderita stroke adalah 4 berbanding 1. Stroke paling banyak menyebabkan orang cacat pada kelompok usia diatas 45 tahun<sup>5</sup>. Kecacatan pasca stroke dapat berupa gangguan motorik, sensorik, otonom, maupun kognitif. Gangguan kognitif pasca stroke seringkali kurang diperhatikan pasien, keluarga maupun tenaga kesehatan yang merawat, karena tidak menonjol atau kurang bisa dikenali dibandingkan dengan defisit neurologis lainnya, namun demikian gangguan kognitif secara signifikan menurunkan kualitas hidup penderita stroke. Gangguan kognitif juga menyebabkan

program rehabilitasi medis tidak berjalan dengan baik dengan keluaran indeks aktivitas sehari-hari lebih buruk<sup>6</sup>.

Frekuensi gangguan kognitif pasca stroke berkisar antara 20-30% dan makin meningkat resikonya, bahkan sampai 2 tahun pasca stroke. Gangguan kognitif pasca stroke termasuk dalam suatu kelompok gangguan kognitif yang disebut dengan *Vascular Cognitive Impairment* (VCI) meliputi gangguan kognitif ringan dan tidak mengganggu aktivitas sehari-hari (*Vascular Cognitive NoDementia*) sampai yang paling berat berupa demensia vaskuler. Gangguan kognitif dapat mengenai satu atau lebih domain kognitif seperti atensi, bahasa, memori, visuospasial, dan fungsi eksekutif<sup>6</sup>.

Evaluasi fungsi kognitif sangat penting karena memudahkan dalam menentukan tingkat kemampuan fungsional yang berhubungan dengan penanganan dan prognosis<sup>7</sup>. Salah satu cara untuk menilai fungsikognitif adalah dengan menggunakan MMSE (*Mini Mental State Examination*). MMSE merupakan pemeriksaan status mental singkat yaitu antara 5-10 menit mencakup penilaian orientasi, registrasi, perhatian dan kalkulasi, mengingat kembali serta bahasa. Tes ini mudah diaplikasikan dan telah terbukti sebagai instrumen yang dapat dipercaya serta valid untuk mendeteksi dan mengikuti perkembangan gangguan kognitif. Skor maksimal yang diperoleh dari uji MMSE adalah 30<sup>8</sup>. Pasien dikatakan mengalami gangguan kognitif jika skor <24, yaitu *probable* gangguan kognitif jika total nilai 17-23 dan *definite* gangguan kognitif jika total nilai 0-16<sup>9</sup>. Tes tersebut diperkenalkan oleh Folstein pada tahun 1975 dan telah banyak digunakan di seluruh dunia termasuk Indonesia serta telah direkomendasikan oleh kelompok studi fungsi luhur

Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI) dengan sensitivitas dan spesifitas yang dilaporkan yakni 87% dan 76%<sup>10</sup>.

Penilaian fungsi kognitif pada pasien stroke dengan menggunakan MMSE perlu dilakukan pengkajian mengingat data tentang gangguan fungsi kognitif pada pasien stroke di Indonesia belum tersedia dan di Rumah Sakit Cut Meutia juga belum dilakukan pengkajian terhadap fungsi kognitif pada pasien stroke. Pengkajian yang telah dilakukan hanya sebatas pada kemampuan bergerak dan tingkat kesadaran.

## **Metode**

### **Jenis dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian dengan jenis studi deskriptif dengan desain *cross sectional*. Penelitian ini dilaksanakan di Poliklinik dan Rawat Inap Saraf Rumah Sakit Umum Cut Meutia Kabupaten Aceh Utara pada bulan Januari sampai Maret 2015.

### **Populasi dan Sampel Penelitian**

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien yang didiagnosis stroke oleh dokter spesialis saraf di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Kabupaten Aceh Utara.

Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling*. Perhitungan sampel menggunakan rumus Slovin dan diperoleh sampel sebanyak 64 subjek penelitian. Teknik pengambilan sampel menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi berupa pasien yang telah didiagnosis stroke oleh dokter spesialis saraf. Kriteria eksklusi berupa pasien stroke dengan penurunan kesadaran, pasien stroke akut, pasien dengan kelemahan gerak akibat infeksi, tumor, hernia nukleus pulposus dan trauma kepala.

## Cara Pengumpulan Data

Data yang dikumpulkan pada penelitian ini adalah data primer dan data sekunder. Data primer diperoleh dengan melakukan pemeriksaan fisik dan wawancara dengan menggunakan kuesioner MMSE. Data sekunder diperoleh dari rekam medik untuk melihat diagnosis stroke.

## Analisis Data

Data dianalisis secara univariat untuk mendeskripsikan fungsi kognitif pada pasien stroke (stroke iskemik, stroke hemoragik dan stroke iskemik berdasarkan klasifikasi Bamford) dengan menyajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi untuk mengetahui proporsi masing-masing variabel.

## Hasil

### Distribusi Jenis Stroke

Hasil penelitian diperoleh data distribusi frekuensi subjek penelitian berdasarkan jenis stroke sebagai berikut:

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian berdasarkan Jenis Stroke

Jenis stroke	Frekuensi (F)	Persentase (%)
Stroke iskemik	55	85,9
Stroke hemoragik	9	14,1
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>100</b>

*Sumber: data sekunder, 2015*

### Distribusi Stroke Iskemik berdasarkan Klasifikasi Bamford

Hasil penelitian diperoleh data distribusi frekuensi subjek penelitian dengan stroke iskemik berdasarkan klasifikasi Bamford sebagai berikut:

**Tabel 2.** Distribusi frekuensi subjek penelitian berdasarkan klasifikasi bamford pada stroke iskemik

<b>Klasifikasi Bamford</b>	<b>Frekuensi (F)</b>	<b>Persentase (%)</b>
TACI	2	3,1
PACI	20	31,3
LACI	31	48,4
POCI	2	3,1
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>100</b>

*Sumber: data primer, 2015*

### **Distribusi Fungsi Kognitif**

Hasil penelitian diperoleh data distribusi frekuensi subjek penelitian berdasarkan fungsi kognitif sebagai berikut:

**Tabel 3.** Distribusi frekuensi subjek penelitian berdasarkan fungsi kognitif

<b>Fungsi kognitif</b>	<b>Frekuensi (F)</b>	<b>Persentase (%)</b>
Normal	31	48,4
<i>Probable</i> gangguan kognitif	24	37,5
<i>Definite</i> gangguan kognitif	9	14,1
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>100</b>

*Sumber: data primer, 2015*

**Tabel 4.** Distribusi frekuensi subjek penelitian berdasarkan domain masing-masing fungsi kognitif

<b>Fungsi kognitif (Mean)</b>						
<b>Jenis stroke</b>	<b>Orientasi (skor 10)</b>	<b>Registrasi (skor 3)</b>	<b>Atensi (skor 5)</b>	<b>Memori (skor 3)</b>	<b>Bahasa (skor 8)</b>	<b>Konstruktif (skor 1)</b>
SH	6,3	2,2	1,4	0,6	7,1	0,4
TACI	2	1,5	0,5	0	4	0
PACI	6,5	2,9	2,2	0,7	7,2	0,3
LACI	8,4	2,8	3,8	1,1	7,3	0,7
POCI	9,5	3	4	1,5	7	0,5

*Sumber: data primer, 2015*

## Distribusi Fungsi Kognitif berdasarkan Jenis Stroke

Hasil penelitian diperoleh data distribusi frekuensi fungsi kognitif subjek penelitian berdasarkan jenis stroke sebagai berikut:

**Tabel 5.** Distribusi frekuensi fungsi kognitif subjek penelitian berdasarkan jenis stroke

Jenis stroke	Fungsi Kognitif ( <i>Mean</i> )							
	Normal		Probable gangguan kognitif		Definite gangguan kognitif		Total	
	F	%	F	%	F	%	F	%
SH	0	0	6	9,4	3	4,7	9	14,1
TACI	0	0	0	0	2	3,1	2	3,1
PACI	4	6,3	13	20,3	3	4,7	20	31,3
LACI	25	39,1	5	7,8	1	1,6	31	48,8
POCI	2	3,1	0	0	0	0	2	3,1
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>48,4</b>	<b>24</b>	<b>37,5</b>	<b>9</b>	<b>14,1</b>	<b>64</b>	<b>100</b>

*Sumber: data primer, 2015*

## Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan bahwa frekuensi stroke iskemik lebih banyak dibandingkan stroke hemoragik yaitu sebanyak 85,9% dan stroke hemoragik sebanyak 14,1%. Hal ini sesuai dengan data *National Stroke Assosiation*(NSA) yang menyatakan stroke iskemik memiliki persentase 80% dan stroke hemoragik sekitar 20%. Hasil yang sama juga didapatkan dari penelitian yang dilakukan oleh Nastiti di Rumah Sakit Medika Krakatau pada 152 pasien stroke, didapatkan hasil 129 pasien (85%) berupa stroke iskemik dan 23 pasien (25%) dengan stroke hemoragik<sup>11</sup>. Kejadian stroke iskemik lebih banyak dari hemoragik disebabkan oleh penyebab stroke itu sendiri. Stroke yang disebabkan oleh thrombus atau embolus serta aterosklerosis lebih tinggi

dibandingkan dengan stroke yang disebabkan oleh ruptur pembuluh darah<sup>12</sup>.

Stroke iskemik menurut klasifikasi Bamford dibagi atas 4 subtype yaitu TACI, PACI, LACI, dan POCI. Pada penelitian ini didapatkan terbanyak adalah LACI (48,4%), diikuti tipe PACI (32,8%), kemudian tipe TACI (3,1%) dan tipe POCI (3,1%). Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Osmani, Durrani dan Ara yang menunjukkan tipe LACI paling banyak dialami oleh pasien stroke iskemik<sup>13</sup>.

Pada penelitian ini juga didapatkan hasil bahwa fungsi kognitif normal sebanyak 31 orang dan yang mengalami gangguan fungsi kognitif sebanyak 33 orang berupa 24 orang mengalami *probable* gangguan kognitif dan 9 orang mengalami *definite* gangguan kognitif. Sesuai data *medical corporation centeryang* menyatakan bahwa penyakit serebrovaskuler seperti stroke merupakan penyebab kedua terjadinya gangguan fungsi kognitif. Pada stroke hemoragik domain fungsi kognitif yang dominan terganggu adalah atensi dan konstruktif. Pada stroke iskemik menurut klasifikasi Bamford, tipe TACI mengalami gangguan pada seluruh domain fungsi kognitif, pada tipe PACI domain fungsi kognitif yang dominan terganggu adalah atensi, memori dan konstruktif, pada tipe LACI domain fungsi kognitif yang dominan terganggu adalah memori sedangkan pada tipe POCI tidak ditemukan gangguan fungsi kognitif.

Hal ini menunjukkan bahwa lesi yang terkena pada tipe TACI paling luas dibandingkan tipe lain. Lesi vaskular diantaranya pada arteri serebri anterior, arteri serebri media, arteri karotis interna ipsilateral. Jaringan lesi juga lebih luas yaitu dapat terjadi pada lobus frontal,

temporal, parietal, thalamus, maupun lobus oksipital sehingga mempengaruhi dari nilai fungsi kognitif, sedangkan pada tipe POCI tidak terdapat gangguan fungsi kognitif karena lesi vaskular di bagian posterior yang tidak berhubungan dengan area fungsi kognitif<sup>14</sup>.

Pada penelitian ini juga didapatkan keseluruhan pasien stroke hemoragik mengalami gangguan fungsi kognitif yaitu sebanyak 9 orang (14,1%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Hansen pada 17 pasien stroke hemoragik, keseluruhan mengalami gangguan fungsi kognitif<sup>15</sup>. Untuk stroke iskemik berdasarkan klasifikasi Bamford didapatkan bahwa pada tipe TACI yang mengalami gangguan fungsi kognitif sebanyak 2 orang (3,1%), pada tipe PACI 16 orang mengalami gangguan fungsi kognitif berupa 13 orang (20,3%) *probable* gangguan kognitif dan 3 orang (4,7%) *definite* gangguan kognitif, pada tipe LACI 6 orang mengalami gangguan fungsi kognitif yaitu berupa 5 orang (7,8%) *probable* gangguan kognitif dan 1 orang (1,6%) *definite* gangguan kognitif, sedangkan pada tipe POCI tidak ditemukan gangguan fungsi kognitif.

Gangguan fungsi kognitif akibat stroke perdarahan (hemoragik) lebih buruk daripada penyumbatan (iskemik). Hal ini terjadi karena adanya perbedaan yang mendasar pada kerusakan di tingkat seluler. Pada perdarahan intraserebral, kerusakan sel neuron dan struktur otak disebabkan oleh ekstrasvasi darah ke massa otak, yang mengakibatkan nekrosis kimiawi oleh zat-zat proteolitik di dalam darah sehingga kerusakan menjadi lebih berat. Sebaliknya pada stroke iskemik, pola kematian sel terdiri dari nekrosis pada infark dan apoptosis pada penumbra yang mengakibatkan perjalanan kerusakan pada stroke iskemik juga lebih lambat<sup>2</sup>.

Gangguan fungsi kognitif pada stroke iskemik berdasarkan klasifikasi Bamford paling banyak ditemukan pada tipe PACI. Hal ini disebabkan penyumbatan pada tipe PACI terjadi pada cabang dari arteri serebri anterior dan media serta arteri lentikulostriata atau setengah dari bagian otak, sehingga terjadi gangguan fungsi kognitif yang lebih banyak. Pada tipe POCI tidak ditemukan gangguan fungsi kognitif dikarenakan lesi yang terkena pada tipe ini tidak berhubungan dengan area fungsi kognitif<sup>2</sup>.

Penelitian ini mempunyai beberapa keterbatasan yaitu sampel yang digunakan sedikit dan faktor-faktor yang mempengaruhi skor fungsi kognitif tidak semuanya dikendalikan seperti faktor sosiodemografi (pekerjaan dan status perkawinan), faktor lingkungan dan kebiasaan (stress fisik, kontak sosial, aktivitas, merokok dan minuman alkohol).

## **Penutup**

### **Simpulan**

1. Jenis stroke terbanyak adalah stroke iskemik (85,9%). Berdasarkan klasifikasi Bamford pada stroke iskemik didapatkan tipe terbanyak adalah LACI (48,1%).
2. Seluruh pasien stroke hemoragik mengalami gangguan fungsi kognitif (9,4% *probable* gangguan kognitif dan 4,7% *definite* gangguan kognitif)
3. Gangguan fungsi kognitif pada stroke iskemik berdasarkan klasifikasi Bamford terbanyak dialami oleh pasien stroke tipe PACI (20,3% *probable* gangguan kognitif dan 4,7% *definite* gangguan kognitif).

## Saran

1. Rumah sakit diharapkan dapat menyediakan klinik khusus untuk pemeriksaan dan penatalaksanaan gangguan fungsi kognitif, sehingga pasien stroke yang mengalami gangguan kognitif dapat terpantau dengan baik.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan metode penelitian *case control* atau *cohort study* dengan jumlah sampel lebih banyak dan analisis lebih dalam serta menyertakan faktor-faktor yang berhubungan dengan terjadinya gangguan fungsi kognitif.

## Daftar Pustaka

1. Black J, Hawks JH. *Medical surgical nursing clinical management for positive outcomes*. 8<sup>th</sup> edition. 2009. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
2. Soertidewi L. *Buku Acuan Modul Neurovascular*. 2009. Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI).
3. Center for Disease Control and Prevention. *Stroke Facts*. 2013. diakses pada 25 September 2014: <http://www.cdc.gov/stroke/facts.htm>
4. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Indonesia health profile*. 2013. Jakarta: Departemen Kesehatan.
5. Lumbantobing SM. *Neurologi Klinik Pemeriksaan Fisik dan Mental*. 2012. Jakarta: FKUI.
6. Cristy I. Asosiasi genotip apolipoprotein E dengan fungsi kognitif pada pasien pasca stroke iskemik. *Tesis*. 2011. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
7. Harsono. *Buku Ajar Neurologi Klinis*. 2011. Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.
8. Rahayu S, Utomo W, Utami S. Hubungan frekuensi stroke dengan fungsi kognitif di RSUD Arifin Achmad, *Jurnal PSIK Universitas Riau*. 2014, vol:1.
9. Asosiasi Alzheimer Indonesia. *Konsensus nasional pengenalan dan penatalaksanaan demensia alzheimer dan demensia lainnya*. 2003. Edisi 1.

10. Yudawijaya A. Hubungan antara homosistein plasma dengan perubahan skor fungsi kognitif pada pasien pasca stroke iskemik. *Tesis*. 2010. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
11. Nastiti D. Gambaran faktor risiko kejadian stroke pada pasien stroke rawat inap di Rumah Sakit Krakatau Medika tahun 2011. *Skripsi*. 2012. Jakarta: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia.
12. Junaidi I. *Stroke Waspada! Ancamannya*. 2011. Yogyakarta: Penerbit Andi.
13. Osmani A H, Durrani R K, Ara J. Comparison of Outcome in Different Types of Stroke Due to Cerebral Ischemia, *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2010. Vol. 20 (1) : 42-46.
14. Bamford J, Sandcock, Dennis M, Burn J. Classification and natural history of clinically identifiable subtype of cerebral infraction. *The Lancet*. 1991. Vol: 337: 1521-1526.
15. Hansen HBI. Cognitive impairment after stroke and TIA. *Thesis*. 2012. Faculty of Medicine University of Oslo.

## Penggunaan Antipsikotik Pada Skizofrenia

**Rio J Pamungkas**

*Bagian Psikiatri, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/Rumah Sakit Umum dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh*

### **Abstrak**

Skizofrenia merupakan gangguan jiwa berat yang banyak dijumpai. Perjalanan skizofrenia yang kronis dan cenderung kambuh memberi beban baik bagi pasien, keluarga dan masyarakat. Obat antipsikotik merupakan unsur utama pada pengobatan farmakoterapi gangguan skizofrenia. Perkembangan obat antipsikotik yang ada pada saat ini memberi banyak harapan untuk mencapai kesembuhan/ *recovery*. Perlu panduan pemberian antipsikotik yang tepat agar didapatkan hasil terapi yang maksimal.

**Keyword** : skizofrenia, antipsikotik, panduan antipsikotik

### **Pendahuluan**

Skizofrenia merupakan gangguan jiwa yang memiliki gejala psikosis seperti waham dan halusinasi.<sup>1</sup> Gangguan ini dimasukkan ke dalam gangguan jiwa berat dalam Riset Kesehatan Dasar Nasional 2013, dimana Aceh dan DI Yogyakarta memiliki prevalensi tertinggi di Indonesia yaitu 2.7 per mil. Angka ini di atas angka gangguan jiwa berat nasional yaitu 1.7 per mil. Gangguan ini menimbulkan beban baik bagi keluarga, masyarakat maupun negara.<sup>2</sup>

Pengobatan pasien skizofrenia saat ini sudah mengalami banyak kemajuan. Hal ini didukung dengan adanya perkembangan dalam terapi psikofarmaka dan psikososial. Target terapipun sudah berpindah, dari hanya mengendalikan gejala psikosis menjadi perbaikan fungsi dan sosial serta pekerjaan.<sup>3</sup> Pemberian terapi psikofarmaka pada skizofrenia biasa diberikan antipsikotik, baik golongan pertama maupun kedua.<sup>4,5</sup>

Pemberian antipsikotik pada pasien skizofrenia diberikan dalam jangka panjang, terutama pasien yang membutuhkannya untuk dapat berfungsi sehari-hari dengan baik.<sup>4</sup> Antipsikotik memegang peranan penting dalam mengendalikan gejala skizofrenia di fase akut, maupun untuk mencegah kekambuhan pada fase *maintenance*.<sup>6</sup>

Pada kepustakaan ini akan dibahas terutama mengenai pemberian antipsikotik pada skizofrenia.

## **ANTIPSIKOTIK PADA SKIZOFRENIA**

Antipsikotik dikelompokkan sebagai golongan pertama dan kedua berdasarkan mekanisme utamanya sebagai antagonis reseptor dopamin (D<sub>2</sub>). Efek antipsikotik juga memiliki efek pada reseptor lain, namun tidak mempengaruhi efek antipsikotik, yaitu reseptor histamine, reseptor kolinergik dan reseptor alfa 1. Akibat dari efeknya terhadap reseptor – reseptor tersebut antipsikotik juga memiliki efek samping, seperti sedasi, mulut kering, konstipasi dan lainnya.<sup>7</sup>

### **Antipsikotik Golongan Pertama**

Antipsikotik golongan pertama biasa dibagi berdasarkan struktur kimia menjadi golongan fenotiazin dan non fenotiazine (*thioxanthenes*, *butyrophenones*, *dibenzoxapines*, *dihydroindoles*, *diphenyl butyl piperidines*). Selain itu ada digolongkan menjadi berpotensi rendah (golongan fenotiazine) dan berpotensi tinggi (golongan nonfenotiazine),

karena hanya membutuhkan dosis kecil untuk memperoleh efek yang setara dengan golongan rendah (chlorpromazine 100mg). Penggolongan yang kedua lebih banyak digunakan terutama pada praktek sehari-hari untuk kepentingan klinis. Antipsikotik golongan pertama bekerja sebagai antagonis reseptor dopamine di otak, terutama pada sistem nigrostriatal, mesolimbokortikal dan tuberoinfundibuler.<sup>8,9</sup>

Tabel 1. Obat antipsikotik golongan pertama<sup>8</sup>

Trilafon					
Molindone	Dihydroindolone	10	++	+	+
Moban					
Loxapine	Dibenzoxazepine	10	++	+/**	**/**
Loxitane					
Prochlorperazine <sup>c</sup>	Phenothiazine: piperazine compound	15	++	+	+++
Compazine					
Acetophenazine	Phenothiazine: piperazine compound	20	++	+	**/**
Tindal					
Triflupromazine	Phenothiazine: aliphatic compound	25	+++	**/**	**
Vesprin					
Mesoridazine	Phenothiazine: piperidine compound	50	+++	**	+
Serentil					
Chlorpromazine	Phenothiazine: aliphatic compound	100	+++	+++	**
Thorazine					
Chlorprothixene	Thioxanthene	100	+++	+++	+/**
Taractan					
Thioridazine	Phenothiazine: piperidine compound	100	+++	+++	+
Mellaril					

+, minimally present; ++, moderately present; +++, present in most patients.  
<sup>a</sup>Anti- $\alpha$ -adrenergic and anticholinergic effects.  
<sup>b</sup>Excluding tardive dyskinesia, which appears to be produced to the same degree and frequency by all agents with equieffective antipsychotic dosages.  
<sup>c</sup>Pimozide is used principally in the treatment of Tourette's syndrome; prochlorperazine is used rarely, if ever, as an antipsychotic agent.  
 Adapted from American Medical Association: *AMA Drug Evaluations: Annual 1992*. Chicago: American Medical Association; 1992.

## Antipsikotik Golongan Kedua

Obat antipsikotik golongan kedua berkerja dengan berikatan pada reseptor serotonin 2A (5-HT 2A) dan dopamine (D2). Mekanisme kerja di jalur dopamine mesolimbic dan nigrostriatal yang cenderung lemah membuat efek samping pyramidal yang ditimbulkan lebih rendah dibanding antipsikotik golongan pertama.<sup>10</sup> Namun penelitian yang dilakukan menemukan bahwa tidak terdapat perbedaan efektifitas antara antipsikotik golongan pertama dan kedua, kecuali klozapine sehingga ia dijadikan pilihan pada kasus skizofrenia yang resisten.<sup>5</sup>

**Tabel 2.** Obat antipsikotik golongan kedua<sup>9</sup>

Obat antipsikotik	Rentang Dosis Anjuran (mg/hari)	Waktu paruh (jam)
Aripiprazol	10–30	75
Klozapin	150–600	12
Olanzapin	10–30	33
Quetiapin	300–800	6
Risperidon	2–8	24

Panduan pemberian antipsikotik pada skizofrenia<sup>9,11</sup>

Penggunaan antipsikotik pada skizofrenia mengikuti perjalanan dari gangguan skizofrenia, yang terdiri dari :

- Fase akut

Pada fase ini penggunaan obat antipsikotik perlu ditetapkan tujuannya, seperti untuk mengurangi gejala positif, negatif, ide atau perilaku bunuh diri, perilaku kekerasan atau agitasi. Sebelum pemberian antipsikotik sebaiknya dilakukan pemeriksaan laboratorium.

Obat yang biasa diberikan berupa injeksi, yang tersedia baik dari golongan antipsikotik pertama atau kedua. Obat injeksi antipsikotik pertama yang sering tersedia yaitu haloperidol dan chlorpromazine. Pemberian antipsikotik golongan pertama sering digunakan untuk mengatasi agitasi akut dengan kerja obat yang cepat. Namun penggunaan obat golongan pertama sering timbul efek samping, misalnya dystonia akut dan pemanjangan QTc. Pada obat injeksi antipsikotik golongan kedua efek samping akut yang mungkin timbul lebih ringan dibanding golongan pertama. Obat injeksi antipsikotik kedua yang tersedia adalah sediaan olanzapine dan aripiprazole. Pemberian injeksi yang dilakukan umumnya diberikan secara intra muscular.

Untuk penggunaan obat antipsikotik oral dapat diberikan baik golongan pertama maupun kedua. Pemberian dosis dimulai dengan dosis rendah yang kemudian ditingkatkan untuk mendapat dosis terapeutik yang sesuai. Pemantauan efek samping obat juga perlu diperhatikan, evaluasi sekitar 2-4 minggu, agar tidak menimbulkan efek tidak nyaman.

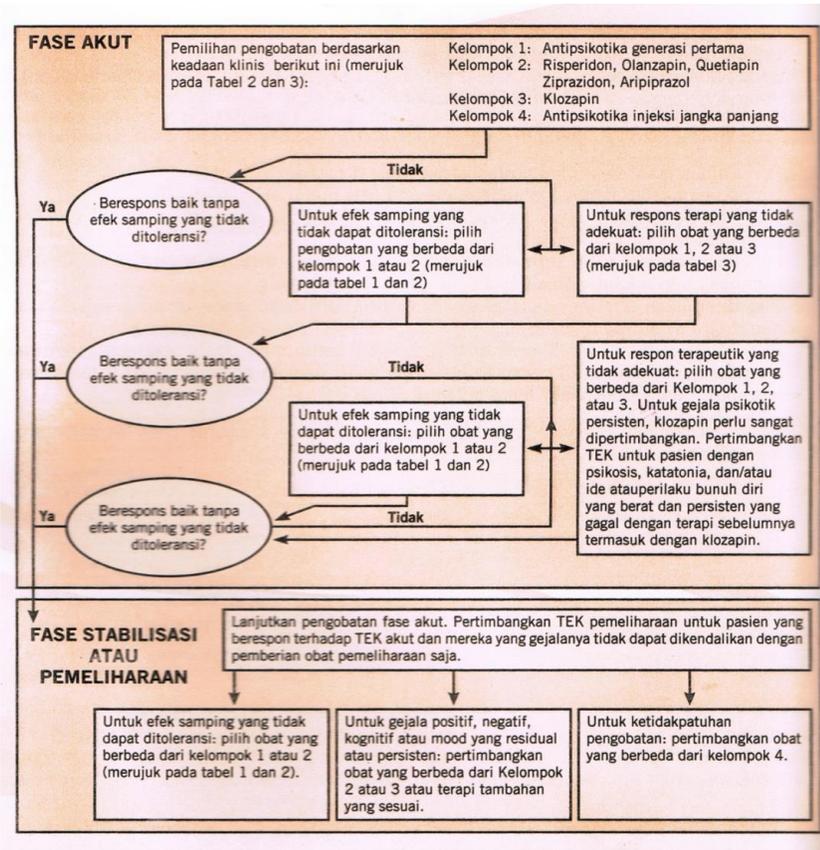
- Fase Stabilisasi

Pada fase ini bertujuan untuk mempertahankan remisi gejala, meminimalisasi resiko atau konsekuensi kekambuhan dan mengoptimalkan fungsi dan proses kesembuhan (*recovery*). Pemberian obat antipsikotik, baik golongan pertama atau kedua, diberikan dengan dosis efektif minimal. Hal ini ditujukan untuk tetap dapat mengendalikan gejala namun tidak menimbulkan efek samping sehingga kepatuhan pasien untuk minum obat dapat dipertahankan.

Untuk kasus yang pertama konsensus menyatakan obat antipsikotik pada fase stabilisasi sebaiknya diberikan selama 2 tahun. Sedangkan pada kasus yang berulang diberikan hingga 5 tahun.

Obat antipsikotik juga terdapat dalam sediaan injeksi jangka panjang (*long acting*). Pemberian obat dalam sediaan ini membantu untuk memastikan bahwa kepatuhan untuk berobat lebih dapat diawasi dibanding dengan sediaan oral. Saat ini tersedia dari golongan pertama (fluphenazin dan haloperidol) dan golongan kedua (risperidone dan paliperidone).

**Tabel 3.** Panduan penggunaan antipsikotik pada skizofrenia<sup>9</sup>



**Kesimpulan**

- Antipsikotik merupakan obat yang sangat berperan pada gangguan skizofrenia, yang perlu dikombinasikan dengan terapi non obat/ psikoterapi.
- Antipsikotik memiliki efektifitas yang sama antara golongan pertama dan kedua untuk gangguan skizofrenia
- Terdapat perbedaan profil efek samping antara obat antipsikotik yang perlu diperhatikan dalam pemberiannya.

- Antipsikotik perlu dievaluasi dalam pemberiannya yang disesuaikan dengan fase dan gejala gangguan skizofrenia.

## Daftar Pustaka

1. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
2. Departemen Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar. Jkt Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2013;
3. Nasrallah HA, Targum SD, Tandon R, McCombs JS, Ross R. Defining and measuring clinical effectiveness in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 2014;
4. Lang K, Meyers JL, Korn JR, Lee S, Sikirica M, Crivera C, et al. Medication adherence and hospitalization among patients with schizophrenia treated with antipsychotics. *Psychiatr Serv.* 2010;61(12):1239–47.
5. Bruijnzeel D, Suryadevara U, Tandon R. Antipsychotic treatment of schizophrenia: An update. *Asian J Psychiatry.* 2014;11:3–7.
6. Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Mimura M. Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res.* 2012;134(2):219–25.
7. Parker C. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Prog Neurol Psychiatry.* 2009;13(2):22–9.
8. Kammen DP, Hurford I, Marder SR. First Generation Antipsychotic. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. nine edition. Lippincott Williams and Wilkins; 2009.
9. Dharmono S. Konsensus Penatalaksanaan Gangguan Skizofrenia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Indonesia; 2011.
10. Bridler R, Umbricht D. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Swiss Med Wkly.* 2003;133(5/6):63–76.
11. Kane JM, Marder SR. Schizophrenia : Pharmacological Treatment. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. nine edition. Lippincott Williams and Wilkins; 2009. p. 1548–56.

## **Peningkatan Kemandirian Lansia Berdasarkan Perbedaan *Activities Daily Living*: Perawatan Lansia di Rumah dan di Panti Werda**

**<sup>1</sup>Yudhiakuari Sincihu\*, <sup>2</sup>Bernadette Dian Novita Dewi**

*<sup>1</sup>Departemen IKM Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya  
Mandala Surabaya,*

*<sup>2</sup>Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Katolik  
Widya Mandala Surabaya*

*\*corresponding author: email: yudhiakuari@ukwms.ac.id*

### **Abstract**

In Indonesia, the success of health development have an impact on the increasing number of elderly each year. This enhancement was not accompanied by the increasing quality of life of the elderly. Because of that many of them who are not independent become a burden to their family and society. Physical and psychological changes in the elderly affects their independence. It can be seen from the elderly ability to complete their daily activities such as feeding, bathing, grooming, dressing, defecation, urination, toileting, mobility, transfer or activity up and down stairs independently. The goal of This research is to explain the differences the independence of elderly who was received health care in the their own House and in The Werdha Parlors. Hopefully, this research ultimately generate recommendations to improve the quality of life based on an analysis of factors elderly such as health conditions, economic conditions and social interaction for their daily living activities (ADL). It carried the elderly who lived in their own House and in the Werdha

Parlors. An analytic research with a quantitative approach and design was using cross sectional study. The data was processed with the distribution table, cross table, comparison test and correlation test. So on it had been discussed in depth using the theory and expert discussion focused. The Results of this research shows there is no difference autonomy between the elderly who lived in their own House or the elderly who lived in the Werdha Parlors. The Only health condition factors such as age and physical changes which makes associated with the degree of independence. Further, it arranged for the increasing of independence of elderly who conceptualized by researchers as "5-Ber" education approach.

**Keyword: Independence, Aktivities Daily Living, Elderly, Homecare, Werdha Parlors**

## **Pendahuluan**

Di Indonesia jumlah penduduk lanjut usia (Lansia) semakin tahun semakin bertambah jumlahnya. Pada tahun 1980 penduduk lanjut usia berjumlah 5,2 persen dari seluruh jumlah penduduk. Tahun 1990 meningkat menjadi 8,9 persen, 7,2 persen di tahun 2000 dan diperkirakan menjadi 11,4 persen pada tahun 2020.

Peningkatan ini terjadi seiring dengan peningkatan usia harapan hidup (UHH) sebagai salah satu program kesehatan dan indikator pembangunan kesehatan. Namun peningkatan jumlah ini tidaklah disertai dengan peningkatan kualitas hidup dan kemandirian dari para lansia.

Peningkatan umur hidup Lansia berdampak pada aspek ekonomi, kognitif, dan spiritual Lansia yang harus menjadi perhatian oleh keluarga maupun masyarakat. Hal ini dikarenakan terjadinya perubahan fisik maupun psikis para lanjut usia sehingga mempengaruhi aktivitas keseharian para Lansia. Berdasarkan aspek sosial para Lansia cenderung tidak punya teman bicara, merasa tidak mampu, mengalami gangguan

emosi, *post power sindrom*, dan lain-lain. Menurut aspek ekonomi terkadang para Lansia sudah tidak produktif, tetapi justru menjadi beban biaya perawatan kesehatan bagi keluarga.

Hal seperti ini yang mendasari kenapa para keluarga memilih untuk merawat lansia di Rumah dan atau di titipkan perawatannya di berbagai Panti Werda. Alasan perawatan tersebut sering kali dikaitkan dengan faktor rendahnya kemandirian yang dilihat dari aktivitas keseharian Lansia. Bagi Lansia yang dirawat di Rumah biasanya adalah budaya Negara Wilayah Timur, tetapi perawatan di Panti Werda adalah budaya Negara Wilayah Barat. Perbedaan budaya menimbulkan sebuah isu keilmuan, apakah ada perbedaan jika Lansia mendapat perawatan di Rumah dan atau di Panti Werda, faktor mana yang menyebabkan perbedaan?. Berbagai jurnal telah ditelusuri, tetapi tidak ada yang menjelaskan secara jelas tentang penyebab perbedaan ADL pada Lansia yang dirawat di kedua tempat tersebut.

Potter & Perry (2009) menyatakan bahwa kemandirian para Lansia penting untuk ditingkatkan. Adapun parameter kemandirian adalah aktivitas sehari-hari (*Activities Daily Living*) guna mencapai semboyan “Lansia sehat dan berkualitas”. Konsep ini terintegrasi dalam tiga domain utama, yaitu domain biologis tubuh, domain psikologi dan domain sosial-ekonomi.

Dari seluruh uraian di atas, maka muncul pemikiran peneliti untuk mengetahui perbedaan kemandirian Lansia, dalam hal ini pada aktivitas sehari-hari berdasarkan ketiga domain utama. Baik kepada Lansia yang mendapat perawatan di Rumah bersama keluarga maupun pada para Lansia yang mendapat perawatan di Panti Werda.

## Instrumen Pengukuran Kemandirian Lansia

*Indeks Barthel* merupakan suatu alat ukur pengkajian yang berfungsi mengukur kemandirian fungsional dalam hal perawatan diri dan mobilitas dengan sistem penilaian yang didasarkan pada kemampuan seseorang untuk melakukan aktivitas kehidupan sehari-hari secara mandiri. Indeks ini menggunakan 10 indikator penilaian, yaitu:

Tabel 1: Instrument Pengkajian Kemandirian dengan Indeks Barthel.

NO	ITEM YANG DINILAI	SKOR	NILAI
1	Makan ( <i>Feeding</i> )	0 = Tidak mampu 5 = Butuh bantuan memotong, mengoles mentega dll 10 = Mandiri	
2	Mandi ( <i>Bathing</i> )	0 = Tergantung orang lain 5 = Mandiri	
3	Perawatan diri ( <i>Grooming</i> )	0 = Membutuhkan bantuan orang lain 5 = Mandiri dalam perawatan muka, rambut, gigi, dan bercukur	
4	Berpakaian ( <i>Dressing</i> )	0 = Tergantung orang lain 5 = Sebagian dibantu (misal mengancing baju) 10 = Mandiri	
5	Buang air kecil ( <i>Bowel</i> )	0 = Inkontinensia atau pakai kateter dan tidak terkontrol 5 = Kadang Inkontinensia (maks, 1x24 jam) 10 = Kontinensia (teratur untuk lebih dari 7 hari)	
6	Buang air besar ( <i>Bladder</i> )	0 = Inkontinensia (tidak teratur atau perlu enema) 5 = Kadang Inkontensia (sekali seminggu) 10 = Kontinensia (teratur)	
7	Penggunaan toilet	0 = Tergantung bantuan orang lain 5 = Membutuhkan bantuan, tapi dapat melakukan beberapa hal sendiri 10 = Mandiri	
8	<i>Transfer</i>	0 = Tidak mampu 5 = Butuh bantuan untuk bisa duduk (2 orang) 10 = Bantuan kecil (1 orang)	

		15 = Mandiri	
9	Mobilitas	0 = Immobile (tidak mampu) 5 = Menggunakan kursi roda 10 = Berjalan dengan bantuan satu orang 15 = Mandiri (meskipun menggunakan alat bantu seperti, tongkat)	
10	Naik turun tangga	0 = Tidak mampu 5 = Membutuhkan bantuan (alat bantu) 10 = Mandiri	

Sumber : Hadiwynoto, 2005.

Berdasarkan tabel di atas, interpretasi hasil menurut Barthel adalah jika total nilai indeks 100 maka disebut *Dependen Total* jika skor 0-20, *Dependen Berat* jika skor 21-40, *Dependen Sedang* jika skor 41-60, *Dependen Ringan* jika skor 61-90, dan *Mandiri* jika skor 91-100 (Sugiarto,2005).

## Metode Riset

Merupakan penelitian komparasi untuk mencari perbandingan dua sampel atau dua uji coba pada obyek penelitian, dilanjutkan dengan korelasi untuk menilai berbagai faktor kondisi yang berhubungan dengan kemandirian Lansia. Menggunakan pendekatan data kuantitatif dan merupakan penelitian observasional. Rancangan penelitiannya yaitu *cross sectional*. Lokasi penelitian adalah Panti Werda Bhakti Luhur, Wisma Tropodo, Surabaya dan wilayah lingkungan setempat dimana Panti Werda berada yaitu perumahan Wisma Tropodo, kecamatan Waru, Surabaya.

Populasi adalah para Lansia yang tinggal di Panti Werda Bhakti Luhur, Wisma Tropodo dan para Lansia yang tinggal di Rumah bersama keluarga di perumahan Wisma Tropodo, kecamatan Waru. Sampel diambil dengan tehnik *simple random sampling* dalam kurun waktu enam bulan penelitian (agustus 2014 – februari 2015). Sampel berjumlah 30

orang Lansia yang dirawat di Rumah dan 30 orang Lansia yang dirawat di Panti Werda.

Tahapan pertama yang dilakukan adalah mengidentifikasi faktor kondisi kesehatan (umur, jenis kelamin, perubahan fisik), faktor kondisi ekonomi (pekerjaan, penghasilan, sumber biaya hidup sehari-hari), dan faktor kondisi interaksi sosial para lanjut usia di dua tempat secara bersama-sama yakni, di Panti Werda Bhakti Luhur Surabaya dan di Rumah wilayah perumahan Wisma Tropodo dengan bantuan tokoh masyarakat. Tahapan kedua adalah melakukan identifikasi terhadap aktivitas keseharian para Lansia (ADL) yang meliputi *feeding, bathing, dressing, bowel, bladder, toileting, transfer, and mobility*.

Setelah kedua tahapan di atas, dilakukan analisis perbedaan ADL yang dirawat oleh keluarga sendiri di Rumah dengan di Panti Werda. Kemudian melakukan analisis hubungan faktor kondisi kesehatan, faktor ekonomi dan faktor interaksi sosial para Lansia dengan ADL di kedua kelompok tersebut.

Dari kedua hasil analisis di atas, dilakukan telaah teori dan diskusi pakar. Pembahasannya disesuaikan dengan kebenaran teori tentang aktivitas keseharian lansia. Kemudian disusun suatu pengembangan wawasan keilmuan geriatric berupa rekomendasi atau anjuran terkait usaha peningkatan kemandirian Lansia.

## **Hasil Dan Pembahasan**

### **Gambaran Umum Lokasi Penelitian**

Panti Werda Bhakti Luhur bertempat di Jalan Kapuas F1, Perumahan Tropodo, Sidoarjo. Panti Werda ini diperuntukan khusus bagi kaum perempuan. Dikelola oleh Yayasan Bhakti Luhur yang merupakan

yayasan sosial dengan fokus pelayanan kepada memberi perhatian secara khas untuk penyandang cacat yang secara sosial ekonomi tergolong miskin, terlantar dan dipinggirkan oleh masyarakat sekitar. Cakupan pelayanannya adalah para Lansia, yatim piatu dan anak terlantar yang karena salah satu atau beberapa sebab berdampak pada keterbatasan aktivitas dalam menjalani kegiatan kehidupan sehari-hari. Sumber dana Bhakti Luhur didapatkan dari berbagai donasi.

Panti Werda atau disebut juga Asrama para Lansia di Bakti Luhur dibagi menjadi empat Asrama, yaitu Asrama Kartini, Asrama Marta, Asrama Maria, dan Asrama Theresia. Setiap Asrama terdapat 2 tingkatan lantai bangunan dan memiliki satu orang Ibu asrama yang bertugas sebagai penanggung jawab asrama. Kebanyakan lantai atas digunakan untuk Lansia yang masih bisa berjalan, naik-turun tangga atau masih tergolong normal secara fisik, sedangkan lantai bawah digunakan untuk para Lansia yang tidak bisa berjalan dan mempunyai keterbatasan fisik.

Program kegiatan rutin sehari-hari dibuat kurang lebih sama seperti didalam situasi keluarga pada umumnya, mulai dari bangun pagi sampai dengan kembali istirahat. Kegiatan rutin berupa merawat diri, memasak, mencuci, bersih-bersih rumah, merawat taman, bersosialisasi, sharing pengalaman (bercerita), mandi, makan, senam, berolahraga, membuat pra-karya kerajinan, dan lain-lain.

Perumahan Wisma Tropodo sama seperti halnya perumahan sederhana lainnya di wilayah Waru, Sidoarjo. Tempat ini di ambil hanya sebagai pendekatan agar situasi lingkungan sekitar Lansia dapat menyerupai lingkungan sekitar Panti Werda Bhakti Luhur, karena Panti ini juga berlokasi di Perumahan Wisma tropodo. Setiap kegiatan

lingkungan di wilayah perumahan akan berdampak pada Lansia baik yang tinggal di Rumah maupun di Panti Werda Bhakti Luhur.

## **Gambaran Domain Biologis Tubuh, Psikologi Dan Sosial-Ekonomi Lansia**

Faktor kondisi kesehatan para Lansia yang mendapat perawatan kesehatan di Rumah maupun di panti werda, meliputi: karakteristik umur, jenis kelamin dan perubahan fisik.

Para Lansia yang paling banyak tinggal di Rumah adalah umur Lansia beresiko (> 70 tahun) yaitu sebesar 40,0% sedangkan yang tinggal di Panti Werda justru umur Lansia Menengah (60-70 tahun) yaitu sebesar 50,0%. Distribusi untuk umur Pra-Lansia didapatkan sama dikedua tempat, yaitu sebesar 26,7%.

Jenis kelamin laki-laki maupun perempuan dengan perawatan kesehatan di Rumah adalah sama banyak, yaitu sebesar 50,0%. Sedangkan jenis kelamin Lansia yang dirawat di Panti Werda didominasi oleh para Lansia perempuan, yaitu sebesar 100%.

Para Lansia yang mendapat perawatan kesehatan di Rumah lebih cenderung mengeluhkan perubahan fisik normal ataupun akibat penyakit seperti mudah lelah (40%), Mata kabur (36.7%), Nyeri sendi (33.3%), Hipertensi (33.3%), Pusing (26.7%) dan Kesemutan (26.7%), sedangkan para Lansia yang dirawat di Panti Werda lebih cenderung mengeluhkan perubahan kondisi fisik seperti Pusing (36.7%), Kesemutan (36.7%), Mata kabur (33.3%), Nyeri sendi (33.3%), Hipertensi (30.0%), Kelemahan anggota gerak (26,7%), Gigi rusak (26,7%) dan Sulit tidur (26,7%).

Faktor kondisi ekonomi para Lansia yang mendapat perawatan kesehatan di Rumah maupun di Panti Werda, meliputi: karakteristik pekerjaan, penghasilan, dan sumber biaya hidup sehari-hari.

Jumlah Lansia yang mempunyai status pekerjaan lebih banyak memilih perawatan kesehatan di Rumah, yaitu sebesar 80,0% dan hanya 20,0% yang tidak mempunyai pekerjaan. Sedangkan yang tinggal di Panti Werda adalah para Lansia yang sudah tidak bekerja (sebesar 100,0%). Jika di rinci lebih lanjut, maka jenis pekerjaan yang masih dilakukan oleh para Lansia yang tinggal di Rumah adalah Wiraswasta sebesar 54,2% dan Pensiunan sebesar 20,8%.

Lansia yang tinggal di Panti Werda seluruhnya (sebesar 100,0%) tidak mempunyai pendapatan bulanan secara mandiri. Sedangkan Lansia di Rumah mempunyai besaran pendapatan bulanan yang merata yaitu sebesar 23,3% responden memiliki pendapatan bulanan > 3 juta, sebesar 23,3% responden memiliki pendapatan bulanan 2-3 juta, sebesar 20,0% responden memiliki pendapatan bulanan 1-3 juta, dan sebesar 13,3% responden memiliki pendapatan bulanan < 1 juta.

Jika dirinci lebih lanjut, maka penilaian kecukupan penghasilan bulanan untuk memenuhi kebutuhan hidup Lansia sehari-hari adalah sebesar 56,7% Lansia menilai cukup untuk pemenuhan kebutuhan hidup sehari-hari. Disisi lain, para Lansia yang tinggal di panti werda, seluruhnya (sebesar 100,0%) merasa tidak mencukupi kebutuhan hidup sehari-hari

Lansia yang tinggal dan mendapat perawatan kesehatan di Rumah sebagian besar mendapatkan kecukupan biaya hidup dari sang anak yaitu sebesar 84,6%. Sedangkan Lansia yang tinggal dan mendapat perawatan kesehatan di Panti Werda sebagian besar mendapatkan kecukupan biaya

dari keluarga lain yaitu sebesar 70,0% dan organisasi sosial swasta sebesar 23,3%.

Faktor kondisi interaksi sosial para Lansia yang mendapat perawatan kesehatan di Rumah maupun di Panti Werda dapat dilihat dari interaksi komunikasi, meliputi: Interaksi komunikasi dalam keluarga, Interaksi komunikasi dengan orang lain, Interaksi komunikasi dalam keanggotaan organisasi, dan Interaksi komunikasi dengan Tuhan dalam rutinitas keagamaan.

Lansia yang tinggal dan mendapat perawatan kesehatan di Rumah mempunyai interaksi atau komunikasi sosial yang baik yaitu Interaksi sosial dengan keluarga yang baik (*mean* 2.87), Interaksi sosial dengan dengan orang lain yang baik (*mean* 2.87), Interaksi sosial dengan dengan masyarakat dalam organisasi yang baik (*mean* 2,77) dan mempunyai hubungan relasi dengan Tuhan yang baik (*mean* 3.03). Sedangkan para Lansia yang tinggal dan mendapat perawatan kesehatan di Panti Werda mempunyai hubungan komunikasi yang buruk dengan keluarga (*mean* 1,99), tetapi untuk Interaksi sosial dengan orang lain (*mean* 3,21), Interaksi sosial dengan masyarakat dalam organisasi (*mean* 3,27) dan Interaksi sosial dengan Tuhan dalam bentuk doa (*mean* 3,37) lebih baik dari pada perawatan kesehatan Lansia yang tinggal di Rumah.

### **Gambaran ADL Lansia**

Karakteristik *Activities Daily Living* (ADL) para Lansia dengan perawatan kesehatan di Rumah maupun di Panti Werda berdasarkan *Indeks Barthel* menunjukkan hasil bahwa para Lansia yang mendapat perawatan kesehatan di Rumah sebanyak 16,7% yang tergolong ketergantungan ringan dan 3,3% tergolong ketergantungan total.

Sedangkan para Lansia yang dirawat di Panti Werda lebih banyak mengalami ketergantungan ringan yaitu sebesar 30,0%, ketergantungan sedang 3,3% dan ketergantungan berat 3,3%. Sedangkan Lansia yang mandiri tetap mempunyai proporsi paling besar dari kedua lokasi perawatan kesehatan Lansia, yaitu 80,0% Lansia Mandiri tinggal di Rumah dan sebesar 63,4% tinggal di Panti Werda.

### **Analisis Perbedaan Aktivitas Sehari-Hari (ADL) Lansia yang mendapat Perawatan di Rumah dan di Panti Werda**

Uji beda menggunakan Mann-Whitney U Test disebut juga Wilcoxon Rank Sum Test karena ADL berskala data semikuantitatif (ordinal), mempunyai dua sampel bebas (independent) dan sampel berdistribusi tidak normal berdasarkan uji normalitas yang dilakukan sebelumnya. Uji ini adalah uji non parametrik.

Uji komparasi ADL Lansia yang mendapat perawatan kesehatan di Rumah dan di Panti Werda didapatkan hasil nilai U sebesar 375 dan nilai W sebesar 840. Apabila dikonversikan ke nilai Z maka besarnya -1,400. Nilai Sig (2-tailed) atau **P Value sebesar 0,162 > 0,05** sehingga dapat dikatakan bahwa tidak ada perbedaan antara kemandirian Lansia yang tinggal dan mendapat perawatan kesehatan di Rumah maupun Lansia yang tinggal dan mendapat perawatan kesehatan di Panti Werda berdasarkan kemampuan Lansia untuk melakukan aktivitas sehari-hari (ADL).

## **Analisis Hubungan Faktor Kondisi Kesehatan, Faktor Kondisi Ekonomi dan Faktor Kondisi Interaksi Sosial Para Lansia dengan Aktivitas Sehari-hari (ADL) pada Lansia yang Mendapat Perawatan di Rumah dan di Panti Werda**

Uji hubungan antara tingkatan umur, jenis kelamin, status pekerjaan dan jenis pekerjaan Lansia dengan ADL menggunakan uji *Spearman Coralation*. Didapatkan hasil berupa scor **P Value 0,017 < 0.05** pada uji antara umur dan ADL, sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara tingkatan umur Lansia dengan kemandirian Lansia dalam menjalani aktivitas hidup sehari-hari (ADL). Sedangkan variabel lainnya P Value > 0,05.

## **Pembahasan**

### **Karakteristik Lansia Berdasarkan Faktor Kondisi Kesehatan**

Distribusi Lansia yang berumur menengah (60-70 tahun) lebih banyak tinggal di Panti Werda menunjukkan bahwa pada saat itulah Lansia banyak mengalami konflik akibat keterbatasan fisik, ketidakpastian ekonomi, permasalahan sosial, kehilangan pasangan hidup, dan mulai harus banyak menyesuaikan diri terhadap lingkungan hidupnya (Hurlock, 1979), sehingga lebih memilih tinggal Panti Werda sebagai tempat paling sesuai untuk dirinya.

Sedangkan ketika Lansia berusia >70 tahun, konflik yang terjadi dalam diri Lansia sudah memudar dimana Lansia mulai berpasrah dengan keadaan, obsesi terhadap keberhasilannya selama hidup mereka sudah mereda, ditambah pula dengan keinginan dari sang anak atau keluarga dekat untuk membalas budi baik Lansia selama hidup sehingga pilihan yang terbaik adalah tinggal di Rumah bersama anggota keluarga selama sisa hidupnya.

Data distribusi jenis kelamin lansia dengan perawatan kesehatan di Rumah dan Panti Werda di Kota Surabaya adalah sama banyak, tetapi tidak dapat mencerminkan penurunan fungsional sistem tubuh antara laki-laki dan perempuan adalah sama (Mubarak, 2009).

Menurut perubahan fisik yang terjadi pada lansia di Rumah maupun di Panti Werda mencerminkan ada kesamaan keluhan yaitu gangguan sistem musculoskeletal, gangguan sistem saraf dan gangguan sistem indra yang secara keseluruhan menurut Hurlock disebabkan karena berkurangnya aktifitas pergerakan fisik (lebih banyak duduk atau berbaring) dari Lansia yang berdampak penurunan aliran darah keberbagai organ tubuh. Menurut Teori stress oleh Maryam,dkk bahwa hal ini terjadi akibat hilangnya kemampuan sel yang biasa digunakan tubuh, regenerasi jaringan yang tidak dapat mempertahankan kestabilan lingkungan internal, kelebihan beban kerja, dan stres yang menyebabkan sel tubuh menjadi lelah.

### **Karakteristik Lansia Berdasarkan Faktor Kondisi Ekonomi**

Jumlah Lansia yang mempunyai status pekerjaan lebih banyak memilih perawatan kesehatan di Rumah, yaitu sebesar 80,0%. Hal ini dikarenakan para Lansia yang masih produktif dapat membiayai dirinya sendiri atau bahkan masih menjadi tulang punggung keluarga, tetapi jika Lansia menjadi beban hidup keluarga maka pilihan anggota keluarga adalah menitipkan Lansia ke Panti Werda dengan tujuan fokus dalam pekerjaannya guna membiayai kehidupan keluarga lainnya dan Lansia tersebut selama tinggal di Panti Werda (Chen and Gavin, 1989).

Jenis pekerjaan yang masih mungkin dilakukan para Lansia yang tinggal di Rumah adalah jenis pekerjaan sederhana yang tidak

membutuhkan beban fisik maupun psikis yang berat yakni Wiraswasta (54,2%) dan Pensiunan sebesar (20,8%). Tentu saja kondisi ini sesuai dengan budaya dan pola pikir masyarakat bangsa Indonesia yang lebih memilih menikmati hidup dimasa tua (Depsos RI). Oleh sebab itu Panti Werda disediakan sebagai wadah menikmati sisa hidup Lansia dan sebesar 100% Lansia tidak bekerja serta tidak mempunyai penghasilan bulanan. Berbeda dengan falsafah bangsa asing yang tetap mengupayakan hidup produktif sampai meninggal.

Penghasilan bulanan yang didapatkan dinilai oleh para Lansia dinilai cukup untuk pemenuhan kebutuhan hidup sehari-hari (56,7%), sisanya sebesar 43,3% Lansia yang merasa tidak cukup memenuhi kebutuhan hidupnya. Pemenuhan kecukupan biaya hidup didapatkan dari sang anak yaitu sebesar 84,6% sebagai bentuk kewajiban balas budi. Disisi lain, Lansia yang tinggal di panti werda, seluruhnya (sebesar 100,0%) merasa tidak mencukupi kebutuhan hidup, sehingga membutuhkan bantuan.

### **Karakteristik Lansia Berdasarkan Faktor Kondisi Interaksi Sosial**

Adanya penurunan dan intelektualitas yang meliputi persepsi, kemampuan kognitif, memori, dan belajar pada usia lanjut menyebabkan mereka sulit untuk dipahami dan berinteraksi (Maryam, dkk 2008). Hal ini berbeda dengan hasil penelitian yang menyatakan bahwa para Lansia di Rumah mempunyai interaksi komunikasi yang baik yaitu Interaksi komunikasi dengan keluarga yang baik, dengan orang lain yang baik, dengan masyarakat dalam organisasi dan mempunyai hubungan relasi dengan Tuhan yang baik. Tetapi berlaku untuk kondisi Lansia yang tinggal di Panti Werda yakni pada hubungan komunikasi dengan

keluarga dalam kategori “buruk”, sedangkan interaksi komunikasi dengan orang lain, masyarakat dalam organisasi dan Tuhan justru menjadi lebih baik dari pada perawatan kesehatan Lansia yang tinggal di Rumah. Berdasarkan data tersebut maka *social exchange theory* dan *disengagement theory* tidaklah berlaku dalam situasi Lansia di Indonesia.

Buruknya hubungan sosial Lansia yang tinggal di Panti Werda dengan anggota keluarga dapat disebabkan konflik sosial yang terjadi dengan anggota keluarga, kekecewaan terhadap harapan Lansia, kesepian tinggal di Rumah, kesibukan anggota keluarga dalam pekerjaan, pasangan hidup yang telah meninggal, tidak adanya patner komunikasi, dan lain sebagainya.

### **Aktivitas Sehari-hari Lansia di Rumah dan Panti Werda**

Sebesar 80,0% Lansia Mandiri memilih tinggal di Rumah, hal ini dikarenakan Lansia mandiri masih mempunyai aktivitas rutin seperti pekerjaan, merawat cucu, merawat rumah, dan aktivitas ringan lainnya. Rumah dianggap tempat yang nyaman bagi Lansia untuk hidup bersama keluarganya (Watson, 2003), pendapat ini pula yang mendasari jika Lansia mengalami ketergantungan total maka pilihan untuk tinggal dan mendapat perawatan di Rumah selama sisa hidupnya merupakan pilihan terbaik bagi Lansia dan anak-anaknya, terutama sebagai cerminan bakti anak terhadap orang tua selagi masih hidup (sesuai dengan philosophy bangsa timur). Tindakan ini tentu saja membutuhkan bantuan tenaga terlatih seperti suster Lansia.

Konsep keluarga merupakan *support system* utama bagi para Lansia dalam mempertahankan kesehatannya terlihat jelas dalam paparan hasil penelitian ini. Peranan keluarga dalam perawatan Lansia antara lain:

menjaga atau merawat Lansia, mempertahankan dan meningkatkan status mental, mengantisipasi perubahan sosial ekonomi serta memberikan motivasi dan memfasilitasi kebutuhan spiritual bagi Lansia (Boedhi-Darmojo, 2010).

Sedangkan para Lansia yang dirawat di Panti Werda lebih banyak mengalami ketergantungan ringan. Adanya Lansia Mandiri yang tinggal di Panti Werda bukan seluruhnya merupakan pilihannya sendiri tetapi juga karena desakan keadaan seperti situasi rumah yang tidak nyaman, tidak ada keterjaminan ekonomi, kekecewaan terhadap anak dan menantu, bahkan juga kekecewaan terhadap dirinya dan menganggap Panti Werda adalah hukuman terhadap dirinya supaya tidak merepotkan anggota keluarga lainnya (Watson, 2003). Hasil penelitian ini bertentangan dengan tujuan pelayanan Panti Sosial Tresna Werda oleh Depsos, yakni Lansia dapat menikmati hari tuanya dengan diliputi ketentraman lahir batin (Boedhi-Darmojo, 2010).

Disamping itu, ketika Lansia memasuki Panti Werda mereka dituntut untuk dapat melakukan aktivitas keseharian seperti makan, mandi, perawatan diri, berpakaian, buang air besar, buang air kecil, penggunaan toilet, berpindah tempat, bergerak maupun aktivitas naik-turun tangga secara mandiri. Hal inilah yang membuat kemandirian Lansia yang tinggal di Panti Werda menjadi lebih baik ketimbang tinggal di rumah yang selalu dilayani asisten ataupun anak dan menantu sebagai tindakan balas budi semenjak kecil.

### **Hasil Analisis Beda ADL Lansia di Rumah dan di Panti Werda**

Tidak adanya perbedaan antara kemandirian Lansia yang tinggal dan mendapat perawatan kesehatan di Rumah maupun di Panti Werda

berdasarkan kemampuan Lansia untuk melakukan aktivitas sehari-hari dikarenakan Lansia yang tinggal di Rumah cenderung mempunyai banyak waktu luang dan dihabiskannya dengan aktivitas bersih-bersih ataupun menjaga cucu, merawat tanaman, memasak, berwirausaha, dll. Sedangkan Lansia yang tinggal di Panti Werda tetap dituntut melakukan aktivitas keseharian secara mandiri yang sengaja dibuat menyerupai kondisi di Rumah berupa mandi, berpakaian rapi, mencuci piring, mencuci baju, pergi ke toilet, berpindah tempat, dapat mengontrol BAK dan BAB, serta dapat makan sendiri.

Bahkan beberapa program kegiatan rutin di Panti Werda lebih menunjang para Lansia untuk hidup mandiri seperti senam bersama, saling berdiskusi / sharing, membuat barang-barang pra-karya, gotong royong membersihkan lingkungan, hiburan bersama, dll. Makanannya pun telah diatur sedemikian rupa sehingga dapat memenuhi kebutuhan nutrisi dengan baik. Pengukuran tanda vital seperti pengukuran tekanan darah, pengecekan gula darah, dan lainnya, menjadi salah satu rutinitas di Rumah jompo (Watson, 2003).

### **Hasil Analisis Faktor Penyebab Penurunan Kemandirian Lansia**

Pembahasan dari analisis adanya hubungan antara umur Lansia dengan aktivitas keseharian Lansia dapat dijelaskan sesuai dengan penjelasan Maryam, dkk dan Depkes RI, (2008) bahwa para Lansia yang telah memasuki usia 70 tahun, ialah Lansia resiko tinggi dan mempunyai kecenderungan mengalami penurunan dalam berbagai hal termasuk tingkat kemandirian dalam melakukan aktivitas sehari-hari. Sehingga semakin bertambahnya umur Lansia maka tingkat kemandiriannya akan

semakin terganggu dan semakin menyebabkan Lansia menjadi ketergantungan.

## **Kesimpulan**

Berdasarkan hasil analisa penelitian dan pembahasan yang telah diuraikan, dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Gambaran karakteristik para Lansia yang mendapat perawatan di Rumah maupun di Panti Werda dapat disimpulkan:
  - a. Karakteristik Lansia yang paling banyak tinggal di Rumah adalah umur Lansia beresiko ( $> 70$  tahun), sedangkan Lansia yang tinggal di Panti Werda justru umur Lansia Menengah (60-70 tahun). Responden Lansia berdasarkan jenis kelamin yang tinggal di Rumah adalah sama banyak, sedangkan di Panti Werda seluruhnya adalah perempuan.
  - b. Perubahan fisik normal maupun akibat penyakit yang paling sering dikeluhkan para Lansia yang tinggal di Rumah maupun Panti Werda berupa gangguan sistem otot dan sendi, gangguan sistem indra dan gangguan sistem saraf.
  - c. Lansia yang tinggal di Panti Werda seluruhnya tidak mempunyai pekerjaan sebagai mata pencarian sehingga tidak mempunyai penghasilan. Kebutuhan hidup sehari-hari didapatkan dari keluarga lain seperti anak, menantu, cucu, saudara, maupun keluarga jauh. Berbeda dengan Lansia yang tinggal di Rumah karena masih mempunyai pekerjaan sebagai sumber penghasilan walaupun sebagian besar berpendapat penghasilan tidak mencukupi kebutuhan hidup sehari-hari. Tetapi kebutuhan hidupnya tetap didukung oleh anak kandung maupun keluarga

dekat lainnya. Jenis pekerjaan yang dominan dilakukan Lansia di Rumah adalah wiraswasta.

- d. Kondisi hubungan sosial (interaksi atau komunikasi sosial) para Lansia yang tinggal di Panti Werda adalah “Sangat Buruk” terhadap keluarga, tetapi “Sangat Baik” untuk hubungan dengan orang lain (tetangga, teman sebaya, para medis), hubungan dengan organisasi (yayasan, sukarelawan, dll) dan hubungan “Sangat Baik” terhadap Tuhan. Sedangkan Lansia di Rumah hanya dalam kategori “Baik” terhadap seluruh hubungan.
2. Karakteristik *Activities Daily Living* (ADL) para Lansia berdasarkan *Indeks Barthel* didapatkan sebaran tingkat “Mandiri” yang lebih banyak pada Lansia dengan perawatan di Rumah dibandingkan di Panti Werda, tetapi tingkat “Ketergantungan Total” juga lebih cenderung dirawat di Rumah. Sedangkan yang dirawat di Panti adalah cenderung para Lansia yang “Mandiri dan Ketergantungan Ringan”.
3. Berdasarkan hasil uji beda *Activities Daily Living* (ADL) Lansia di Rumah dan Panti Werda didapatkan hasil bahwa “tidak ada” perbedaan kemandirian antara para lansia.
4. Faktor yang berkaitan dengan kemampuan para Lansia untuk melakukan aktivitas keseharian (ADL) adalah faktor usia dan perubahan fisik yang terjadi baik akibat proses penuaan alamiah maupun akibat penyakit.

## 7.1 Saran

Peningkatan kemandirian Lansia dalam aktivitas kesehariannya adalah dengan memberikan komunikasi informasi dan edukasi (KIE) yang

dikonsep menjadi “**5-Ber**”. *5-Ber* merupakan konsep yang dibuat oleh peneliti berdasarkan nilai-nilai lokal bangsa Indonesia yang tercermin dalam kehidupan sehari-hari. *5-Ber* adalah sebagai berikut:

### **1. Berbahagialah**

Menganjurkan para Lansia untuk mensyukuri apa yang telah ada, bahwa menjadi tua adalah keharusan dan bukan bertentangan dengan idealisme modernisasi serta mau menerima adanya perubahan fisik, perubahan kognitif, perubahan efektif, perubahan dalam keluarga, perubahan pada teman hidup, perubahan pada pekerjaan, dan perubahan-perubahan lainnya. Makna utama dalam “berbahagialah” adalah berpikiran terbuka dan memilih untuk bahagia dalam menjalani sisa hidupnya dan menikmati segala sesuatu pemberian Tuhan pada alam semesta.

### **2. Beraktivitaslah**

Menganjurkan para Lansia untuk tetap melakukan aktivitas keseharian secara mandiri seperti makan, mandi, perawatan diri, berpakaian, buang air besar, buang air kecil, penggunaan toilet, berpindah tempat, bergerak maupun aktivitas naik-turun tangga. Makna utama dalam “beraktivitaslah” adalah menggerakkan seluruh bagian fisik tubuh, bisa juga dengan berolahraga rutin yang sesuai kemampuan tubuh sehingga vaskularisasi pada setiap organ tubuh dapat terjadi dengan baik.

### **3. Berjaga-jagalah**

Menganjurkan para Lansia untuk tetap menjaga kesehatan dengan cara pola makan teratur, menjaga jenis makanan tertentu sesuai kebutuhannya, tetap mengkonsumsi obat secara rutin sesuai

kebutuhannya, menjaga perilaku bersih dan sehat, menjaga sanitasi lingkungan yang sehat, tetap memelihara hygiene pribadi.

#### **4. Bersosialisasilah**

Menganjurkan para Lansia untuk tetap menjalin hubungan sosial yang baik seperti berkomunikasi dengan anak secara rutin, dengan menantu, dengan cucu, dengan orang lain dalam lingkungan tempat tinggalnya, dengan organisasi setempat, dengan teman sebaya, dengan tenaga medis, dan lain-lain. Makna utama dalam “bersosialisasilah” adalah komunikasi menyampaikan perasaan, pengalaman, cerita, keinginan atau segala sesuatu yang muncul akibat stimulus indra pendengaran, penciuman, penglihatan, dan perasa kepada orang lain secara langsung maupun tidak langsung. Sebaliknya juga ikut menerima penyampaian perasaan, pengalaman, cerita, keinginan oleh orang lainnya.

#### **5. Berdoalah**

Menganjurkan para Lansia untuk berserah kepada Tuhan sebagai sumber pemberi kehidupan, kesehatan dan segala sesuatunya yang terjalin dalam kegiatan rutin berdoa maupun berkarya bagi Tuhan dalam berbagai kegiatan pelayanan kemanusiaan.

### **Daftar Pustaka**

- Chen, A.J. and Gavin W Jones (1989). *Aging in ASEAN. Its Socio-Economic Consequences*, Singapore : Institute of Southeast Asian Studies.
- Darmojo Boedhi, 2010. *Teori Proses Menua* in: H.Hadi Murtono and Kris Pranarka (eds) : *Buku Ajar Boedhi-Darmojo GERIATRI Edisi-4*. Jakarta : Balai Penebit FKUI.
- Friedman, M. Marilyn.1998. *Keperawatan Keluarga : Teori dan Praktik*. Jakarta : EGC.

- Hardywinoto, Setiabudi. 2005. Panduan Gerontologi. Jakarta : Gramedia.
- Maryam, R. Siti, dkk, (2008) Mengenal Usia Lanjut dan Perawatannya, Jakarta : Salemba Medika.
- Mubarak, Wahit Iqbal, dkk, 2009. Ilmu keperawatan komunitas konsep dan aplikasi buku 2. Jakarta. Salemba Medika.
- Ryadi, Slamet. dkk. 2014. Kesehatan Keluarga. Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya
- Sugiarto, Andi. 2005. Penilaian Keseimbangan Dengan Aktivitas Kehidupan Sehari-Hari Pada Lansia Dip Anti Werda Pelkris Elim Semarang Dengan Menggunakan Berg Balance Scale Dan Indeks Barthel. Semarang : UNDIP.
- Suhartini, Ratna. 2004. Tesis : Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kemandirian Orang Lanjut Usia (Online) at : <http://www.damandiri.or.id/file/ratnasuhartiniunair.pdf>. diakses tanggal 5 Desember 2013.
- Supriyanto S, 2007. Metodologi Riset Bisnis dan Kesehatan. Surabaya : Airlangga University Press.
- Stanley, M., and Beare, P. G. 2006. Buku Ajar Keperawatan Gerontik. Jakarta: EGC.
- Potter, P. A., & Perry, A. G. (2006). *Buku ajar fundamental keperawatan: konsep, proses, dan praktik*. Alih bahasa, Renata Komalasari. Ed-4. Jakarta. EGC.
- Wahyudi, Nugroho. 2008. Keperawatan Gerontik dan Geriatric. Edisi 3. Jakarta : EGC.
- Watson, Roger. 2003. Perawatan pada Lansia. Jakarta: EGC
- Website Departemen Kesehatan Republik Indonesia : <http://www.depkes.go.id/>. Lansia Indonesia Sehat dan Mandiri. 2008.
- Website Departemen Sosial Republik Indonesia : <http://phalamartha.depsos.go.id/>. Upaya Panti Sosial Bina Laras “Phala Mharta”. Sukabumi. 2008.

## Diagnosis dan Penanganan Rinosinusitis

**Teuku Husni T.R.**

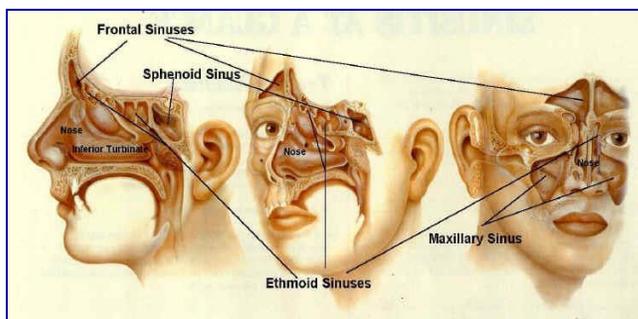
*Divisi Rinologi, Bagian Telinga Hidung Tenggorokan-Kepala Leher,  
Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSU Dr. Zainoel Abidin,  
Banda Aceh*

### **Pendahuluan**

Rinosinusitis (RS) adalah suatu kondisi peradangan yang melibatkan hidung dan sinus paranasal. Secara klinik RS adalah keadaan yang terjadi sebagai manifestasi adanya peradangan yang mengenai mukosa rongga hidung dan sinus paranasal dengan terjadinya pembentukan cairan atau adanya kerusakan pada tulang di bawahnya.

Penyakit ini dapat mengenai semua kelompok umur baik anak maupun dewasa. RS adalah salah satu keluhan yang paling sering dialami oleh penderita yang datang berobat ke dokter umum maupun spesialis THT. Penyakit ini cukup sering ditemukan sekitar 20% dari penderita yang datang berobat ke praktek dokter. Di Amerika Serikat hampir 15% penduduk pernah menderita paling sedikit sekali episode RS dalam hidupnya. Di Indonesia dimana penyakit infeksi saluran nafas akut masih merupakan penyakit utama kiranya kasus RS juga banyak dijumpai meskipun belum terdiagnosis, sehingga angka kejadiannya belum jelas dan belum banyak dilaporkan.

Diagnosis RS ditegakkan berdasarkan riwayat penyakit dan gambaran klinis yang dirasakan oleh penderita serta hasil pemeriksaan THT. Oleh karena peradangan pada RS dapat ditimbulkan atau dipengaruhi berbagai faktor, anamnesis dan pemeriksaan THT perlu dilakukan dengan cermat dan teliti. Berbagai faktor dapat mempengaruhi terjadinya RS diantaranya adalah : alergi, kelainan anatomi rongga hidung, polip, gangguan mukosiliar dan lain-lain. RS seperti alergi, infeksi dan kelainan anatomi di dalam hidung memerlukan terapi yang berlainan.



**Gambar 1. Memperlihatkan anatomi beberapa sinus paranasal**

### **Klasifikasi**

Klasifikasi RS menurut *the American Academy of Otolaryngic Allergy (AAOA)* dan *American Rhinologic Society (ARS)* :

#### **1. Rinosinusitis akut (RSA)**

Bila gejala RS berlangsung sampai 4 minggu. Gejala timbul mendadak, biasanya akibat infeksi virus dan sembuh sebelum 4 minggu. Setelah itu seluruh gejala akan menghilang. Gejala RSA viral yang memburuk setelah 5 hari atau gejala yang menetap setelah 10 hari menunjukkan adanya infeksi kuman (RSA bakterial).

#### **2. Rinosinusitis akut berulang (*Recurrent acute rhinosinusitis*).**

Gejala dan tanda sesuai dengan RSA, tetapi memburuk setelah 5 hari atau menetap selama lebih dari 10 hari. Kriteria gejala untuk RSA berulang identik dengan kriteria untuk RSA. Episode serangan berlangsung selama 7-10 hari. Selanjutnya episode berulang terjadi sampai 4 atau lebih dalam 1 tahun. Diantara masing-masing episode terdapat periode bebas gejala tanpa terapi antibiotik.

### **3. Rinosinusitis sub akut (RSSA).**

RS dengan gejala yang berlangsung antara 4 sampai 12 minggu. Kondisi ini merupakan kelanjutan perkembangan RSA yang tidak menyembuh dalam 4 minggu. Gejala lebih ringan dari RSA. Penderita RSSA mungkin sebelumnya sudah mendapat terapi RSA tetapi mengalami kegagalan atau terapinya tidak adekuat.

### **4. Rinosinusitis kronis (RSK).**

Bila gejala RS berlangsung lebih dari 12 minggu.

### **5. Rinosinusitis kronis dengan eksaserbasi akut.**

RSK pada umumnya mempunyai gejala yang menetap. Pada suatu saat dapat terjadi gejala yang tiba-tiba memburuk karena infeksi yang berulang. Gejala akan kembali seperti semula setelah pengobatan dengan antibiotik akan tetapi tidak menyembuh.

## **Etiologi**

Penyebab utama dan terpenting dari RS adalah obstruksi ostium sinus. Berbagai faktor baik lokal maupun sistemik dapat menyebabkan inflamasi atau kondisi yang mengarah pada obstruksi ostium sinus. Berbagai faktor tersebut meliputi infeksi saluran nafas atas, alergi, paparan bahan iritan, kelainan anatomi, defisiensi imun dan lain-lain. Infeksi bakteri atau virus, alergi dan berbagai bahan iritan dapat menyebabkan

inflamasi mukosa hidung. Infeksi akut saluran nafas atas yang disebabkan oleh virus merupakan faktor penyebab terbanyak dari RS viral. Udem mukosa hidung dan sinus maksila yang berakibat penyempitan ostium sinus maksila ditemukan pada 80% pasien *common cold*. Adanya cairan dapat diikuti pertumbuhan bakteri sekunder sehingga timbul gejala peradangan akut (RS akut bakterial).

Berbagai variasi atau kelainan anatomi seperti sel agger nasi yang menonjol ke arah insersi antero-superior dari konka media, bula etmoidalis yang kontak di bagian medial, deformitas prosesus uncinatus, deformitas konka bulosa (pneumatisasi konka media) dan septum deviasi dapat menyebabkan penyempitan ostiomeatal secara mekanik.

### **Patofisiologi**

Kegagalan transpor mukus dan menurunnya ventilasi sinus merupakan faktor utama berkembangnya sinusitis. Patofisiologi RS digambarkan sebagai lingkaran tertutup, dimulai dengan inflamasi mukosa hidung khususnya kompleks ostiomeatal (KOM). Secara skematik patofisiologi RS sebagai berikut:

Inflamasi mukosa hidung → pembengkakan (udem) dan eksudasi → obstruksi (blokade) ostium sinus → gangguan ventilasi dan drainase, resorpsi oksigen dalam rongga sinus → hipoksia (oksigen menurun, pH menurun, tekanan negatif) → permeabilitas kapiler meningkat → transudasi, peningkatan eksudasi serous, penurunan fungsi silia → retensi sekresi di sinus atau pertumbuhan kuman.

Sebagian besar kasus RS disebabkan karena inflamasi akibat dari infeksi virus dan rinitis alergi. Infeksi virus yang menyerang hidung

dan sinus paranasal menyebabkan udem mukosa dengan tingkat keparahan yang berbeda. Virus penyebab tersering adalah coronavirus, rhinovirus, virus influenza A dan *respiratory syncytial virus* (RSV). Infeksi virus influenza A dan RSV biasanya menimbulkan udem berat. Udem mukosa akan menyebabkan obstruksi ostium sinus sehingga sekresi sinus normal akan terjebak (sinus stasis). Pada keadaan ini ventilasi dan drainase sinus masih mungkin dapat kembali normal, baik secara spontan atau efek dari obat-obatan yang diberikan sehingga terjadi kesembuhan. Apabila obstruksi ostium sinus tidak segera diatasi (obstruksi total) maka dapat terjadi pertumbuhan bakteri sekunder pada mukosa dan cairan sinus paranasal. Bakteri yang paling sering ditemukan pada RSA dewasa adalah *Streptococcus pneumoniae* dan *Haemophilus influenzae* sedangkan pada anak *Moraxella catarrhalis*. Bakteri ini kebanyakan ditemukan di saluran nafas atas, umumnya tidak menjadi patogen kecuali bila lingkungan di sekitarnya menjadi kondusif untuk pertumbuhannya. Pada saat respons inflamasi terus berlanjut dan respons bakteri mengambil alih maka lingkungan sinus berubah menjadi lebih anaerobik. Flora bakteri menjadi semakin banyak (polimikrobial) dengan masuknya kuman anaerob, *Streptococcus pyogenes* dan *Staphylococcus aureus*. Perubahan lingkungan bakteri ini dapat menyebabkan peningkatan organisme yang resisten dan menurunkan efektifitas antibiotik akibat ketidakmampuan antibiotik mencapai sinus.

Pada pasien rinitis alergi, alergen menyebabkan respons inflamasi dengan memicu rangkaian peristiwa yang berefek pelepasan mediator kimia dan mengaktifkan sel inflamasi. Limfosit T-helper2 (Th-2) menjadi aktif dan melepaskan sejumlah sitokin yang berefek aktivasi sel mastosit, sel B dan eosinofil. Berbagai sel ini kemudian melanjutkan

respons inflamasi dengan melepaskan lebih banyak mediator kimia yang menyebabkan udem mukosa dan obstruksi ostium sinus. Rangkaian reaksi alergi ini akhirnya membentuk lingkungan yang kondusif untuk pertumbuhan bakteri sekunder seperti halnya pada infeksi virus.

Klirens dan ventilasi sinus yang normal memerlukan mukosa yang sehat. Inflamasi yang berlangsung lama (kronis) sering berakibat penebalan mukosa disertai kerusakan silia sehingga ostium sinus semakin buntu. Mukosa yang tidak dapat kembali normal setelah inflamasi akut dapat menyebabkan gejala persisten dan mengarah pada rinosinusitis kronis. Bakteri yang sering dijumpai pada RSK adalah *Staphylococcus coagulase negative*, *Staphylococcus aureus*, *anaerob (Bacteroides spp, Fusobacteria)* dan bakteri yang sering dijumpai pada RSA bakterial.

### **Diagnosis Klinis Rinosinusitis**

Menurut *Task Force* yang dibentuk oleh *the American Academy of Otolaryngologic Allergy (AAOA)* dan *American Rhinologic Society (ARS)*, gejala klinis RS pada dewasa dapat digolongkan menjadi :  
Gejala mayor yaitu gejala yang banyak dijumpai serta mempunyai faktor prediksi yang tinggi.

Termasuk dalam **gejala mayor** adalah :

- Sakit pada daerah muka (pipi,dahi ,hidung)
- Buntu hidung
- Ingus purulens/pos-nasal/berwarna
- Gangguan penciuman
- Sekret purulen di rongga hidung
- Demam (untuk RS akut saja)

Sedangkan **gejala minor** :

- Batuk
- Demam (untuk RS non akut)
- Tenggorok berlendir
- Nyeri kepala
- Nyeri geraham
- Halitosis

Persangkaan adanya RS didasarkan atas adanya 2 gejala mayor atau lebih atau 1 gejala mayor disertai 2 gejala minor.

Berdasarkan kualitas gejalanya RSA dapat dikelompokkan dalam kategori ringan (*non severe*) dan berat (*severe*) :

RSA ringan (*non-severe acute sinusitis*):

- Rinore
- Buntu hidung
- Batuk
- Sakit kepala/wajah ringan
- Demam tidak ada/ringan

RSA berat (*severe acute sinusitis*):

- Rinore purulen (kental,berwarna)
- Buntu hidung
- Sakit kepala/wajah berat
- Udem periorbital
- Demam tinggi

Untuk menegakkan diagnosis rinosinusitis dapat dilakukan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang lainnya.

### **Anamnesis**

Anamnesis yang cermat dan diperlukan teliti sangat diperlukan terutama dalam menilai gejala-gejala yang disebutkan di atas. Hal ini penting terutama pada RSK karena diperlukan pengetahuan kemungkinan faktor penyebab yang lain selain inflamasi itu sendiri. Adanya penyebab infeksi baik kuman maupun virus, riwayat alergi atau kelainan anatomis di dalam rongga hidung dapat dipertimbangkan dari riwayat penyakit yang lengkap.

Untuk RSA gejala yang ada mungkin cukup jelas karena berlangsung akut (mendadak) dan seringkali didahului oleh infeksi akut saluran nafas atas. Pada anak infeksi saluran nafas atas merupakan predisposisi pada 80% RSA anak.

Penderita dengan latar belakang alergi mempunyai riwayat yang khas terutama karakteristik gejala pilek sebelumnya, riwayat alergi dalam keluarga serta adanya faktor lingkungan yang mempengaruhi.

### **Pemeriksaan Fisik.**

Pada RSA dapat terlihat adanya hiperemi dan daerah sembab sekitar hidung dan orbita. Pada anak gejala ini lebih terlihat jelas terutama pada RSA berat atau dengan komplikasi. Gejala nyeri tekan di daerah sinus terutama sinus frontal dan maksila kadang dapat ditemukan, akan tetapi nyeri tekan di sinus tidak selalu identik dengan sinusitis.

Pemeriksaan yang penting adalah rinoskopi. Pada pemeriksaan rinoskopi anterior dapat dijumpai adanya kelainan-kelainan di rongga hidung yang berkaitan dengan RS seperti hiperemi, sekret, udem, krusta, septum deviasi, polip atau tumor. Sedangkan rinoskopi posterior adalah pemeriksaan untuk melihat rongga hidung bagian belakang dan nasofaring. Melalui pemeriksaan ini dapat diketahui kelainan yang terdapat di belakang rongga hidung dan nasofaring seperti *post nasal drib* dan lain-lain.

### **Pemeriksaan Penunjang:**

#### **1. Transiluminasi.**

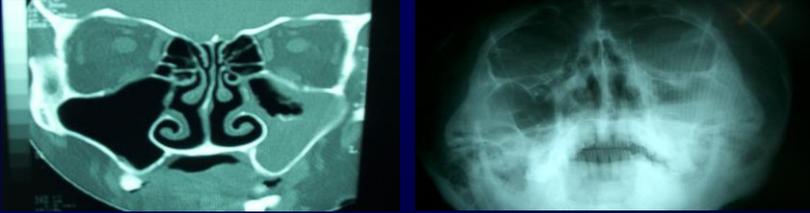
Merupakan pemeriksaan yang sederhana terutama untuk menilai adanya kelainan pada sinus maksila. Pemeriksaan ini dapat memperkuat diagnosis RS apabila terdapat perbedaan hasil transiluminasi antara sinus maksila kiri dan kanan.

#### **2. Pemeriksaan Radiologis.**

Pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah foto sinus paranasal (Water's, Caldwell dan lateral), CT scan dan MRI. Foto sinus paranasal cukup informatif pada RSA akan tetapi CT scan merupakan pemeriksaan radiologis yang mempunyai nilai objektif yang tinggi.

Indikasi pemeriksaan CT scan adalah untuk evaluasi penyakit lebih lanjut apabila pengobatan medikamentosa tidak memberi respon seperti yang diharapkan. Kelainan pada sinus maupun kompleks ostiomeatal dapat terlihat dengan jelas melalui pemeriksaan ini.

## Sinusitis Maksilaris Kiri



**Gambar 2.** Gambaran Foto Waters dan CT Scan potongan koronal yang memperlihatkan sinusitis maksilaris.

### 3. Endoskopi Nasal.

Pemeriksaan endoskopi nasal merupakan pemeriksaan tambahan yang sangat berguna dalam memberikan informasi tentang penyebab RSK. Dengan endoskopi nasal dapat diketahui lebih jelas kelainan di dalam rongga hidung, termasuk memeriksa ostium sinus dan kelainan pada kompleks ostiomeatal.



**Gambar 3.** Algoritma penanganan sinusitis kronis

## **Penatalaksanaan Rinosinusitis**

Penatalaksanaan rinosinusitis tergantung dari jenis,derajat serta lama penyakit masing-masing penderita. Pada RSA terapi medikamentosa merupakan terapi utama, sedang pada RSK terapi bedah mungkin menjadi pilihan yang lebih baik dari pada medikamentosa. Terapi medikamentosa merupakan terapi yang penting karena lebih sederhana, mudah dilaksanakan serta relatif lebih murah dari terapi pembedahan.

### **1. Terapi Medikamentosa.**

Terapi medikamentosa memegang peranan penting dalam penanganan RS. Tujuan terapi medikamentosa yang utama adalah untuk mengembalikan fungsi drainase sinus. Pada dasarnya yang ingin dicapai oleh terapi medikamentosa adalah kembalinya kondisi normal di dalam rongga hidung. Hal ini dapat dilakukan dengan melakukan pelembaban (*moisturizing, humidification*) untuk mengurangi/menghilangkan udem mukosa serta mengembalikan fungsi transpor mukosiliar. Beberapa upaya diantaranya adalah : *saline nasal spray, humidification* dan pemberian mukolitik. Irigasi dengan larutan garam faal dapat membersihkan rongga hidung dari krusta dan sekret yang kental, sedangkan *humidification* dapat mencegah kekeringan dan pembentukan krusta.

### **Dekongestan.**

Obat dekongestan yang digunakan dalam pengobatan RS pada umumnya adalah perangsang reseptor  $\alpha$ -adrenergik, yang dapat menyebabkan vasokonstriksi pembuluh kapiler mukosa rongga hidung sehingga mengurangi udem dan menghilangkan sumbatan hidung serta mengembalikan patensi ostia sinus. Dekongestan dapat diberikan dalam

bentuk topikal maupun sistemik (oral). Dekongestan topikal dapat diberikan dalam bentuk tetes maupun semprot hidung. Penggunaan dibatasi tidak lebih dari 5 hari karena pemakaian jangka panjang dapat menyebabkan timbulnya rinitis medikamentosa. Pemberian dekongestan sistemik harus hati-hati dan sebaiknya tidak digunakan pada Penderita dengan kelainan kardiovaskular,hipertiroid atau hipertropi prostat.

### **Kortikosteroid.**

Kortikosteroid topikal (semprot hidung) dilaporkan bermanfaat pada pengobatan RSA maupun RSK baik dengan atau tanpa latar belakang alergi. Kortikosteroid topikal dapat mengurangi inflamasi dan mengurangi sensitifitas reseptor kolinergik mukosa rongga hidung sehingga mengurangi sekresi. Beberapa kortikosteroid yang tersedia dalam bentuk semprot hidung diantaranya adalah : beklometason,flutikason,mometason. Kortikosteroid sistemik banyak bermanfaat pada RSK dengan pembentukan polip atau pada *allergic fungal rhinosinusitis*. Pada RSA mungkin bermanfaat untuk menghilangkan udem dan mencegah inflamasi pada mukosa hidung dan sinus. Pengobatan jangka pendek cukup efektif dan aman,namun untuk jangka panjang penghentian pengobatan harus dilakukan secara bertahap (*tapering off*).

### **Antihistamin.**

Pemberian antihistamin pada rinosinusitis akut masih kontroversial. Antihistamin memang merupakan obat yang sangat efektif untuk mencegah serangan alergi sehingga penggunaannya pada RS hanya bermanfaat pada RSK dengan latar belakang alergi. Antihistamin klasik mempunyai efek anti kolinergik yang mengurangi sekresi kelenjar.

Dampak efek ini menyebabkan mengentalnya mukus sehingga mengganggu drainase. Untuk menghindari efek kolinergik dapat digunakan antihistamin generasi II (loratadin, setirizin, terfenadin) atau turunannya seperti desloratadin, levosetirizin maupun feksofenadin.

### **Antibiotik.**

Antibiotik merupakan terapi penting pada RSAB disamping terapi medikamentosa lainnya. Untuk memilih antibiotik yang tepat perlu pengetahuan tentang kuman penyebab serta kepekaannya terhadap antibiotik yang tersedia.

Berdasarkan kuman penyebab maka pilihan pertama antibiotik pada RSA adalah amoksisilin (*first line drugs*), karena obat ini efektif terhadap *Streptococcus pneumoniae* dan *Haemophilus influenzae* yang merupakan dua kuman terbanyak ditemukan sebagai penyebab RSAB. Di Amerika kuman gram negatif penghasil enzim beta-laktamase sudah banyak ditemukan sehingga antibiotik pilihan beralih pada kombinasi amoksisilin dan klavulanat. Antibiotik harus diberikan 10-14 hari agar dapat dicapai hasil pengobatan yang maksimal.

Meningkatnya kuman yang resisten terhadap berbagai antibiotik menjadi perhatian serius para ahli sehingga berbagai uji coba antibiotik baru dilakukan untuk mencari alternatif pilihan antibiotik. Pilihan antibiotik lainnya bisa digunakan seperti golongan kuinolon, sefiksime, sefidinir, sefprozil dan sefuroksime dengan efektifitas klinik yang tidak jauh berbeda satu dengan yang lainnya. Pilihan lain adalah golongan makrolid baru yang mempunyai potensi antibakterial yang tinggi seperti klaritromisin, roksitromisin serta azitromisin terutama untuk penderita yang sensitif terhadap golongan betalaktam.

Pilihan antibiotik lini pertama ditentukan bila RSA baru pertama kali diderita dan tidak ada riwayat pemberian antibiotik sebelumnya. Apabila penderita mengalami RSA berulang atau ada riwayat pemberian antibiotik sebelumnya maka pilihan lini kedua perlu dipertimbangkan.

Terapi medikamentosa bukanlah terapi utama pada RSK. Eliminasi penyebab RSK seperti kelainan pada daerah KOM harus diupayakan agar tercapai hasil terapi yang memuaskan. Antibiotik bila digunakan harus diberikan dalam jangka lebih lama yaitu 4-6 minggu, dan sebaiknya dilakukan tes kepekaan kuman terlebih dahulu. Disamping itu perlu evaluasi terhadap faktor penyebab lainnya seperti alergi dan penyakit sistemik lainnya.

**Tabel 1:** Antibiotik untuk Rinosinusitis

<b>Antibiotik</b>	<b>Anak (mg/kg BB)</b>	<b>Dewasa</b>
<b>Lini pertama</b>		
Amoksisilin	20-45 bid	500 mg tid
Kotrimoksazol	8-12 bid	160 mg/800 mg bid
<b>Lini kedua</b>		
<i>Beta-laktam</i>		
Sefrozil (Cefzil)	7,5-15 bid	250-500 mg bid
Sefuroksimasetil (Ceftin)	10-15 bid	250-500 mg
Sefpodoksim proksetil	5 bid	200-400 mg bid
Amoksisilin-klavulanat	40/10 bid	500 mg tid

875 mg tid

*Makrolid*

Klaritromisin 7,5 mg bid 500 mg bid

Azitromisin 10 mg hari I od 250 mg od  
kemudian 5 od

Klindamisin 5-6 tid/qid 150-300 mg tid/qid

*Fluorokuinolon*

Siprofloksasin - 500-750 mg bid

Levofloksasin - 500 mg od

Gatifloksasin - 400 mg od

Moksifloksasin - 400 mg od

**2. Terapi Bedah.**

Pada umumnya RSA tidak memerlukan tindakan bedah, kecuali beberapa kasus yang mengalami komplikasi atau tidak memberikan respon dengan terapi medis yang tepat. Tindakan bedah bisa berupa irigasi sinus (*antral lavage*), *nasal antrostomy*, operasi *Caldwell-Luc* dan *Functional Endoscopic Sinus Surgery* (FESS).

**Irigasi Sinus (*Antral lavage*).**

Kegagalan sinus maksilaris untuk membersihkan sekret atau produk infeksi dengan terapi medis yang adekuat mengakibatkan rusaknya *mucociliary blanket* atau obstruksi pada ostium sinus. Hal ini mengakibatkan retensi mukopus dan produk infeksi lain di dalam antrum.

Pada kondisi ini irigasi sinus maksilaris akan membuang produk-produk infeksi seperti jaringan nekrotik, kuman-kuman penyakit dan debris yang terjadi. Juga dapat dilakukan pemeriksaan kultur dan sitologi. Tindakan irigasi ini akan membantu ventilasi dan oksigenasi sinus. Tindakan irigasi sinus dapat dilakukan melalui meatus inferior dengan menggunakan trokar bengkok atau lurus.

### ***Nasal Antrostomy.***

Indikasi tindakan ini adalah infeksi kronis, infeksi yang rekuren dan adanya oklusi ostium sinus. Adanya lubang yang cukup lapang pada *antrostomy* memungkinkan drainase secara gravitasi, sehingga akan mengurangi infeksi, adanya akses untuk *antral lavage*, serta dapat melakukan visualisasi ke dalam sinus yang memungkinkan mengeluarkan jaringan nekrotik atau benda asing. Tindakan ini biasanya dilakukan melalui meatus inferior, prosedur ini juga dikenal dengan *naso antral window* dan dapat dilakukan secara lokal maupun general anestesi.

### ***Operasi Caldwell-Luc.***

Prinsip dari operasi ini yaitu membuka dinding depan sinus maksila pada daerah fosa kanina (*transbuccal antrostomy*), dan membuat *nasoantral window* melalui meatus inferior. Dengan cara ini memungkinkan visualisasi yang lebih baik ke dalam sinus maksila, sehingga penilaian penyakit di antrum dapat lebih baik.

### ***Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS).***

Konsep endoskopi untuk diagnosis dan terapi operatif dari sinusitis rekuren didasarkan atas penemuan Messerklinger, bahwa hampir semua infeksi pada sinus maksila dan frontal adalah rinogen dan merupakan infeksi sekunder dari fokus yang terdapat pada selulae etmoidalis anterior, khusus di daerah infundibulum etmoidalis dan resesus

frontalis yang dikenal sebagai ostiomeatal unit, yang kemudian menyebar ke dalam sinus-sinus besar tersebut.

Indikasi tindakan FESS ini meliputi :

- Sinusitis akut rekuren atau kronis pada semua sinus paranasalis
- Poliposis nasi
- Mukokel pada sinus paranasalis
- Mikosis pada semua sinus paranasalis
- Benda asing
- Osteoma yang kecil
- Fistula liquorserebrospinalis dan meningoensefalokel

### **Kesimpulan**

Rinosinusitis adalah suatu kondisi peradangan yang melibatkan hidung dan sinus paranasal. Penyebab utama dan terpenting dari RS adalah obstruksi ostium sinus. Berbagai faktor baik lokal maupun sistemik dapat menyebabkan inflamasi atau kondisi yang mengarah pada obstruksi ostium sinus. Berbagai faktor tersebut meliputi infeksi saluran nafas atas, alergi, paparan bahan iritan, kelainan anatomi, defisiensi imun dan lain-lain.

Diagnosis rinosinusitis pada umumnya dapat ditegakkan secara klinis, pemeriksaan penunjang seperti radiologis dan nasal endoskopi hanya dilakukan untuk konfirmasi atau evaluasi pengobatan terutama pada RS yang kronis.

Penanganan rinosinusitis tergantung dari jenis, derajat serta lamanya penyakit pada masing-masing penderita. Terapi medikamentosa merupakan terapi yang penting karena lebih sederhana, mudah dilaksanakan serta relatif lebih murah dibandingkan dengan terapi

pembedahan. Terapi bedah pada rinosinusitis bisa berupa irigasi sinus dengan berbagai teknik, *nasal antrostomy*, operasi Caldwell-Luc dan FESS.

## Daftar Pustaka

1. Benninger MS, et al. Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngology Head and Neck Surg* 2003; 129: S1-S32.
2. Osguthorpe JD, Hadley JA. Rhinosinusitis: Current concepts in evaluation and management. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 119: S24-S29,2006.
3. Higler PA. Penyakit Sinus paranasal, dalam: Buku ajar penyakit THT, EGC, Jakarta, 2003:210-225.
4. Clement PAR, Bluestone CD, Gordts F, et al. Management of rhinosinusitis in children. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2001;124:31-4.
5. Pinheiro AD, Facer GW, Kern EB. Sinusitis: Current concepts and management. In: Bailey BJ ed. *Head and neck surgery otolaryngology*. 2th Ed. Lippincott-Raven. Philadelphia, 1998;442-52.
6. Greevers G, Diseases of the nose and paranasal sinuses. In: Probst R ed. *Basic otorhinolaryngology - a step by step learning guide*. Thieme. New York, 2006;54-6
7. Gustafson RO, Bansberg SF. Sinus surgery. In: Bailey BJ ed. *Head and neck surgery otolaryngology*. 2th Ed. Lippincott Raven. Philadelphia, 1998; 458 - 67.
8. Kennedy DW, Lanza DC. Functional endoscopic sinus surgery: Concepts, surgical indications. In: Kennedy DW, Bolger WE ed. *Diseases of sinuses: Diagnosis and management*. BC Decker Inc, London, 2001;197-210.

## Efek Kardiotoksik Antihistamin Terfenadin pada Pengobatan Rhinitis Alergika

Hijra Novia Suardi

*Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala,  
Banda Aceh.*

*\*Corresponding Author: hijra\_novia@yahoo.com*

### Abstrak

Terfenadin merupakan antagonis reseptor histamin H<sub>1</sub> (AH<sub>1</sub>) generasi terbaru yang banyak digunakan dalam pengobatan rhinitis alergi karena memiliki sifat farmakokinetik yang lebih menguntungkan, yaitu tidak memiliki efek sedatif karena distribusinya yang sedikit pada susunan saraf pusat. Tetapi, metabolisme terfenadin oleh sitokrom P-450 isoenzim CYP3A4 dengan mudah dihambat oleh berbagai penghambat enzim mikrosomal hati, seperti antibiotik eritromisin dan antifungal ketokonazol, yang menyebabkan tingginya konsentrasi terfenadin pada plasma sehingga menimbulkan pemanjangan interval QT yang mengakibatkan aritmia jantung yang disebut *Torsades de Pointes*. Terfenadin sangat potensial menimbulkan efek kardiotoksik ketika diberikan dalam dosis yang lebih tinggi dari pada yang direkomendasikan maupun dalam kombinasi dengan penghambat enzim mikrosomal, karena itu pemberian terfenadin harus memperhatikan berbagai macam faktor.

**Kata kunci:** anti histamin, terfenadin, torsades de pointes

### Pendahuluan

Antagonis reseptor histamin H<sub>1</sub> (AH<sub>1</sub>) sangat banyak digunakan dalam pengobatan alergi akut dengan gejala rhinitis, urtikaria dan konjungtivitis. Efek antihistamin H<sub>1</sub> berkaitan dengan kemampuannya untuk menekan gejala yang timbul akibat pelepasan histamin setelah

terjadinya reaksi antigen-antibodi.<sup>(1)</sup> Antihistamin H1 terbukti mempunyai peran lebih baik sejak diperkenalkannya AH1 generasi terbaru, seperti loratadin, setirizin, dan terfenadin yang memiliki sifat farmakokinetik yang lebih menguntungkan. Sifat farmakokinetika yang lebih baik pada generasi baru ini adalah tidak adanya efek sedatif terutama disebabkan distribusinya yang kecil pada sistem saraf pusat. Obat ini sulit menembus sawar darah otak sehingga efek samping sedasi yang timbul sangat jauh berkurang dibandingkan efek sedasi pada antihistamin generasi pertama (klorfenamin, prometazin, dll). Selain itu, obat ini juga tidak memiliki efek antimuskarinik.<sup>(1,2)</sup>

Popularitas antihistamin non sedatif tersebut berubah setelah diketahui bahwa beberapa AH1 generasi baru tersebut, yaitu terfenadin dan astemizol memiliki efek terhadap jantung. Dilaporkan bahwa metabolisme terfenadin dengan mudah dihambat oleh beragam penghambat enzim mikrosomal hati, baik obat atau makanan/ minuman, yang menyebabkan tingginya konsentrasi terfenadin pada plasma sehingga dapat menimbulkan aritmia yang mematikan, yang sering disebut *Torsades de Pointes*.<sup>(2)</sup>

Kombinasi antihistamin H1 dengan obat yang dapat mengurangi gejala kongesti hidung (dekongestan oral), seperti pseudoefedrin, dapat meningkatkan efektivitas dalam memperbaiki gejala rhinitis alergika. Tetapi risiko timbulnya efek samping terutama pada penderita dengan penyakit jantung juga semakin meningkat.<sup>(3)</sup> Saat ini, kombinasi kedua obat tersebut di Indonesia masih beredar dalam bentuk *fixed doses regiment*, misalnya kombinasi terfenadin dengan pseudoefedrin, yang hingga sekarang masih digunakan secara luas di masyarakat.

Pada awal tahun 1990-an, FDA telah memberi peringatan pada

dokter-dokter di Amerika Serikat tentang efek samping potensial bila terfenadin dikombinasikan dengan antibiotik eritromisin atau antifungal seperti kotokonazol. Tetapi, kematian akibat aritmia jantung pada pasien yang mengkonsumsi terfenadin masih terus dilaporkan.<sup>(4)</sup> Karena potensi terjadinya interaksi obat sangat tinggi pada terfenadin, maka pada tahun 1998 FDA menyerukan penghentian distribusi dan penarikan obat-obat yang mengandung terfenadin dari pasar Amerika Serikat.<sup>(5,6)</sup> Penarikan obat ini diikuti oleh beberapa negara lain, seperti Inggris dan Kanada. Di Indonesia sendiri sampai saat ini terfenadin masih diijinkan beredar, sehingga para klinisi yang masih menggunakan obat dengan kandungan terfenadin harus benar-benar mengetahui faktor-faktor yang meningkatkan risiko timbulnya efek samping yang berbahaya dan merugikan pasien.

### **Sifat Farmakokinetik Terfenadin**

Struktur kimia terfenadin berupa gugus *arylalkylamine* yang bersifat hidrofilik, tidak dapat melintasi sawar darah otak, sehingga tidak memiliki efek sentral (sedatif). Derivat butilamin heterosiklis ini adalah suatu prodrug, dengan khasiat antihistamin yang menyerupai klorfeniramin. Obat ini memiliki onset kerja sesudah 1 jam dan bertahan selama 12-24 jam.<sup>(1)</sup>

Terfenadin diabsorpsi dengan baik, tetapi meskipun begitu, senyawa ini juga mengalami *extensive first-pass metabolism*. Metabolisme obat ini terjadi dihati oleh sistem enzim sitokrom P-450, terutama isoenzim CYP3A4, menjadi metabolit aktifnya, antara lain terfenadin-carboxylate dengan waktu paruh 17 jam. Metabolisme obat ini terjadi melalui dua jalur, yaitu jalur *N-dealkylation* dan *hydroxylation*

gugus *t-butyl*. Jalur dealkilasi akan membentuk *azacyclonol*, sedangkan jalur hidroksilasi akan membentuk *hydroxyterfenadine*, yang selanjutnya mengalami oksidasi dengan asam karboksilat sehingga membentuk metabolit aktif *carboxy-terfenadine* (fexofenadin), merupakan antihistamin yang aktif secara biologi. Ekskresi berlangsung lewat tinja (60%) dan urin (40%).<sup>(7)</sup>

### **Mekanisme Kardiotoxik Terfenadin**

Perhatian pada saat ini sedang difokuskan pada obat-obat yang menyebabkan pemanjangan interval QT pada elektrokardiogram, terutama terhadap kelompok obat antagonis reseptor H1. Pemanjangan interval QT yang signifikan mungkin berhubungan dengan gangguan denyut jantung dan menyebabkan terjadinya aritmia jantung yang sangat fatal yang disebut *Torsade de Pointes* (TdP).<sup>(8,9)</sup>

Kanal ion adalah molekul yang paling sering menjadi target bagi obat-obat yang menyebabkan pemanjangan interval QT, dengan memanfaatkan keterlibatan kanal ion pada aktivitas listrik jantung. Telah dibuktikan bahwa hERG (*human ether a-go-go-related gene*), yaitu suatu protein kanal ion merupakan target primer dari obat yang dapat menginduksi terjadinya TdP. hERG adalah suatu gen pada kanal kalium protein yang mengatur repolarisasi kalium, karena itu kanal kalium tersebut sering disebut kanal hERG. Tampaknya semua obat non-kardiak yang berpotensi menimbulkan TdP berinteraksi dengan hERG (gambar 4).<sup>(8,9)</sup>

Contoh klasik obat tersebut adalah terfenadin. Hanya beberapa tahun setelah penggunaannya secara luas ditemukan bahwa ternyata terfenadin berhubungan dengan pemanjangan interval QT yang

menyebabkan TdP dan *sudden cardiac death*. Efek samping ini muncul diperkirakan karena interaksi terfenadine dengan kanal hERG yang menyebabkan penghambatan pompa kalium.<sup>(9,10)</sup> Interval QT menggambarkan waktu yang dibutuhkan selama siklus denyut jantung, yang terdiri dari depolarisasi dan repolarisasi. Pemanjangan interval QT pada orang normal yang mendapat terfenadin pada dosis terapeutik hanya sedikit, sekitar 6 msec. Tetapi pemanjangan interval QT akan sangat meningkat pada pemberian terfenadin dosis tinggi atau pada pasien yang mengalami gagal jantung.<sup>(9)</sup>

Pada beberapa studi ditemukan bahwa eritromisin dan ketokonazol yang diberikan bersamaan dengan terfenadin dapat menghambat metabolisme terfenadin dan menyebabkan terjadinya peningkatan konsentrasi plasma terfenadin, sehingga pada titik tertentu akan menimbulkan pemanjangan interval QT. Meningkatnya plasma level *parent drug* terfenadin akan menyebabkan terjadinya gangguan konduksi jantung melalui blokade pompa kalium pada membran sel miokard. Kondisi ini mengganggu repolarisasi jantung yang mengakibatkan perpanjangan interval QT yang cukup signifikan sehingga menimbulkan TdP.<sup>(4,11)</sup> Diduga hal ini disebabkan karena ketokonazol dan eritromisin merupakan penghambat sitokrom P-450 isoenzym CYP3A4 (inhibitor enzim CYP3A4) sehingga meng-induksi supresi enzim mikrosomal yang memetabolisme terfenadin.<sup>(7)</sup> Selain eritromisin dan ketokonazol, terfenadin juga dapat menyebabkan gangguan irama jantung bila diberi bersamaan dengan klaritromisin, anti jamur lain yang sering digunakan, seperti itrakonazol, dan minuman seperti *grapefruit juice*. Kesemuanya ini dapat meningkatkan plasma level terfenadin.<sup>(12)</sup> Pemberian terfenadin juga harus dihindarkan pada

kondisi sebagaimana berikut<sup>(12,13)</sup> :

- Pasien yang sedang mengkonsumsi obat-obat yang berhubungan dengan aritmia jantung atau obat lain yang memiliki risiko pemanjangan QT interval, seperti: quinidin, amiodaron, haloperidol, disopiramid, ibutilide, dsb.
- Pasien yang memiliki penyakit jantung / abnormalitas irama jantung sebelum penggunaan terfenadin
- Pasien dengan kondisi yg menyebabkan perubahan kinetik obat, misal : usia, gangguan hati dan ginjal.

### ***Evidence-Based Medicine Terfenadin***

*FDA's Adverse Drug Reaction Spontaneous Reporting System* melaporkan bahwa antara Mei 1985 hingga April 1992 didapatkan 25 laporan kasus kejadian TdP dengan riwayat terfenadin yang diresepkan sebelumnya. Duapuluh satu kasus (84%) memiliki satu atau lebih faktor yang dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi plasma terfenadin (misalnya, overdosis, terapi makrolide atau imidazol, dan riwayat penggunaan alkohol berat). Tiga kasus lainnya adalah pasien dengan umur lebih dari 69 tahun, sedangkan 1 kasus lainnya mengkonsumsi 240 mg terfenadin perhari selama 21 hari.<sup>(15)</sup>

Pada tahun 1994, dipublikasi suatu laporan kasus dari India pada anak laki-laki umur 6 tahun dengan berat-badan 15 kg yang mengalami urtikaria. Pasien diterapi dengan terfenadin sirup 15 mg yang diberikan dua kali sehari. Tetapi, secara tidak sengaja ternyata pasien mengkonsumsi 30 mg terfenadin dua kali sehari sehingga mencetuskan terjadinya episode ventrikular takikardi akibat dosis yang berlebihan.<sup>(14)</sup>

Pada beberapa studi farmakokinetik, didapatkan bahwa pada

keadaan normal terfenadin yang tidak dimetabolisme (*parent drug terfenadine*) tidak dapat dideteksi didalam serum, atau hanya sekitar < 5 ng/ml. Hal ini terjadi karena terfenadin mengalami metabolisme lintas pertama yang luas di hati.<sup>(14)</sup> Honig dkk melakukan studi efek ketokonazol terhadap farmakokinetik terfenadin pada 6 dewasa sehat yang diberikan ketokonazol 200 mg dua kali sehari bersamaan dengan pemberian 60 mg terfenadine dua kali sehari. Subjek dimonitor secara intensif selama 72 jam dan diukur kadar terfenadin pada *trough level*. Sebelum pemberian ketokonazol, ternyata konsentrasi terfenadin serum yang diukur tidak dapat terdeteksi pada 5 orang subjek. Tetapi, setelah pemberian ketokonazol, pada subjek tersebut kadar terfenadin yang tidak dimetabolisme meningkat hingga melebihi 5 ng/ml. Pemanjangan interval QT terjadi pada semua subjek, dan pemanjangan itu berkaitan erat dengan konsentrasi terfenadin.<sup>(16)</sup>

Meskipun begitu, ada beberapa studi yang melaporkan tidak terjadinya efek samping yang mengancam jiwa pada pemberian terfenadin. Misalnya, pada studi yang dilakukan oleh Delgado, dkk (1999) pada 80 orang anak usia 5-12 tahun yang menderita rhinitis alergika dengan riwayat atopi. Empat puluh orang anak yang memiliki rhinitis alergika disertai sinusitis dibagi dalam 4 subkelompok yang masing-masing diberikan antihistamin generasi kedua, yaitu terfenadin, astemizol, loratadin, dan setirizin dalam dosis yang direkomendasikan bersamaan dengan eritromisin. Sedangkan sisanya dibagi dalam 4 kelompok lain yang masing-masing diberi antihistamin seperti diatas tanpa pemberian eritromisin. Terapi ini diberikan selama 14 hari. Ternyata, pada studi ini ditemukan bahwa terfenadin dan agen AH1 lainnya, yang diberikan bersama eritromisin tidak menyebabkan

timbulnya efek samping terhadap jantung. Meskipun tampak perbedaan signifikan secara statistik bahwa pemberian terfenadin bersamaan dengan eritromisin menyebabkan pemanjangan interval QT, tetapi tidak menyebabkan efek kardi toksik yang bermakna secara klinik.<sup>(17)</sup>

Sementara itu, di Indonesia sendiri pernah dilakukan studi oleh Nahrawi dkk yang berkaitan dengan pemberian kombinasi terfenadin dengan dekongestan oral (pseudoefedrin) pada 77 anak berusia 6-15 tahun yang menderita rhinitis alergika. Studi ini dilakukan untuk melihat efikasi dan efek keamanan kombinasi ini, termasuk terhadap jantung. Hasil studi ini memperlihatkan bahwa kombinasi kedua obat ini ternyata efektif dalam mengobati rhinitis alergika. Selain itu, pada pemeriksaan elektrokardiogram tidak ditemukan pula adanya perbedaan pada interval Q-T sebelum dan sesudah pengobatan.<sup>(18)</sup>

### **Pencegahan Efek Kardi toksik Terfenadin**

Terfenadin sangat potensial menimbulkan *cardiac toxicity* dan *sudden death* ketika diberikan dalam dosis yang lebih tinggi daripada dosis yang direkomendasikan maupun dalam kombinasi dengan ketokonazol atau eritromisin. Meskipun begitu, obat yang memiliki kandungan terfenadin masih beredar di Indonesia. Karena itu, untuk mencegah terjadinya komplikasi terfenadin, maka direkomendasikan beberapa langkah berikut: <sup>(4,15)</sup>

- Dosis terfenadin tidak boleh melebihi 60 mg oral 2 x sehari pada dewasa atau 2 mg/kgbb perhari pada anak.
- Terfenadin tidak boleh diresepkan pada pasien yang menerima makrolide, antijamur, antiaritmia, dan obat psikotik.
- Pasien harus menghindari *grapefruit juice* ketika mengkonsumsi

terfenadin, karena juice tersebut dapat mempengaruhi metabolisme terfenadin.

- Terfenadin sebaiknya tidak diberikan pada pasien yang mengkonsumsi alkohol dalam jangka waktu panjang, karena pada pasien tersebut risiko terjadinya gangguan fungsi hati meningkat sehingga dapat menghambat metabolisme terfenadin.
- Terfenadin sebaiknya tidak diberikan pada pasien dengan penyakit gangguan hati karena dapat menurunkan metabolisme terfenadin.
- Penggunaan terfenadin pada pasien lanjut usia sebaiknya dibatasi.

## **Kesimpulan**

Pemberian terfenadin dosis terapi bersama ketolonazol, itrakonazol atau antibiotik golongan makrolid seperti eritromisin, dapat mengakibatkan terjadinya perpanjangan interval QT dan mencetuskan terjadinya aritmia ventrikel (*torsades de pointes*) yang berakibat fatal. Keadaan ini disebabkan karena obat-obat di atas menghambat metabolisme terfenadin oleh enzim CYP3A4 sehingga terjadi peningkatan kadar terfenadin didalam darah. Karena itu, terfenadin dikontraindikasikan pemberiannya pada pasien yang mendapat ketokonazol, itrakonazol, atau antibiotik golongan makrolid, dan juga pada pasien dengan penyakit hati. Demikian pula dengan jus *grapefruit* yang juga menghambat CYP3A4 dan meningkatkan kadar terfenadin plasma secara bermakna.

## Daftar Pustaka

1. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton L. Autacoids: Drug Therapy of Inflammation. In: eds. Goodman&Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. International edition. New York: Mc Graw-Hill. 2007. p. 401-15
2. Katzung BG, Parmley WW. Histamin, Serotonin, dan Alkaloid Ergot. Dalam: ed. Sjabana D, dkk. Katzung BG (ed). Basic and Clinical Pharmacology. Jilid 1. Jakarta: Salemba Medika. 2001. Hal: 475-83
3. Suyoko EMD. Medikamentosa. Dalam: Akib AAP, Munasir Z, Kurniati N. ed. Buku Ajar Alergi-Imunologi Anak. Edisi Kedua. Jakarta. Balai Penerbit IDAI. 2007. hal: 421-43
4. Dover. Cardiac Toxicity of Terfenadine. Journal Watch Dermatology. May-1993
5. Seldane. MedWatch. Available in: [www.rxlist.com/seldane-drug.htm](http://www.rxlist.com/seldane-drug.htm). Accessed at oct 15<sup>th</sup> 2008.
6. FDA Talk Paper. Seldane and Generic Terfenadine Withdrawn from Market. 27 Feb 1998.
7. Jones BC, Hyland R, Ackland M, et al. Interaction of Terfenadine and Its Primary Metabolite with Cytochrome P450 2D6. Drug Metabolism and Disposition Journal. 1998;26 (9): 875-82.
8. Miller N. Fair of Face, Foul of Heart-Cardiotoxicity & Drug Development. Bremans Limited. 2005
9. Roden DM. Drug Induced Prolongation of the QT interval. N Eng J Med. 2004. 350:1013-22
10. Crumb WJ. Loratadine Blockade of K<sup>+</sup> Channels in Human Heart: Comparison with Terfenadine under Physiological Conditions. JPET. 2000. Vol 292. vol 1: 261-4.
11. Scheife RT, Cramer WR. Clinical Reviews: Sedatif and Cardiovascular Profile of Newer Antihistamines. American Society of Consultant Pharmacist. Boston. 1996
12. Stern M. Terfenadine: Is it Unsave?. Asthma & Allergy Information & Research. 2000.
13. Paakkari I. Cardiotoxicity of New Antihistamines and Cisapride. Toxicol lett. Feb-2002; 127(1-3). 279-84.
14. Pohjola-Sintonen S, Viitasalo M, Toivonen L, Neuvonen P. Itraconazole Prevents Terfenadine Metabolism and Increased Risk of Torsades de Pointes Ventricular Tachycardia. Eur J Clin Pharmacol. 1993. 45:191-193.
15. Kothari SS, Sharma S, Wasir HS. Terfenadine Overdose Induced

- Polymorphous Ventricular Tachycardia. *India Paediatrica J.* Vol 32. Oct-1995.
16. Goldsobel AB. Mechanism of Cardiotoxic Actions of Terfenadine. *Pediatrics J.* 1994; 94; 252.
  17. Delgado LF, Pferferman A, Sole D, Naspitz CK. Evaluation of the Potential Cardiotoxicity of the Antihistamines Terfenadine, Astemizol, Loratadine, and Cetirizine in Atopic Children. *Ann Allergy Asthma Immunol J.* 1999. Nov; 83(5):422.
  18. Nahrawi, Munasir Z, Abdul L. Efektivitas dan Keamanan Kombinasi Terfenadin dan Pseudoefedrin pada Anak Rinitis Alergika. *Sari Pediatri.* 2008. vol 9.No 5:299-307.

## Penatalaksanaan Terkini Pada Melasma

**Fitria Salim**

*Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin  
Fakultas Kedokteran Universitas Syiahkuala/ Rumah Sakit Umum dr.  
Zainoel Abidin, Banda Aceh*

### **Pendahuluan**

Melasma merupakan salah satu kelainan hiperpigmentasi pada kulit yang sering dijumpai pada pasien dengan tipe kulit berwarna. Predileksi lesi pada melasma yaitu di daerah yang sering terpapar matahari terutama pada dahi, pipi, hidung atas bibir dan dagu. Penyebab pasti melasma masih belum diketahui, namun diduga berhubungan dengan beberapa faktor seperti genetik, paparan sinar UV, kehamilan, penggunaan kontrasepsi dan terapi hormonal, disfungsi tiroid, penggunaan kosmetik maupun obat-obatan yang bersifat fototoksik seperti anti epilepsi.

Melasma dapat terjadi pada semua ras namun lebih sering pada negara Asia, Timur tengah, India dan Amerika selatan. Pada perempuan lebih banyak dijumpai dan dilaporkan 50-70% wanita hamil mengalami kelainan ini, sedangkan pada laki-laki diperkirakan hanya sekitar 10% dari seluruh kasus. Penegakan diagnosis melasma dapat dilakukan dengan manifestasi klinis yaitu dijumpai bercak gelap berwarna coklat

muda hingga coklat keabuan dengan batas tegas dan bentuk tidak beraturan. Pemeriksaan dengan lampu Wood dapat mengidentifikasi kedalaman pigmen melanin sehingga melasma diklasifikasikan menjadi 3 kelompok yaitu: 1) tipe epidermal, yang secara klinis tampak bercak coklat muda yang dengan pemeriksaan lampu Wood akan terlihat lebih jelas. 2) tipe dermal, tampak bercak biru keabuan yang dengan lampu Wood tidak bertambah gelap. 3) tipe campuran, tampak coklat gelap dan akan bertambah gelap pada beberapa tempat saat disinari lampu Wood. Dengan mengetahui tipe dari melasma akan mempermudah klinisi dalam menentukan penatalaksanaan yang paling efektif.

Melasma mengganggu penampilan fisik dan sering juga menyebabkan gangguan psikososial. Penderita merasa malu dan menjadi tidak percaya diri sehingga sulit untuk menjalani kehidupan sosial. Hal ini menyebabkan kualitas hidup penderita menjadi terganggu. Oleh karena itu penatalaksanaan secara holistik dan terintegrasi meliputi edukasi, tindakan preventif dan kuratif sangat penting dilakukan serta kepatuhan pasien sangat diperlukan untuk memperoleh hasil terapi yang optimal. Berbagai macam pilihan terapi telah dikembangkan untuk menangani masalah melasma seperti penggunaan obat baik topikal maupun sistemik, prosedur *resurfacing* seperti *chemical peeling* dan mikrodermabrasi serta pemakaian laser, namun terapi kombinasi akan memberikan hasil yang lebih baik.

### **Terapi Topikal**

Berbagai macam obat topikal telah dikembangkan untuk mengobati melasma. Beberapa mekanisme kerja obat tersebut adalah mendegradasi melanosom, inhibitor tirosinase yaitu enzim yang berperan dalam

pembentukan melanin, inhibitor transfer melanosom, dan meningkatkan *turn over* sel keratinosit.

### **Hidrokuinon**

Hidrokuinon masih menjadi pilihan terbaik dalam mengobati melasma. Terapi kombinasi yang paling terkenal adalah formula Kligman yang mengandung hidrokuinon 5%, tretinoin 0,1%, dan deksametason 0,1%, selain itu banyak dipakai formulasi atau modifikasi campuran lainnya seperti dengan *glycolic acid*(GA) atau vitamin C. Terapi kombinasi bertujuan untuk meningkatkan efektivitas terapeutik dan menurunkan resiko efek samping berupa reaksi iritasi. Pemakaian hidrokuinon jangka panjang dapat menyebabkan okronosis, perubahan warna kuku, melanosis konjungtiva dan degenerasi kornea sehingga pemakaiannya harus dibawah pengawasan.

### ***Azelaic acid***

Terapi dengan *azelaic acid* (AA) memberikan efek antiproliferatif dan sitotoksik pada melanosit yang dimediasi melalui hambatan aktivitas oxidoreduktase mitokondrial dan sintesis DNA. Konsentrasi yang sering digunakan adalah 15-20% dalam bentuk krim yang memiliki efektivitas yang sama dengan hidrokuinon 4% namun tanpa efek samping. Kombinasi AA dengan tretinoin 0,05% dan GA 15-20% dilaporkan dapat memperpendek masa terapi.

### ***Kojic acid***

*Kojic acid* berperan sebagai inhibitor tirosinase dan inhibisi aktivitas katekolase tirosinase. Obat ini sering dikombinasikan dengan obat lain seperti hidrokuinon, antioksidan dan GA. Dilaporkan KA 2%

dengan hidrokuinon 2% memberikan hasil lebih baik daripada GA 5% dengan Hidrokuinon 4%, sehingga KA dijadikan pilihan untuk pasien yang tidak toleran dengan terapi lini pertama lainnya.

### **Retinoid**

Efek antipigmentasi dari obat ini melalui 2 mekanisme yaitu mengurangi transfer melanosom dan mempercepat penghilangan tumpukan pigmen. Golongan retinoid termasuk asam vitamin A dan asam retinoat atau tretinoin, adapalen, tazaroten dan isotretinoin. Efek samping penggunaan obat ini yang paling sering ditemukan adalah rasa gatal atau panas, muncul eritema dan kulit kering. Penyesuaian dosis yang tepat sangat penting diperhatikan untuk meminimalkan efek samping.

### ***Glycolic acid***

Obat ini merupakan golongan AHA (*alpha hydroxy acid*) dengan mekanisme kerja yaitu mempercepat deskuamasi keratinosit pada dosis rendah, menyebarkan melanin di lapisan basal epidermis, menyebabkan epidermolisis pada dosis tinggi serta meningkatkan sintesis kolagen di bagian dermis. Efek samping yang sering dikeluhkan oleh pasien adalah hanya iritasi ringan. Selain digunakan sebagai bahan terapi topikal GA juga sering dipakai pada *chemical peeling*.

### **Arbutin**

Obat ini merupakan derivat  $\beta$ -D-glucopyranoside dari hidrokuinon yang dihasilkan oleh tumbuhan alami. Mekanisme kerjanya mirip dengan hidrokuinon yaitu inhibitor tirosinase namun tanpa mempengaruhi ekspresi RNA, selain itu juga menghambat maturasi melanosom. Arbutin

lebih sedikit efek toksiknya pada molekular sehingga tidak merusak morfologi dendrit melanosit namun efek klinisnya juga lebih ringan. Bentuk sintetik deoxyarbutin memiliki efek inhibisi tirosinase yang lebih besar.

### ***Niacinamide***

Efek terapeutik yang dihasilkan oleh obat ini tidak sebanding dengan hidrokuinon sehingga dipakai hanya sebagai terapi penunjang, namun efek samping iritasi yang ditimbulkan juga sedikit. Mekanisme kerja obat ini yaitu dengan mengurangi transfer melanosom, sebagai anti radikal bebas dan tidak menyebabkan kerusakan melanosit.

### ***Tranexamic acid***

Asam traneksamat merupakan turunan dari asam amino lisin yang memiliki aktivitas menghambat sintesis melanin melalui penghambatan plasminogen menjadi plasmin (anti plasmin) yang dapat mengurangi *alpha-melanin stimulating hormone*. Sebagai antipigmentasi obat ini lebih aman, tidak menimbulkan iritasi dan tidak beresiko menyebabkan hiperpigmentasi paska inflamasi. Selain dengan pemberian topikal, obat ini juga dapat diberikan secara oral dan injeksi intradermal. Pemberian secara oral harus hati-hati pada pasien jantung dan serebrovaskular.

### **Anti radikal bebas**

*Ascorbic acid*, *alpha lipoic acid*, *licorice extract*, dan vitamin E merupakan anti oksidan yang mempunyai efek sebagai agen depigmentasi melalui proses interaksi dengan ion *copper* sebagai tempat aktivitas tirosinase untuk menurunkan melanogenesis. Efek depigmentasi oleh *alpha lipoic acid* yaitu inhibitor *NF kappa beta*. Beberapa obat anti

oksidan ini juga dapat diberikan secara sistemik baik oral maupun injeksi intravena.

### ***Chemical Peeling***

Melasma tipe epidermal merupakan indikasi yang tepat dilakukan pengelupasan secara kimiawi pada lapisan epidermis dengan kelebihan deposit pigmen. Bahan yang biasa digunakan adalah AHA, tri chlor acetic acid (TCA), dan solusio *Jessner*. Berdasarkan kedalaman pengelupasannya maka *chemical peeling* dibagi menjadi:

1. *Very superficial depth* (stratum spinosum): TCA 15%, AHA 30%, asam salisilat 25%.
2. *Superficial depth* (seluruh epidermis): TCA 30%, AHA 70%, *Jessner's solution*.
3. *Medium depth* (stratum retikulare atas): TCA 30-50%, fenol 88%, asam piruvat 95% dan *Jessner+TCA*
4. *Deep depth: Baker/Gordon's Formula*

Untuk keamanan dan mencegah efek samping terutama pada kulit gelap sangat disarankan pengelupasan tidak lebih dalam daripada stratum basalis yang ditandai dengan *epidermal sliding* karena dapat mengakibatkan hiperpigmentasi paska inflamasi. Untuk mengurangi hal tersebut maka diperlukan *priming* selama 1 bulan sebelum tindakan *peeling*.

### **Laser**

Berkembangnya teknologi laser menyebabkan banyak kelainan hiperpigmentasi pada dermal dapat diobati. Pengobatan dengan laser dapat mengenai langsung jaringan target tanpa merusak jaringan yang

lebih superfisial. Prinsip dasar dari laser pigmen adalah *selective photothermolysis*. Energi laser diabsorpsi oleh kromofor spesifik (melanin dan melanosom). *Thermal relaxation time* (TRT) juga harus diperhatikan yaitu *pulse duration* dari laser harus lebih kecil dari TRT organ target agar terjadi destruksi, sehingga laser pigmen harus *Q-Switched* dengan *pulse duration* sangat pendek yaitu *nanosecond*.

Laser pigmen yang sering digunakan adalah *Q-Switches Nd-Yag* 532 nm dan 1064 nm, laser *Ruby* 694 nm, *Alexandrite* 755 nm. Dalam aplikasi pemilihan panjang gelombang tetap dipertimbangkan kedalaman disposisi pigmen dan kompetisi kromofor oksihemoglobin. Jenis laser yang digunakan untuk pengobatan melasma adalah *Nd-Yag* 1064 dengan pengaturan parameter khusus yaitu “*toning*” mempergunakan energi yang jauh lebih rendah dari *photothermolysis threshold*. Sesi yang diperlukan 5-10 kali dengan interval 1-3 minggu. Laser fraksional non ablatif 1550 nm dapat dipergunakan namun angka kekambuhannya cukup tinggi. Laser fraksional CO<sub>2</sub> juga dapat untuk mengobati melasma namun tidak untuk kulit yang gelap.

## **Edukasi**

Edukasi sangat penting diberikan kepada pasien supaya mereka mengetahui tentang tipe melasma yang dideritanya, tindakan atau pilihan terapi terbaik yang akan diberikan untuk mengobati keluhannya, proses pengobatan, hasil/limitasi terapi, efek samping atau komplikasi yang mungkin timbul dan prognosis terhadap kesembuhannya. Peran pasien juga sangat dibutuhkan yaitu kepatuhan dalam melakukan perawatan seperti menggunakan tabir surya secara tepat dan berkesinambungan serta kepatuhan dalam menjalani pengobatan. Pemberian edukasi yang tepat sangat bermanfaat bagi kesuksesan terapi serta mencegah timbulnya

*over expectation* dari pasien terhadap hasil terapi yang mengakibatkan adanya *complain* kepada dokter.

## **Kesimpulan**

Melasma merupakan kelainan kulit yang sering dijumpai terutama pada tipe kulit berwarna. Kelainan ini banyak mengganggu kualitas hidup penderitanya baik secara fisik maupun psikososial. Oleh karena itu penatalaksanaan secara komprehensif sangat dibutuhkan. Berbagai model terapi telah dikembangkan dan yang terbaik adalah terapi kombinasi dengan memperhatikan tipe melasma, pengobatan yang dianjurkan dan peran pasien dalam menjalani proses pengobatan.

## **Kepustakaan**

1. Nicolaidou E, Katsambas AD. Pigmentation disorders: hyperpigmentation and hypopigmentation. *Clinics in Dermatology* 2014; 32: 66-72.
2. Ortone JP *et al.* Hypomelanosis and hypermelanosis. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8<sup>th</sup>ed. New York: McGraw Hill. 2012; 836-81.
3. Passerton T. Laser. *Annales de dermatologie* 2012; 139: 159-165.
4. Rendon M, Horwitz S. Topical treatment of hyperpigmentation disorder. *Annales de dermatologie* 2012; 139: 153-158.
5. Shweta K, Khozema S, Meenu R, Anupama S, Singh SK *et al.* A systemic review on melasma: a review. *Int J Cur Bio Med Sci* 2011; 1 (2): 63-8.

## **Pendekatan Diagnosis dan Penatalaksanaan Tumor Vaskuler**

**Emil Akmal**

*SMF/Divisi Bedah Plastik Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara / RSUP H. Adam Malik, Medan*

Tumor vaskuler adalah neoplasma endotelial yang ditandai dengan meningkatnya *endothelial turnover*. Hemangioma adalah tumor yang paling sering terdapat pada anak-anak. Tumor lainnya adalah hemangioendothelioma, granuloma pyogenik, kaposiform hemangioendothelioma. Terdapat juga kasus-kasus yang sangat jarang seperti glomus tumor, angioblastoma dan angiosarcoma.

### **Hemangioma**

#### **A. Etiologi**

Faktor biologis pencetus hemangioma masih belum diketahui, begitu juga asal dari sel-sel endothelial tumor ini belum diketahui, Penyebab lain yang mungkin adalah genetik dan viral.

#### **B. Frekuensi**

Hemangioma adalah tumor yang paling sering pada bayi dan anak-anak. Kejadiannya 4 % - 10 % pada kulit putih. Lesi ini 3 – 5 kali lebih sering pada anak perempuan daripada laki-laki. Begitupun kebanyakan hemangioma yang problematik pada anak perempuan daripada laki-laki. Frekuensi lebih tinggi pada bayi prematur yaitu 23 % pada yang berat

badannya kurang dari 1200 gram. Hemangioma lebih jarang pada yang berkulit gelap.

### **C. Klasifikasi**

Secara histologik Hemangioma diklasifikasikan berdasarkan besarnya pembuluh darah, menjadi tiga :

1. Hemangioma kapiler, yang terdiri atas :
  - a. Hemangioma kapiler pada anak (*nevus vasculosus, strawberry nevus, Port wine stain, Strawberry mark*)
  - b. Granuloma piogenik.
  - c. *Cherry-spot (ruby-spot)*, angioma senillis.

Hemangioma kapiler, berupa bercak merah tidak menonjol dari permukaan kulit. “*Salmon patch*” berwarna lebih muda, sedangkan “*Port wine stain*” lebih gelap kebiru-biruan, kadang-kadang membentuk benjolan di atas permukaan kulit.

#### 2. Hemangioma kavernosum

Tampak sebagai suatu benjolan, kemerahan, terasa hangat dan “*compressible*” (tumor mengecil bila ditekan dan bila dilepas dalam beberapa waktu membesar kembali).

#### 3. Hemangioma campuran (kapiler dan kavernosum).

Diantara jenis hemangioma kavernosum dan campuran ada yang disertai fistula arterio-venous (bawaan).

### **D. Patogenesis Hemangioma**

Hemangioma adalah tumor endotelial yang memiliki sifat biologis yang unik. Yaitu tumbuh cepat, lambat regresi, dan tidak pernah rekuren.

Sifatnya yang ”*angiogenesis dependent*” tergantung dari pembentukan pembuluh-pembuluh darah baru untuk pertumbuhannya. Hal ini terjadi karena hilangnya mekanisme kontrol terhadap pertumbuhan pembuluh darah baru. Ini bisa terjadi karena *up-regulation* dari faktor-faktor angiogenik, atau *down-regulation* dari inhibitornya.

Ada tiga tahap siklus hidup hemangioma :

1. Fase proliferasi (usia 0 – 1 thn)
2. Fase involusi (usia 1 – 5 tahun)
3. Fase pasca involusi (usia > 5 thn)

Ad.1. Fase proliferasi : ditandai dengan

- Produksi stimulator ↑ : VEGF, bFGF, enzim-enzim pada *extracellular remodelling* (tipe IV collagenase, urokinase, dan protease), *monocyte chemoattractant protein*, dan vitronectin (disimpan di ruang subendotelial selama proliferasi)
- Inhibitors ↓ : interferon-β di epidermis kulit di atas hemangioma
- MMPs ↑
- Proliferasi ↑↑
- Apoptosis ↓

Ad.2. Fase involusi : ditandai dengan

- stimulators ↓
- Inhibitors ↑
- MMPs ↓ :
- Proliferasi ↓ : native antiangiogenic molecules ↑ , tissue inhibitor of MMP (+) → supresi pembentukan pembuluh darah baru. Muncul mast cell yang memproduksi modulator- modulator yang

menurunkan endothelial turnover. Produksi interferon-  $\beta$  di epidermis  $\uparrow$ .

- Apoptosis  $\uparrow$  : puncaknya pada usia 2 tahun
- Beginning of fibrofatty replacement of the hemangioma
- Tampak dilatasi lumen vascular, flattening of endothelial cells, dan deposisi progresif jaringan ikat perivaskular dan interlobular atau intralobular untuk membentuk lobular architecture
- Stromal cells menjadi lebih jelas pada fase ini
- Tampak penurunan volume tumor dan konsistensi menjadi lunak

#### Ad. 3. Fase pasca involusi :

Setelah regresi selesai, yang tertinggal adalah pembuluh-pembuluh darah kecil menyerupai kapiler dan vena yang biasanya melebar dikelilingi oleh jaringan fibrofatty bercampur dengan kolagen dan serat retikular. Endotel pembuluh darah tampak datar dan mature. Membran basalis yang berlapis-lapis tampak persisten di sekitar sisa-sisa kapiler.

#### E. Gejala Klinis

Tergantung macamnya :

- Hemangioma kapiler, “*Port wine stain*” tidak ada benjolan kulit.
- “*Strawberry mark*”, menonjol seperti buah murbai.
- Hemangioma kavernosum, teraba hangat dan “*compressible*”.

#### F. Pemeriksaan dan Diagnosis

- Mudah nampak secara klinis, sebagai tumor yang menonjol atau tidak menonjol dengan warna kemerah-merahan.

- Tumor bersifat “*compressible*”.

- Kalau perlu dengan pemeriksaan angiografi.

- Anamnesis

Anamnesis yang teliti mengenai saat munculnya dan perjalanan klinis kelainan serta gejala-gejala yang menyertai. Umumnya hemangioma muncul 2 minggu setelah lahir. Keluhan biasanya diawali dengan bercak pada kulit yang kadang nampak pucat, telangiektatik atau bercak makula kemerahan atau kebiruan. Lesi pada daerah parotis atau posterior thoraks biasanya baru dikenali setelah usia beberapa bulan. Benjolan/bercak ini kemudian membesar cepat dan kadang berdarah atau ulserasi.

- Pemeriksaan fisik

Paling sering ditemukan hemangioma di daerah kraniofasila (60%), kemudian di tubuh (25%) dan ekstremitas (15%). Delapan puluh persen merupakan lesi tunggal, dan 20% adalah lesi multipel. Sering juga disertai tumor pada organ lain terutama hati. Jarang hemangioma ekstrakutan tanpa disertai lesi kulit. Presentasi hemangioma dapat sangat bervariasi dalam ukuran, luas dan morfologinya. Jika mengenai superfisial dermis, kulit menjadi menimbul, keras dan berwarna kemerahan cerah. Bila lesi terbatas pada dermis yang lebih dalam, subkutis atau otot, kulit di atasnya mungkin hanya terangkat sedikit, hangat pada perabaan atau tampak kebiruan. Hemangioma pada ekstremitas dapat berupa gambaran teleangiektasi.

Perjalanan klinis mengikuti ketiga fase hemangioma.

- Pemeriksaan penunjang

- Foto polos : bila diperlukan/ dicurigai keterlibatan struktur yang lebih dalam
- CT scan
- Pewarnaan GLUT-1 : spesifik untuk hemangioma, tetapi negatif pada hemangioma congenital jenis *rapidly involuting* dan *noninvoluting*.
- Ultrasonografi : untuk membedakan hemangioma dengan malformasi vena atau limfatik.
- MRI

## **G. Terapi**

- Observasi
- Injeksi kortikosteroid intralesi
- Kortikosteroid sistemik
- Interferon alfa
- Embolisasi
- Injeksi sklerosin
- Laser
- Operatif

Indikasi terapi pada hemangioma yang besar, problematik, atau membahayakan.

## **H. Indikasi Operasi**

Operasi dapat dilakukan pada ketiga fase hemangioma.

- Fase proliferasi (bayi) :

Indikasi operasi relatif yaitu

1. ancaman terjadinya obstruksi padavisual, subglottik

2. deformitas : mis. Distorsi periorbital dengan amblyopia astigmatic sekunder.
  3. perdarahan atau ulserasi yang tidak responsif terhadap terapi topical atau sistemik
  4. bila skar akibat ulserasi lebih buruk daripada skar eksisi.
- Fase involusi (masa kanak-kanak awal) : dapat dilakukan eksisi total atau bertahap. Indikasi operasi :
    1. skar yang buruk pasca ulserasi
    2. kulit yang menggelambir atau inelastik
    3. bila skar yang terjadi pasca eksisi sama saja dengan operasi pada fase ketiga
    4. bila skar mudah disembunyikan
    5. bila diperlukan eksisi bertahap atau rekonstruksi.

Hemangioma pada area anatomik tertentu memerlukan eksisi yang khusus.
  - Fase pasca involusi
 

Indikasi operasi :

    1. Kulit yang rusak/buruk
    2. Kontur abnormal
    3. Distorsi
  - Atas permintaan pasien

## **I. Penatalaksanaan Hemangioma**

- Observasi :informasi dan edukasi tentang perjalanan penyakit dan kemungkinan-kemungkinannya kepada orang tua pasien.

- Terapi lokal untuk ulserasi dan *bleeding* : diberikan antibiotika topikal, perawatan luka, bila perlu dilakukan *debridement* dalam narkose, bila tersedia dapat dilakukan *pulsed-dye laser* untuk mengatasi nyeri dan mempercepat penyembuhan.
- Terapi farmakologik : diindikasikan untuk hemangioma problematik dan membahayakan.

#### 1. Kortikosteroid

Ditujukan untuk hemangioma superfisial yang kecil ( $\Phi < 2,5$  cm). Diberikan suntikan triamsinolon dengan dosis 3 – 5 mg/kg per kali dengan interval 6 – 8 minggu. Umumnya dibutuhkan tiga sampai lima kali suntikan.

#### 2. Kortikosteroid sistemik

Merupakan terapi pilihan untuk hemangioma yang besar/ luas , membahayakan jiwa. Pemberian prednisolon oral 2 – 3 mg/kg/hari dosis tunggal selama 4 – 6 minggu kemudian dilanjutkan dengan tapering-off perlahan sampai usia 10 – 11 bulan. Sebaiknya disertai pemberian H<sub>2</sub> reseptor inhibitor. Tujuan terapi adalah mempercepat regresi atau stabilisasi pertumbuhan masa tumor. Perlu diperhatikan bahwa selama pemberian ini sebaiknya dihindari pemberian vaksinasi dengan menggunakan vaksin hidup.

#### 3. Interferon $\alpha$ -2a

Merupakan terapi pilihan kedua untuk hemangioma yang membahayakan jiwa. Indikasinya adalah untuk kasus yang :

- tidak respons terhadap kortikosteroid
- kontraindikasi untuk pemberian kortikosteroid jangka panjang
- terdapat komplikasi kortikosteroid
- orang tua menolak kortikosteroid

-fenomena Kassabach- Merrit

Pemberian kortikosteroid tidak boleh digabungkan dengan interferon. Dosis interferon adalah 2 – 3 mU/m<sup>2</sup> subkutan tiap hari, dosis dititrasi bila BB naik. Terapi diberikan selama 6 – 10 bulan.

Khusus pada fenomena Kassabach –Merrit ada 2 hal yang harus diperhatikan yaitu :

- jangan berikan transfusi trombosit kecuali ada perdarahan aktif atau indikasi bedah
- jangan berikan heparin karena akan menstimuli pertumbuhan masa tumor dan memperberat *platelet trapping*.

4. Kemoterapi :

Terapi pilihan kedua untuk kasus yang problematik. Biasanya diberikan vincristin.

ii. Laser : hati-hati dapat terjadi hipopigmentasi, luka bakar derajat 2 dan *scarring* (parut).

iii. Bedah : sesuai indikasi pada masing-masing fase.

### **Granuloma Piogenik**

Granuloma piogenik adalah suatu tumor vaskuler benigna yang didapat pada kulit atau membran mukosa yang tampak sebagai papul atau nodul vaskular yang cepat tumbuh, Granuloma piogenik atau biasa juga disebut hemangioma kapiler lobular (lobular capillary hemangioma) atau granuloma telangiectatik (granuloma telangiectaticum) adalah lesi vaskuler yang berkembang dengan cepat atau merupakan suatu hemangioma tipe kapiler yang berhubungan dengan trauma sebelumnya. Penggunaan istilah granuloma piogenik sebenarnya tidak tepat karena

tidak terdapat proses piogenik dan tidak mempunyai tanda karakteristik dari suatu granuloma.

Dapat terjadi pada semua umur, tetapi sering terjadi pada umur rata-rata 6.7 tahun dan dewasa muda. Sering mengenai muka, jari, gingiva dan daerah lain yang mudah terkena trauma. Penyebab pasti sampai sekarang belum diketahui, tetapi biasanya timbul didahului oleh trauma.

Granuloma piogenik berupa papul atau nodul vaskuler, lunak, warna kemerahan, terlihat seperti daging mentah, mudah berdarah jika kena trauma ringan. Permukaan lesi awalnya tipis/halus dengan epidermis yang utuh, tidak ada pulsasi, tidak sakit dan keluhan utama penderita adalah perdarahan yang berulang. Pada keadaan lanjut, jika terjadi perdarahan, permukaan lesi ulserasi superfisial dan krusta. Bila tidak ditangani maka lesi cenderung menetap. Pada granuloma piogenik yang kecil dan superfisial dapat terjadi regresi spontan.

Penanganan meliputi : konservatif, pembedahan eksisi, biopsi, kauterisasi koagulasi, kuretase, laser.

### **Kaposiform Hemangioendothelioma**

Merupakan tumor vaskuler yang terkait dengan fenomena Sindroma Kasabach-Merrit (Hemangioma dengan Trombositopenia). Ini adalah tipe hemangioma kulit yang tidak umum yang berkaitan dengan trombositopenia, purpura, anemia, perdarahan dan defek koagulasi. ini terjadi pada bayi dari lahir hingga umur 4 bulan, dan mengalami perkembangan yang cepat menjadi hemangioma subkutan yang besar dari daerah yang terlibat. Lesi sering muncul sebagai inflamasi dan berkaitan dengan hemorhage baik dalam hemangioma dan daerah yang

jauh. Terapi radiasi atau pemberian kortikosteroid sistemik mungkin diperlukan, dan involusi hemangioma berkaitan dengan kenaikan jumlah platelet.

**Diagnosis:**

Temuan hemangioendothelioma kaposiform MRI juga jelas berbeda dari hemangioma umum. Berbeda dengan hemangioma umum, Tanda lahir neoplastik ini bersifat melibatkan berbagai jaringan, dengan penebalan kulit, subkutan, dan Endema. Gambar gradient-echo dapat menunjukkan hemosiderin. Pemberian asupan dan pengeringan pembuluh-pembuluh kurang sering dan kurang menonjol dibandingkan dengan pada hemangioma umum. Osseus yang rusak berubah pada tulang berdekatan yang umum di hemangioendothelioma kapsiform, sedangkan hanya beberapa sering terjadi dalam hemangioma kanak-kanak.

**Pengobatan:**

Hemangioendothelioma kaposiform memiliki tingkat kematian 24% yang terkait dengan koagulopati atau komplikasi dan infiltrasi tumor lokal. Tumor ini terkait dengan jumlah trombosit sangat rendah dan ditandai penurunan tingkat fibrinogen. Pasien dengan hemangioendothelioma kaposiform perlu dipantau untuk koagulopati. Farmakologi pengobatan adalah sama dengan hemangioma anak-anak tergantung beratnya kondisi. Alternatif pengobatan lain untuk pasien dengan hemangioendothelioma kapsiform adalah transkateter embolisasi dan eksisi bedah.

## **Glomus Tumor**

Ini adalah tumor tunggal atau jamak berwarna pink hingga ungu, berukuran 01 hingga 20 cm, mengandung sel-sel glomus, saluran vaskuler dan serat saraf yang tidak ber-myelin. Beragam tipe tumor ini kelihatannya mempunyai sifat menurun dominan autosomal dan lebih umum pada anak-anak. Lesi tunggal kemungkinan agak nyeri dengan aplikasi tekanan dan perubahan suhu, dan terjadi pada jari, penis, telinga dan leher. Tumor jamak biasanya tidak nyeri dan secara klinis menyerupai hemangioma. Bisa berlokasi diberbagai lokasi diatas atau bisa tersebar luas sepanjang integumen. Tidak ada tipe lesi yang paling umum.

## **Patologi**

Tipe yang tunggal dipercaya turunan dari kanal Sucquet-Hoyer dari badan glomus kulit. Tumor yang lebih kecil dan menyakitkan agak seluler dengan sejumlah sel glomus. Lumina vaskuler yang dibatasi oleh endotelium dan dikelilingi oleh sel glomus. Lesi yang jamak memperlihatkan saluran vaskuler yang lebih dilatasi yang dikelilingi sel-sel endotelial dan lebih sedikit sel glomus dari yang tipe tunggal. Pada kedua tipe serat yang tidak ber-myelin melintas tumor. Lesinya jinak, dan pembedahan eksisi adalah treatment pilihan, eksisi yang tak lengkap dapat menyebabkan kekambuhan.

## **Frekuensi**

Kejadian yang tepat dari tumor glomus tidak diketahui. Beberapa varian jarang, hitungan kurang dari 10% dari semua kasus. Mendiagnosis kemungkinan banyak dari lesi sebagai hemangioma atau malformasi vena.

## **Mortalitas/Morbiditas**

Efek samping yang paling umum adalah rasa sakit, yang biasanya berhubungan dengan lesi soliter . Beberapa tumor cenderung menyakitkan. Dalam satu laporan, pasien dengan lebih dari 400 tumor glomus memiliki trombositopenia akibat penyerapan platelet (yaitu sindrom Kasabach-Merritt). Tumor glomus ganas, atau glomangiosarcomas, sangat langka dan biasanya merupakan keganasan infiltratif lokal. Namun, metastasis memang terjadi dan biasanya fatal.

### **Seks**

Tumor glomus soliter, terutama lesi subungual, lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pada pria . Beberapa lesi yang sedikit lebih umum pada laki-laki .

### **Usia**

Tumor glomus soliter lebih sering pada orang dewasa dibandingkan pada orang lain. Beberapa tumor glomus mengembangkan 10-15 tahun lebih awal dari lesi tunggal ; sekitar sepertiga dari kasus beberapa tumor terjadi pada mereka yang lebih muda dari 20 tahun. Tumor glomus kongenital jarang ; mereka plak dalam penampilan dan dianggap sebagai varian dari beberapa tumor glomus.

### **Glomus Tumor Ganas**

Jaringan Tumor yang jarang ini lunak, sebagai tumor bawaan atau dalam masa neonatus. Tumor ini biasanya dilangit-langit mulut, kulit kepala dan tangan. Semua tumor yang mengalami ulserasi dan dapat menyusup ke jaringan lunak dan tulang sekitarnya.

Tumor glomus ganas, histologi dan/atau klinis yang sangat langka. Kriteria untuk diagnosis keganasan pada tumor glomus adalah :

1. Ukuran tumor lebih dari 2 cm dan lokasi subfasia atau visceral .
2. Mitosis atipikal.
3. Atypia nuklir ditandai dan setiap tingkat aktivitas mitosis .

### **Prognosis dan Karakterisasi Pengobatan**

Perjalanan alamiah angioblastoma sel raksasa ini tidak sepenuhnya diketahui, biasanya dikaitkan dengan keganasan, seperti tingkat mitosis cepat, anaplasia, dan nekrosis tidak tampak dalam angioblastoma sel raksasa

### **Pengobatan**

Terapi radiasi dan pembedahan

### **Hemangioblastoma**

Adalah neoplasma vaskuler dengan asal yang belum diketahui terjadi antara usia 30 dan 50 tahun dengan pria lebih sering dikenai. Tumor bisa terjadi pada spinal cord dan kompartemen supratentorial. Kebanyakan tumor adalah kistik, namun sepertiganya solid. Hemangioblastoma multiple bisa terjadi. Hemangioblastoma supratentorial harus dibedakan dari meningioma angioblastik. Meningioma angioblastik biasanya melekat pada dura. Hemangioblastoma spinal harus dibedakan dengan malformasi arteriovenosa. Tumor mungkin berkaitan dengan anomaly diluar susunan saraf pusat seperti kista renal, Karsinoma sel renal, kistaadenoma papillary epididimal feokhromositoma.

Tumor secara histologis mengandung sel endothelial dan sel interstisial dan mengandung lemak. karena tumor memiliki gliosis peritumoral yang jelas dengan proseus gilal yang panjang serta serabut

rosenthal maka serupa dengan gambaran astrositoma serebeler, gambaran histologis juga serupa dengan karsinoma sel renal metastatik.

Angiografi serebral memperlihatkan pewarnaan vaskuler yang padat. Pewarnaan tumor sering bersamaan dengan lusensi sentral. Pada fase dini, berkas vaskuler sering tampak. Tumor sangat diperkuat oleh injeksi kontras pada CT Scan dan sering kistik. Ia harus dibedakan dari astrositoma serebeler. Hemangioblastoma adalah tumor jinak, dan tindakan bedah diharapkan dapat mengangkat tumor secara total.

### **Angiosarcoma**

Adalah neoplasma ganas langka yang berawal dipembuluh darah pada hati. Angiosarcoma kemungkinan disebabkan oleh bersentuhan dengan vinil klorida ditempat kerja, seperti yang terjadi di pabrik polivinil klorida (PVC), atau bersentuhan dengan arsenik. Meskipun begitu, pada kebanyakan orang tidak ada penyebab yang teridentifikasi.

Angiosarcoma adalah dari endotel jenis sel yang melapisi dinding pembuluh. Hal ini mungkin mengacu pada pembuluh darah (hemangiosarcoma) atau pembuluh limfatik (lymphangiosarcoma).

Gambaran histopatologi neoplasma ini sangat bervariasi, tergantung pada tingkat diferensiasi seluler. Kadang proliferasi sel lesi tampak gambaran sel endotel tumor yang besar, inti hiperkromatik. Sel inflamasi kronis dapat terlihat dipinggir lesi dalam jumlah yang kecil.

### **Diagnosis Diferensial**

- Granuloma piogenik
- Hemangioma
- Hemangioendothelioma

- Hiperplasia endotel papiler
- Hiperplasia angiolimphoid
- Melanoma

## **Penatalaksanaan**

Eksisi luas, radioterapi, kombinasi radioterapi dan operasi.

## **Daftar Pustaka**

- Grevelink SV, Mulliken JB. Vascular anomalies and tumors of skin and subcutaneous tissues. In: Freedberg, IM. Eisen, AZ. Wolff, K. Austen, KF. Goldsmith, LA. Katz, SI. Editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th ed. New York: McGraw Hill, 2003:1002-19.
- Holbe HC, Frosch PJ, Herbst RA. Surgical Pearl: Ligation of the base of pyogenic granuloma-An atraumatic, simple and cost-effective procedure. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:509-10.
- Koh HK, Bhawan J. Tumors of the skin. In: Moschella SL, Hurley HJ, eds. *Dermatology*, 3rd ed. Philadelphia: W.B.Saunders company, 1992:1721-77.
- Lichenstein R. Granuloma, annulare and pyogenic. <http://www.emedicine.com/emerg/topic753.htm>. Accessed on September 19, 2004.
- MacKie RM. Soft-tissue tumours. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of dermatology*, 6th ed. London:Blackwell Science, 1998:2347-55.
- Mansjoer, Arif., et al. 1999. *Kapita Selektta Kedokteran*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia : Media Aescullapius. Jakarta.
- Naimer SA, Cohen A, Vardy D. Pyogenic granuloma of the penile shaft following circumcision. *Ped Dermatol* 2002;19:39-41.
- Pedoman Diagnosis dan Terapi Ilmu Bedah. 1994.Fakultas Kedokteran Unair & RSUD dr Soetomo, Surabaya.
- Pierson JC. Pyogenic Granuloma (Lobular Capillary Hemangioma). <http://www.emedicine.com/emerg/topic753.htm>. Accessed on September 19, 2004.
- Pyogenic granuloma.

<http://health.yahoo.com/health/ency/adam/001464/treatment>.  
Accessed on September 19, 2004.

## **Aspek Biomolekuler dalam Proses Penyembuhan Fraktur**

**Safrizal Rahman**

*Divisi Ortopedi Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas  
Syiah Kuala/ RSUD dr.Zainoel Abidin Banda Aceh*

Fraktur perdefinisi disebut sebagai terputusnya kontinuitas struktur jaringan tulang atau tulang rawan yang umumnya disebabkan trauma, baik trauma langsung maupun tidak langsung. Akibat dari suatu trauma pada tulang dapat bervariasi tergantung pada jenis, kekuatan dan arahnya trauma.

Fraktur dapat dibedakan berdasarkan luka menjadi fraktur terbuka dan fraktur tertutup. Fraktur tertutup adalah fraktur dimana tidak terdapat hubungan antara fragmen tulang dengan dunia luar atau struktur jaringan kulit diatas atau disekitar fraktur masih utuh/ intak, sementara fraktur terbuka adalah fraktur dimana terdapat hubungan antara tulang dan dunia luar. Berdasarkan konfigurasi garis fraktur, patah tulang dibagi atas fraktur transversal, oblik dan spiral, sementara berdasarkan berat ringannya fraktur dibagi atas simpel dan kominutif

Dalam bidang ortopaedi fraktur memiliki angka insidensi tertinggi dibandingkan cedera ataupun penyakit muskuluskeletal lainnya.

Data Rumah Sakit Dr Zainoel Abidin menyebutkan pada priode 2012-2014 terdapat 2.664 jumlah operasi pada kasus fraktur.

Penderita yang mengalami patah tulang, memerlukan penatalaksanaan yang baik dan benar dalam upaya untuk mengembalikan fungsi. Upaya ini memerlukan waktu dan sangat berkaitan dengan tahapan dari penyembuhan fraktur. Pengetahuan tentang penyembuhan tulang mutlak diperlukan dalam upaya memastikan penyembuhan tulang itu terjadi dan mempercepat prosesnya

## **1. Struktur anatomi tulang**

Tulang sebagai struktur anatomi tubuh dapat di klasifikasi berdasarkan bentuk dan perbedaan perbedaan ukuran yaitu tulang panjang, tulang pendek, tulang pipih dan ireguler <sup>1</sup>

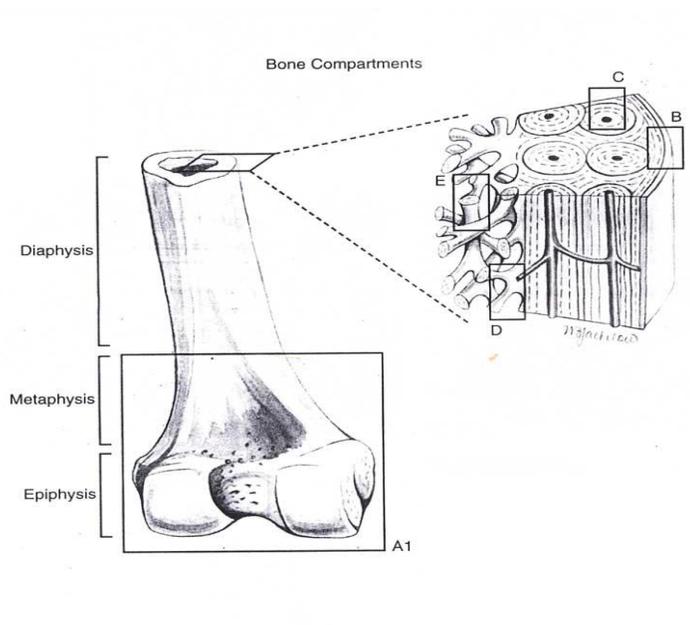
### **1.1 Tulang panjang**

Tulang panjang berbentuk tabung silinder yang melebar pada kedua ujungnya tempat melekatnya tendon dan fascia, sedangkan bagian tengahnya tipis. Pada bagian tengah dari batang tulang panjang (corpus) terdapat sumsum tulang dalam suatu ruang yang di sebut “cavum medulare”.<sup>2</sup>

Tulang panjang terdapat pada lengan dan tungkai misalnya tulang femur, humerus, radius, dan tibia. Struktur tulang panjang meliputi diafisis, medullary cavity, epifisis, metafisis, articular cartilage, periosteum dan endosteum <sup>2</sup> :

- a. *Diafisis* merupakan batang tulang yang berbentuk pipa strukturnya kuat dan keras
- b. *Medullary cavity* merupakan ruang yang berkembang di dalam diafisis tulang, berisi sumsum tulang berwarna kuning.

- c. *Epifisis* merupakan ujung tulang, pada tulang spongiosa berisi sumsum tulang.
- d. *Metafisis* mempunyai daerah yang luas dan memberi petunjuk yang baik terhadap mineralisasi dan kondisi struktur jaringan tulang.
- e. *Artikuler cartilage* Setiap epifisis tulang *cartilage* mempunyai penutup lapisan yang tipis berfungsi sebagai pelindung pada ujung tulang dan joint.
- f. *Periosteum*, merupakan serabut membran yang menutup tulang panjang, kecuali permukaan tulang sendi yang ditutup oleh articular cartilage
- g. *Endosteum* adalah serabut membran yang segaris dengan *medullary cavity*



Gambar 1 Gambar tulang panjang yang terdiri dari tiga bagian, epifisis, metafisis dan diafisis<sup>3</sup>

## 1.2 Tulang pendek

Tulang pendek memiliki bentuk yang bulat dan ireguler. Mempunyai pusat spongiosa yang dikelilingi oleh tulang padat dan keras. Contoh tulang pendek antara lain karpal, tarsal dan patela.<sup>3</sup>

## 1.3 Tulang pipih

Tulang pipih terdiri atas dua lapisan tulang padat yang mengandung jaringan berspon diantaranya. Fungsi tulang pipih ini adalah sebagai pelindung organ dalam contoh tulang pipih adalah sternum, tulang tengkorak, dan tulang muka.<sup>3</sup>

## 1.4 Tulang ireguler

Terdapat tiga macam tulang ireguler yaitu vertebra, tulang telinga dan tulang muka. Tulang vetebra dari collumna spinalis banyak digunakan dalam pergerakan tubuh muka.<sup>2,3</sup>

## 2. Struktur Histologi Tulang

Setiap jenis tulang terdiri atas bagian kortikal dan trabekula yang mempunyai proporsi tertentu tergantung jenis tulang. Terdapat perbedaan nyata antara kortikal dan trabekular di mana pada tulang kortikal 80 hingga 90 % dari volumenya termineralisasi. Pada trabekula volume tulang yang termineralisasi hanya 20 % karena sebagian besar terdiri dari sumsum yang mengandung lemak dan jaringan *hematopoitik*. Berdasarkan besarnya massa yang termineralisasi tersebut, bagian kortikal berfungsi mekanik sedangkan bagian trabekula berfungsi metabolik.<sup>4</sup>

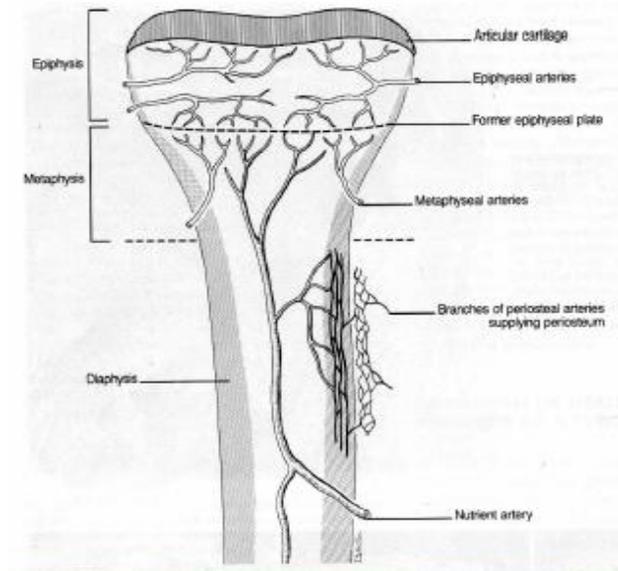
## 2.1 Tulang kompak

Tulang kompak terdiri atas banyak unit struktur berbentuk silinder yang di sebut osteon atau sistem *Havers*. Tiap osteon di kelilingi oleh kanal yang berjalan membujur. Terdapat 4 struktur yang menyusun osteon yaitu :

- a. *Lamela*, merupakan lapisan matrik terkalsifikasi berbentuk silinder yang terletak konsentris
- b. *Lakuna*. Merupakan celah kecil berisi cairan, di dalamnya terdapat sel tulang yang terperangkap diantara jaringan keras lamela
- c. *Kanalikuli* adalah kanal berukuran sangat kecil berasal dari lakuna yang memancar ke segala penjuru. Kanalikuli saling berhubungan satu sama lain dan berhubungan ke dalam kanal Havers
- d. Kanal *Havers*, membujur dari masing-masing sistem haversian. Berisi pembuluh darah, pembuluh limfe dan saraf. Kanal *Havers* saling berhubungan melalui kanal *Volkman* yang berisi saraf dan pembuluh darah yang membawa darah dan limfe dari permukaan luar tulang *osteon*.<sup>4</sup>

## 2.1 Tulang kanelus

Pada tulang kanelus tidak di dapatkan *osteon* atau sistem *havers* tapi tersusun atas jaringan trabekula.<sup>2,4</sup>



Gambar 2. Gambar aliran darah ke tulang , 70 % dari suplai darah ke kortek berasal dari *arteri nutricia*

### 3 Fungsi Tulang

Fungsi tulang dapat di lihat dari

A. Anatomis struktural, memiliki 3 fungsi

1. Sebagai bingkai tubuh dan ekstermitas dalam menahan beban mekanik
2. sebagai pengangkat pada lokomotor otot-otot skletal
3. Pelindung organ-organ penting, seperti tulang tengkorak yang melindungi otak, thorak sebagai pelindung jantung, paru dan lain sebagainya.

B. Fisiologi, memiliki 2 fungsi

1. Sebagai tempat jaringan *haemopoitik* yang memproduksi *eritrosit*, *leukosit* dan *platelet*

2. Tempat penyimpanan *calcium, phosphorus, magnesium, dan sodium*.<sup>2</sup>

#### 4 Komponen Pembentuk Tulang

Terdiri dari bahan

##### A. Organik (30%)

Bahan organik memiliki susunan

1. *Matriks* (98%), terdiri dari
  - a. *Kolagen* (95%)
  - b. *Non kolagen* (5%)  
meliputi *osteokalsin, osteonektin, proteoglikan, sikloprotein, protein morfogenik, proteolipid, fosfoprotein*.
2. Sel tulang (2%)
  - a. Osteoblas
  - b. Osteosit
  - c. Osteoklas

B. Substansi anorganik /mineral (60%) yang paling penting adalah *kalsium* dan *fosfor* serta ion-ion lain seperti *magnesium, natrium, karbonat, hidroksil, fluorid, kalium* yang membentuk *kristal hidroksiapatit*  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

C. Air (10 %).<sup>2,3,4</sup>

#### 5 Sel Tulang

Secara embriologi sistem rangka mulai dibentuk pada akhir minggu ke empat yang berkembang dari *mesoderm* (lapisan *somatik*) paraksial dan lempeng lateral serta *krista neuralis*. *Mesoderm* paraksial membentuk sederetan balok-balok jaringan bersegmen pada masing-

masing sisi tuba neuralis, yang di kenal sebagai *somitomer* di daerah kepala dan *somit* dari daerah *oksipital* ke kaudal.

*Somit* berdiferensiasi menjadi satu bagian *ventromedial*, *sklerotom*, dan satu bagian *dorsolateral*. Pada akhir minggu keempat, sel-sel *sklerotom* menjadi *polimorf* dan

membentuk jaringan-jaringan yang terjalin longgar yang di kenal sebagai mesenkim atau jaringan penyambung mudigah. Merupakan hal yang khas bagi bagi sel mesenkim untuk berpindah dan berdiferensiasi kesegala arah. Sel mesenkim ini dapat menjadi fibroblas, kondroblas atau osteoblas.<sup>2,3</sup>

## 5.1 Osteoblas

Osteoblas berasal dari *multipotent stem* sel, yang juga ikut membentuk kartilago, otot, lemak, tendon dan kemungkinan juga jaringan ikat lain seperti kulit dan scar. Sebelum mencapai osteoblas yang matur maka ia terlebih dahulu melalui tahap pre osteoblas<sup>4</sup>

Osteoblas merupakan sel berinti tunggal yang terdapat umumnya pada permukaan luar tulang maupun permukaan dalam tulang. Osteoblas selalu di jumpai berkelompok sekitar 100-400 sel sepanjang permukaan tulang (periosteum, endosteum, permukaan trabekula). Dalam keadaan aktif sel ini berbentuk kuboid sedangkan dalam keadaan tidak aktif berbentuk pipih dan sering di sebut sebagai *bone lining sel*.<sup>4,5</sup>

Pada saat berlangsungnya pembentukan tulang ada beberapa tahapan yang berada di bawah kontrol osteoblas yaitu

1. Sintesis dan memproses kolagen tipe I di intraseluler
2. Mensekresi serabut kolagen ke ekstraseluler

3. Pembentukan mikro fibril, fibril dan akhirnya menjadi fiber dari kolagen
4. Maturasi serabut kolagen agar dapat terjadi penimbunan kristal *hidroksiapatit*

Salter (1999) mengatakan bahwa osteoblas yang merupakan salah satu tipe sel mesenkim yang berdiferensiasi sangat penting bagi proses osifikasi, karena kemampuannya untuk menghasilkan zat-zat organik intra seluler atau matrik, dimana kemudian akan mengalami kalsifikasi. Sekali matrik terkalsifikasi maka jaringan ini disebut sebagai tulang. Pada saat osteoblas telah di kelilingi oleh substansi organik intraseluler ia akan menempatkan diri di lakuna dan kini disebut sebagai osteosit.

Osteoblas memiliki tanggung jawab dalam hal sintesa komponen matrik tulang (kolagen dan glikoprotein). Mereka terletak pada permukaan jaringan tulang, secara berdampingan dan mirip dengan susunan sel epitel sederhana. Pada keadaan aktif mensintesa matriks, osteoblas akan berbentuk kuboid dengan suatu sitoplasma basofilik. Bila sintesa menurun, maka bentuknya akan menjadi pipih dan *basofilik* sitoplasmanya berkurang.<sup>2,4</sup>

Membran plasma osteoblas mengandung banyak *alkali fosfatase* yang keberadaannya dalam serum dapat digunakan sebagai petunjuk pembentukan tulang dan terdapat reseptor untuk hormon paratiroid, sedangkan reseptor estrogen dan vitamin D<sub>3</sub> terdapat pada nukleusnya.<sup>3,4,5</sup>

Menurut *Onoe et al* (1997) secara umum reseptor estrogen ada dua yaitu alfa dan beta, sedangkan yang terbanyak pada osteoblas adalah reseptor estrogen beta.<sup>4,5</sup>

## 5.2 Osteosit

Osteosit adalah osteoblas yang telah mensintesa matrik dan menempatkan diri di lakuna. Ia tidak memiliki kontribusi secara nyata dalam hal reasorpsi dinding lakuna. Osteosit selanjutnya akan berfungsi sebagai penerima sinyal berupa meningkat atau menurunnya stress mekanik yang terjadi pada tulang, yang selanjutnya mengirim suatu pesan kimia kepada sel permukaan (osteoblast) yang akan mengeluarkan faktor pertumbuhan atau sitokin yang mempunyai efek meningkatkan atau menurunkan massa tulang melalui proses pembentukan dan penyerapan tulang.<sup>5</sup>

Dengan menggunakan mikroskop cahaya, osteosit tampak tersusun konsentrik di sekitar lumen dari osteon dan diameter lamela-lamela. Osteosit memiliki tonjolan-tonjolan sitoplasma disebut prosesus membentuk hubungan dan komunikasi dengan osteosit-osteosit yang berdekatan melalui kanalikuli. Osteosit juga berhubungan dengan osteoblas pada permukaan tulang melalui prosesus yang terdapat dalam sistem kanalikuli. Prosesus osteosit sebagian besar terdiri atas mikrofilamen dengan diameter 5-7 nm.<sup>3,4,5</sup>

Menurut *Hosking* (1994) sel ini diperkirakan bertanggung jawab terhadap mekanisme rangsangan gaya mekanik. Gaya fiselektrik ini mengakibatkan di keluarkannya IGF I yang merangsang resting osteoblas menjadi aktif disamping merangsang pembentukan osteoblas baru.<sup>2</sup>

## 5.3 Osteoklas

Osteoklas adalah sel berinti banyak (2-100 nukleus percell), dengan diameter sel antara 20 hingga 100µm. Osteoklas memiliki gambaran

struktur yang unik. Karakteristik khas pada osteoklas berupa adanya “*ruffled border*” dan “*clear zone*”. *Ruffled border* adalah membran kusut dengan banyak sitoplasma yang berada di permukaan area reasorpsi tulang. Ia dikelilingi oleh organella yang bebas dari sitoplasma dan kaya akan protein kontraktil yang diidentifikasi sebagai “*clear zone*”. Reasorpsi tulang terjadi pada daerah “*ruffled border*”.<sup>2</sup>

Osteoklas mensekresi kolagenase dan enzim proteolitik lain yang menyerang matriks tulang dan melepas zat dasar yang mengalami kalsifikasi. Sel-sel tersebut aktif terlibat dalam pembersihan debris yang terbentuk selama resorpsi tulang.<sup>2,3</sup>

Osteoklas memiliki *prekursor hematopoitik stem-cell* untuk berkembang di dalam osteoklas prekursor. Sel-sel prekursor ini dapat di temukan dalam sumsum atau darah yang beredar. Osteoklas ini di jumpai pada tulang normal dan kadang-kadang di permukaan endosteal, haversian dan tulang periosteal. Bila osteoklas aktif, mitokondria mengisi sitoplasma untuk menyediakan sejumlah besar energi yang di perlukan untuk reasorpsi tulang. Ciri yang utama dari osteoklas adalah pelipatan kompleks membran sitoplasma di mana ia diaplikasikan pada tempat reasorpsi matrik tulang.<sup>5,5</sup>

## **6. Fraktur**

Fraktur perdefinisi disebut sebagai terputusnya kontinuitas struktur jaringan tulang atau tulang rawan yang umumnya disebabkan trauma, baik trauma langsung maupun tidak langsung. Akibat dari suatu trauma pada tulang dapat bervariasi tergantung pada jenis, kekuatan dan arahnya trauma.

## 7. Penyembuhan Fraktur

Penyembuhan fraktur normal merupakan suatu proses yang sangat menarik, khususnya karena kemampuan tulang untuk menyatu kembali tanpa meninggalkan parut.

Permasalahan bagi penderita fraktur adalah waktu yang di butuhkan untuk penyembuhan yang cukup panjang sehingga sangat mengganggu aktivitas dan produktivitas bagi mereka yang aktif.

Berapa lama fraktur dapat menyatu dan sembuh sempurna, tidaklah dapat dipastikan dengan tepat karena banyak faktor yang dapat mempengaruhi penyembuhan fraktur seperti umur, tipe fraktur, aliran darah dan faktor-faktor lain. Parkins membuat suatu perkiraan waktu penyembuhan fraktur yang sederhana. Suatu fraktur spiral pada ekstermitas atas, akan menyatu dalam 3 minggu dan untuk konsolidasi di kalikan dua menjadi 6 minggu. Fraktur yang sama pada ekstermitas bawah membutuhkan waktu dua kali dari fraktur pada ekstermitas atas untuk penyembuhan. Formula yang lebih memuaskan untuk fraktur spiral adalah 6-8 minggu untuk mencapai konsolidasi pada fraktur tungkai atas dan di butuhkan dua kali lebih lama untuk tungkai bawah. Tambahan 25% jika fraktur bukan fraktur spiral atau jika fraktur melibatkan femur.

Klasifikasi penyembuhan tulang menurut Perkin's	Spiral		Transvers	
	Union	Konsolidasi	Union	Konsolidasi
Extermitas atas	3	6	6	12
Extermitas bawah	6	12	12	24

Pengetahuan tentang respon tulang dan periosteum selama proses penyembuhan fraktur sangat penting sebagai konsep dasar dalam hal pencapaian penyembuhan yang sempurna (Shalter , 1999 ; Aplay, 2001).

A.Graham Apley (2001) membagi proses penyembuhan fraktur atas 5 fase yaitu

1. Fase kerusakan jaringan dan hematoma

Pada fase ini pembuluh darah robek dan terbentuk hematoma di sekitar fraktur. Karena kerusakan pembuluh darah tadi maka fragmen fraktur yang tidak mendapatkan suplai darah akan mati sepanjang satu atau dua milimeter

2. Fase inflamasi dan proliferasi seluler

Delapan jam setelah fraktur, terjadi reaksi inflamasi akut yang di ikuti dengan proliferasi sel di bawah periosteum menuju canalis medularis. Akibat pecahnya pembuluh darah maka terjadi kontak antara jaringan di luar pembuluh darah dengan darah menyebabkan terjadinya pembekuan darah dan ini dikenal sebagai hematoma. Bekuan darah hematoma ini menyebabkan trombosit mengeluarkan mediator-mediator untuk terjadinya proses inflamasi. Sebagai hasil proses inflamasi maka akan terbentuk jaringan granulasi yang mempunyai pembuluh darah. Dengan adanya pembuluh darah maka nutrisi dan oksigen pada daerah inflamasi tercukupi dan hal ini penting untuk penyusunan jaringan tulang .

3. Fase pembentukan kalus

Sel proliferasi memiliki potensial osteogenik maupun kondrogenik dalam kondisi yang sesuai. Sel-sel ini akan berkembang menjadi tulang dan atau menjadi tulang rawan pada keadaan tertentu . Massa selluler yang tebal yang merupakan tulang dan tulang rawan imatur akan membentuk kalus pada permukaan periosteal dan endosteal. Tulang imatur atau woven bone ini selanjutnya akan mengalami pemadatan sehingga daerah fraktur akan terfiksasi dan pergerakan

antar fragmen fraktur akan sangat berkurang. Selanjutnya dalam empat minggu fraktur akan menyatu.

Pada hewan coba (*rat*) proses pembentukan kalus ini di mulai pada minggu pertama hingga pertengahan minggu ke 2 dimana kalus yang terbentuk merupakan gabungan dari *hard callus* dan *Soft callus*.<sup>3</sup>

Mc Kibbin membagi terbentuknya kalus melalui 3 cara yaitu:

a. Kalus Ekterna

Di mana kalus hanya tumbuh ke satu arah saja, yaitu ke ujung fragmen tulang yang lain.

Ada 3 hipotesis yang menerangkan hal ini :

1. Teori kontak seluler

Bila ke 2 ujung fragmen tulang masih di hubungkan oleh periosteum maka sel osteoprogenitor akan berfungsi dengan baik untuk menghubungkan ke dua fragmen tersebut. Bila periosteum tidak ada, maka akan timbul sabuk dari kalus (*callus collar*). Bila oleh karena suatu hal, misalnya jauhnya jarak antara ke 2 ujung fragmen tulang, atau adanya interposisi, maka kalus yang sudah terbentuk dengan baik akan hilang dengan sendirinya setelah kira-kira 2 minggu oleh karena di serap oleh tubuh.

2. Fenomena bioelektrik

Differensiasi dari fibroblas di pengaruhi oleh faktor mekanis dan medan bioelektris di dalam jaringan. Metabolisme dari sel-sel tulang sendiri merupakan sumber listrik dan tempat patah tulang merupakan medan listrik dengan potensi yang paling negatif oleh karena di sana terjadi proses pertumbuhan sel-sel yang paling aktif menuju penyembuhan. Pertumbuhan

tulang baru terjadi pada daerah potensial negatif. Jadi pertumbuhan kalus hanya terjadi pada daerah dengan potensial listrik yang paling negatif yaitu antara kedua fragmen tulang.

### 3. Teori Humoral

Bahwa tiap ujung fragmen tulang mengeluarkan suatu zat yang dapat membantu penyembuhan suatu patah tulang. Zat ini di kenal dengan *wound hormone*

#### b. Kalus Medular

Pada penyembuhan dengan kalus medularis ini timbul sangat lambat sekali, dan penting berfungsi untuk mengisi ruang antar fragmen, bila jarak antara kedua fragmen lebar sekali.

#### c. Penyembuhan tulang primer

Pada penyembuhan tulang primer ini ujung fragmen tulang diinfiltrasi oleh osteon yang berasal dari jaringan tulang yang sehat, apabila jaringan tulang yang mati cukup banyak maka proses ini berjalan cukup lama. Revaskularisasi berasal dari jaringan pembuluh darah yang datang dari medula dan periosteum.

Untuk mencapai hard kalus, ada empat fase perubahan yang harus di lalui yaitu fase mesensimal, fase kondroid, fase kondroid-osteoid, dan fase osteogenik.

Pada fase mesensimal banyak di temukan sel fibroblast dan sel kondroblas, juga di temukan kolagen tipe I,II,III dan V. Sementara pada fase kondroid banyak ditemukan

kolagen tipe II dan IX. Pada fase kondroid-osteoid banyak di temukan kolagen tipe I,II,dan X. Pada fase osteogenik banyak di temukan kolagen tipe I. Proses kalsifikasi di mulai saat timbulnya kolagen tipe X.

Dengan proses mineralisasi ini akan dihasilkan hard kalus yang secara klinis menyebabkan fraktur stabil. Bahan ekstra seluler pada hard kalus terutama adalah kolagen tipe I yang di hasilkan oleh osteoblas.

Hughes 1995 melakukan analisa histokimia terhadap jaringan sekitar patah tulang pada hewan coba tikus, dan menemukan bahwa peningkatan ekspresi kolagen tipe I mulai hari ke delapan dan menurun pada pada hari ke 21.

Pada penelitian lain yang juga menggunakan hewan coba tikus, diketahui bahwa produksi kolagen tipe I ini muncul pada hari ke sembilan dan mencapai puncak pada hari ke 15

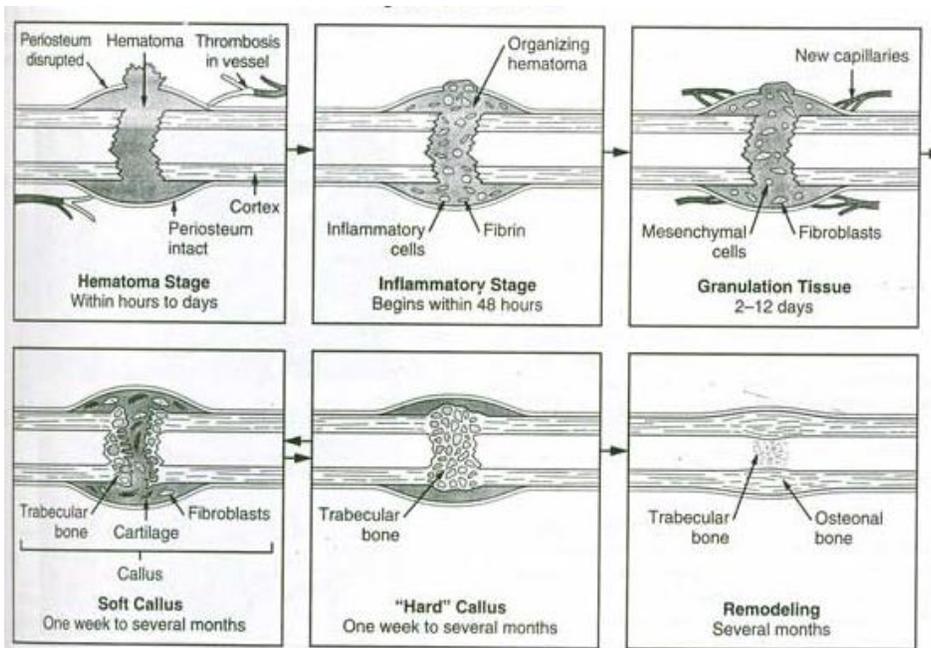
Fase konsolidasi

Pada fase ini, woven bone akan berubah menjadi lamellar bone sebagai akibat dari aktivitas osteoblas dan osteoklas. Tulang menjadi cukup rigid. Osteoblas akan melanjutkan tugasnya untuk mengisi sisa-sisa gap diantara fragmen fraktur dengan membentuk tulang baru. Sementara osteoklas akan mengabsorpsi debris-debris. Proses ini berlangsung lambat hingga beberapa bulan sebelum tulang dapat menahan berat badan

#### 4. Fase Remodelling

Pada fase ini fraktur telah di satukan oleh jembatan tulang solid yang mengintari daerah fraktur. Selama berbulan-bulan bahkan hingga tahunan proses penulangan yang pada awalnya kasar akan mengalami formasi dan reasorpsi tulang secara terus menerus. Pada bagian yang bertekanan tinggi akan di bentuk lamela yang lebih tebal.

Selama proses penyembuhan fraktur, periosteal akan memicu peningkatan sel-sel kondrogenik dan osteogenik pada kalus



Gambar 3. Gambar tahapan fraktur healing yang meliputi tahapan hematom, inflamasi, granulasi, “soft” kalus, “hard” kalus, serta remodeling

## 8. Sitokin dan Faktor Pertumbuhan Tulang

Penyembuhan patah tulang terjadi lewat serangkaian kegiatan selular yang diatur oleh mediator berupa protein lokal maupun yang datang melalui aliran darah. Faktor autokrin, parakrin dan endokrin menyebabkan sel memulai perubahan biokimia sehingga terjadi rangkaian reaksi penyembuhan.<sup>5</sup>

Berbagai *growth factor* atau faktor pertumbuhan terdapat pada membran plasma. Setiap faktor pertumbuhan mempunyai karakter reseptor yang merupakan ligand spesifik dan rangkaian *post binding signalling*<sup>6</sup>

*Transforming Growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) merupakan faktor pertumbuhan yang terbanyak ditemukan pada matrik tulang. Dikeluarkan saat resorpsi tulang, memperkuat aktifitas osteoblas untuk meningkatkan sintesis kolagen, meningkatkan kecepatan aposisi tulang, menghambat diferensiasi osteoklas. Aktifitas TGF- $\beta$  dikontrol oleh hormon paratiroid (PTH). *Transforming Growth factor- $\beta$*  adalah stimulator terkuat pada pembentukan tulang, didapatkan dalam kadar 0.1 mg/kg dan tulang merupakan sumber terbesar TGF- $\beta$  didalam tubuh. TGF- $\beta$  menjadi aktif selama proses pembentukan tulang, aktifitasnya atas rangsangan hormon paratiroid, *interleukin-1* dan 1,25 dihidrovitamin D. TGF- $\beta$  merupakan protein homodimer 25 kDa, aktifitasnya mitogenik, kemotaktik terhadap osteoblas. Berasal dari platelet, sel tulang, sel limfosit T dan sel limfosit B serta makrofag. TGF- $\beta$  mengatur proliferasi sel, diferensiasi dan sintesis matriks ekstraseluler. Pada proses penyembuhan patah tulang TGF- $\beta$  berperan untuk memulai reparasi, khondrogenesis dan

pembentukan tulang. TGF- $\beta$  merangsang ekspresi gen untuk pembentukan kalus, merangsang proliferasi sel mesenkim dan diferensiasi osteoblas serta kondrosit.<sup>6,7</sup>

*Insulin Like Growth Factor* (IGF) yang terdapat pada jaringan tulang adalah IGF-1 dan IGF-2, sintesis IGF-1 dirangsang oleh PTH dan *prostaglandin E2* (PGE2) dan dihambat oleh kostisol. IGF-1 meningkatkan kecepatan aposisi tulang, melalui peningkatan replikasi preosteoblas dan sintesis kolagen oleh osteoblas, dan penurunan resorpsi tulang. Secara umum IGF-1 berperan dalam mempertahankan massa tulang normal.

*Interleukin-1* ( IL-1) merupakan perangsang utama untuk resorpsi tulang, merangsang mitogenik prekursor osteoklas, meningkatkan proliferasi dan diferensiasinya. Fungsi ini diperkuat oleh *Tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), bekerja sinergi dengan PTH dan peptida yang terkait dengan PTH. *Interleukin-6* (IL-6) merupakan protein fase akut, memperkuat resorpsi tulang bersama IL-1 dan TNF- $\alpha$  melalui rangsang mitogenesis dari garis osteoklas. Sintesis IL-6 dipengaruhi oleh PTH, IL-1 dan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

*Bone Morphogenic Protein-2* (BMP-2) adalah anggota superfamili TGF- $\beta$ , merangsang diferensiasi sel progenitor menjadi osteoblas dan kondroblas, berperan pada pembentukan tulang ektopik. BMP-2 terdapat pada matrik tulang dan dilepas bersama aktifitas resorpsi pada daerah cedera. BMP-2 mempunyai berat molekul yang rendah (19 Kilo dalton), didapatkan pada pemurnian atau ekstraksi proteoglikan dan demineralisasi tulang.<sup>7</sup>

## 9. Petanda Biokimia Pembentukan Tulang

Untuk melihat terjadinya aktivitas pembentukan tulang, tidak selalu harus dilakukan dengan metode *invasif* seperti pada pemeriksaan histomorfometri dan pemeriksaan histologi tulang. Pemeriksaan biokimia sebagai pertanda pembentukan tulang dapat di ukur melalui pemeriksaan darah dan urine sebagai bahan pemeriksaan dan akan mencerminkan suatu proses sistematik.

### 9.1 Alkali fosfatase

Alkali fosfatase di hasilkan oleh tulang dan organ-organ lain seperti hati, usus, plasenta, ginjal. Alkali fosfatase tulang dan hati merupakan isoenzim yang utama beredar dalam sirkulasi. Alkaline fosfatase menyebabkan presipitasi  $(Ca)_3(PO_4)_2$  yaitu bentukan amorf yang kemudian akan menjadi produk akhir berupa kristal hidroksiapatit. Alkali fosfatase bersama dengan fosfatase yang lain juga berperan untuk menetralkan efek penghambatan yang ditimbulkan oleh pirofosfat

### 9.2 Alkali fosfatase tulang

Alkali fosfatase tulang (*bone alkaline phosphatase*) terletak di permukaan membran plasma osteoblas dan terlibat dalam pembentukan dan mineralisasi tulang. Di hasilkan oleh osteoblas dalam jumlah tinggi selama pembentukan tulang, di lepas kedalam sirkulasi dan merupakan pertanda yang baik untuk melihat aktivitas pembentukan tulang.

### 9.3 Osteokalsin/protein gla tulang (*bone gla protein/BGP*)

Osteokalsin di produksi osteoblas selama mineralisasi matriks dan sintesisnya tergantung vitamin K. Sebagian kecil osteokalsin di

sekresikan ke dalam sirkulasi dan dapat di ukur secara imunokimiawi. Osteokalsin juga di eksresikan lewat urine pada keadaan ginjal yang normal

#### 9.4 Propeptida prokolagen tipe I

Dapat di pakai sebagai parameter untuk sintesa kolagen. Propeptida ini masuk kedalam sirkulasi dengan rasio equimolar dalam kolagen yang baru di bentuk..

### **Daftar Pustaka**

1. Apley, 2010. Apley's System of Orthopaedics and Fractures. 9<sup>th</sup>ed. Butterworth-Heinemann Oxford. pp 116-20
2. Einhorn Thomas A : " Orthopaedic Basic Science fundamental of Clinical practice, 3th edition Americans Orthopaedic Association, 2012, P : 181-88
3. Burkit GH, Young B, Heath JW. 2003. Wheater's Functional Histology. 3<sup>rd</sup> edition Melbourne : Churchill Livingstone, pp 176-177,180.
4. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, 2011, Cytokinesin ; Abbas AK, ed Cellular and Molecular Immunology, 5<sup>th</sup> ed. WB Saunders company , Philadelphia pp 235-42
5. Buckley R, 2010. Bone and Joint Decade 2000-2010, [http://www.emedicine.com/orthoped/opic\\_636.htm](http://www.emedicine.com/orthoped/opic_636.htm). tgl akses 17 juni 2014
6. Buckwalter J, 2008. Orthopaedic Basic Science Biology and Biomechanics of the Musculoskeletal System, American Academy of Orthopaedic Surgeon 2<sup>nd</sup> edition ,372-95
7. Wiss Ronald A, 2011,Fracture master techniques in Orthopaedic surgery, 3th edition , lippicott William & Wilkins

## *Stereotactic Radiosurgery Pada Skull Base Tumor*

<sup>1</sup>Rima Novirianthy, <sup>2</sup>Henry Kodrat

<sup>1</sup>Bagian Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala,  
Banda Aceh

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Pelita Harapan, Jakarta

### **Abstrak**

*Skull base tumor* merupakan suatu tantangan bagi klinisi, terutama terkait dengan penatalaksanaannya. Hal ini disebabkan karena dasar tengkorak merupakan area yang sulit dilakukan pendekatan secara pembedahan dan memiliki banyak struktur kritis di sekitarnya. *Stereotactic radiosurgery* dapat menjadi pilihan pada *skull base tumor*, baik itu sebagai terapi primer, pada pasien yang tidak dapat dilakukan tindakan pembedahan atau menolak tindakan pembedahan, maupun sebagai terapi ajuvan pasca tindakan pembedahan. *Stereotactic radiosurgery* terbukti dapat mengontrol pertumbuhan tumor dengan efek samping yang minimal.

Kata Kunci: *stereotactic radiosurgery, skull base tumor*

## Pendahuluan

*Skull base tumor* adalah tumor yang muncul di dasar tengkorak, baik itu berasal dari struktur dasar tengkorak itu sendiri, struktur neurovaskuler, meningen, maupun dari luar tengkorak yang menjalar ke dasar tengkorak. Beberapa *skull base tumor* yang sering dijumpai antara lain: meningioma, adenoma hipofisis, kraniofaringioma, dan schwanoma vestibular. Secara histologi *Skull base tumor* umumnya bersifat jinak meskipun juga terdapat jenis ganas.

Gejala pada *skull base tumor* bervariasi tergantung lokasi dan jenis tumornya. Gejala umumnya disebabkan kompresi ke jaringan saraf sekitarnya dan hanya dapat berkurang bila kompresi tersebut dihilangkan. Penatalaksanaan utama *skull base tumor* adalah pembedahan. Namun pembedahan pada tumor ini sulit dilakukan dan beresiko karena terdapat banyak struktur kritis di daerah ini.

Tabel 1. Klasifikasi *skull base tumor*

<b><i>Tempat asal tumor</i></b>	<b><i>Jenis Patologi</i></b>
Struktur neurovaskuler dan meningen basalis	Meningioma Schwanoma Adenoma hipofisis Kraniofaringioma Paraganglioma Hemangioperisitoma
Basis kranii	Chordoma Kondrosarkoma Osteosarkoma Plasmasitoma Metastasis
Subkranial dengan ekstensi ke atas	Karsinoma sinonasal Neuroblastoma olfaktorius

---

Angiofibroma juvenile  
Karsinoma nasofaring  
Karsinoma adenoid kistik  
Sarkoma

---

*Stereotactic radiosurgery* adalah suatu teknik radioterapi dimana radiasi dosis tinggi diberikan secara tepat dan konformal pada target intrakranial sehingga menghasilkan respon radiobiologi yang diinginkan dengan meminimalkan dosis pada jaringan normal di sekitarnya. *Stereotactic* berasal dari bahasa Yunani “stereos” berarti solid dan “taxis” berarti pengaturan atau urutan orientasi. Sehingga bisa disimpulkan prinsip *stereotactic radiosurgery* adalah immobilisasi pasien, akurasi target, pemberian dosis radiasi yang tinggi dan distribusi dosis yang heterogen dengan gradient dosis yang curam (rapid fall-off).

SRS dapat dilakukan dengan peralatan GammaKnife® atau *linear accelerator* khusus yang memiliki spesifikasi pendukung. *GammaKnife* menggunakan 201 sumber cobalt-60 terkolimasi.



Gambar 1. Pesawat GammaKnife

*Stereotactic radiosurgery* (SRS) menyiratkan pemberian radiasi tunggal dengan dosis besar, yang bersifat tumorisidal, ablatif dan/atau

menyebabkan *sclerosis* pembuluh darah. SRS dapat menghambat pertumbuhan tumor dan regresi tumor terjadi karena proses kematian sel. *Tumor growth control* diperoleh pada > 90% pasien *skull base tumor* dengan histologi jinak. Selain itu tumor jinak juga cenderung menyusut perlahan-lahan selama bertahun-tahun setelah tindakan SRS. Oleh karena SRS bersifat hanya menghambat pertumbuhan tumor, *skull base tumor* dengan gejala neurologik yang disebabkan karena kompresi saraf harus dilakukan terapi dengan pembedahan terlebih dahulu.

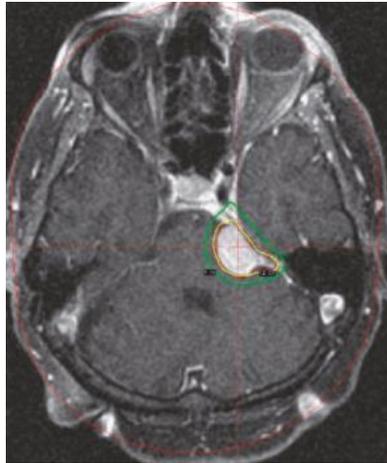
### ***Stereotactic radiosurgery pada Skull base tumor***

#### **a. Meningioma**

Meningioma mewakili kira-kira 15% dari neoplasma intra kranial pada orang dewasa. Reseksi bedah merupakan pengobatan terpilih ketika pengangkatan tumor total dapat dilakukan dengan morbiditas yang dapat diterima. Reseksi tumor total mungkin pada 38 -80% dari penderita, tergantung dari lokasi tumor primer. Lokasi meningioma yang berdekatan antara dengan struktur neurovaskuler penting menyebabkan reseksi komplis menjadi sulit tercapai.

SRS menjadi alternatif pada pasien dengan meningioma ukuran kecil sampai sedang. Studi retrospektif oleh Pollock dkk mendapatkan *progression free survival* setelah tindakan SRS sebanding dengan reseksi meningioma Simpson grade 1 pada pasien dengan meningioma ukuran kecil sampai sedang dan memberikan kontrol tumor yang lebih superior pada pasien dengan grade 2 atau grade 3-4. Duma dkk melaporkan 34 pasien meningioma sinus kavernosus yang dilakukan SRS, didapatkan regresi tumor pada 56% pasien. Tidak dijumpai satu pun pasien yang mengalami endokrinopati atau paresis otot ekstraokuli. Sehingga bisa

disimpulkan SRS dapat menjadi alternatif dari *microsurgery* pada meningioma sinus kavernosus ukuran kecil – moderat.



Gambar 2. SRS pada meningioma *cerebellopontine angle*, dosis 12 Gy

### **b. Neuroma Akustik**

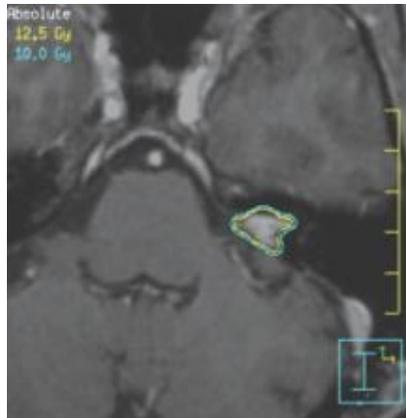
Neuroma Akustik (juga dikenal sebagai Schwannoma Vestibular) merupakan tumor jinak intrakranial ekstra aksial yang berkembang dari saraf kranial ke delapan, yaitu berasal dari sel schwann pada selaput myelin dari bagian vestibular dari saraf tersebut. Neoplasma yang tumbuh lambat ini umumnya berasal dari *canalis auditorius internal* dan meluas ke *meatus acusticus internal* ke sudut *cerebellopontine*.

Gejala yang umumnya muncul pada tumor ini pada umumnya adalah kehilangan pendengaran unilateral (90%) dan kadang disertai tinnitus. Pasien juga dapat mengalami vertigo serta gangguan nervus trigeminal dan fasialis. Lebih dari 90% dari tumor bersifat unilateral.

Pilihan pengobatan untuk neuroma akustik termasuk observasi, *microsurgery*, SRS dan SRT. Strategi *watchful waiting* penting untuk dipertimbangkan karena neuroma akustik adalah tumor yang tumbuh

lambat dan bahkan ada yang dilaporkan dengan pengecilan spontan. Akan tetapi, laporan mengenai penurunan fungsi neurologis selama terapi konservatif mengakibatkan pilihan ini hanya diperuntukkan bagi pasien dengan ukuran tumor sangat kecil (<7mm) dan asimtomatis.

Reseksi bedah telah digunakan secara luas sebagai pengobatan dari neuroma akustik. Kontrol lokal yang dilaporkan sangat baik, namun tergantung ukuran tumor. Reseksi yang komplis memberikan kontrol lokal yang baik namun resiko kehilangan pendengaran dan cedera saraf fasialis yang bermakna.

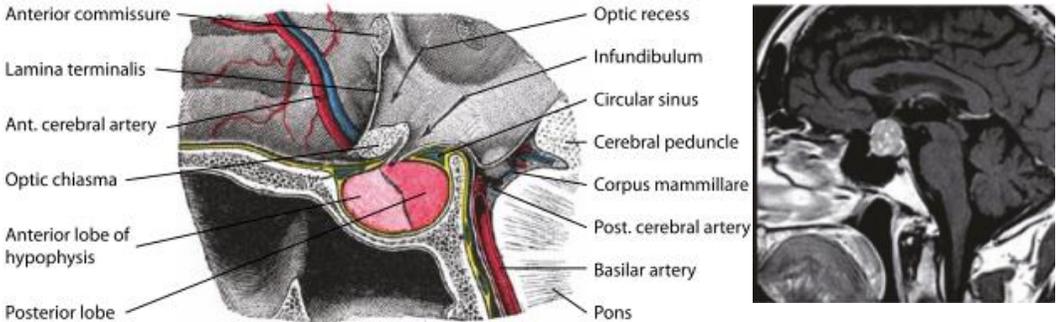


Gambar 3. SRS pada neuroma akustik, dosis 12,5 Gy

Karpinos dkk melaporkan angka neuropati trigeminal atau fasialis yang rendah dan durasi rawat inap yang rendah pasca SRS dibandingkan *microsurgery*. Selain itu SRS juga memberikan preservasi fungsi pendengaran yang lebih baik dibandingkan *microsurgery*. Sehingga SRS dapat menjadi alternatif *microsurgery*. Pada studi yang dilakukan oleh Flickinger dkk didapatkan berhentinya pertumbuhan tumor dan preservasi pendengaran dan morbiditas saraf trigeminal dan fasialis yang

minimal setelah dilakukan SRS pada neuroma akustik dengan dosis perifer 12 – 13 Gy.

### c. Adenoma Hipofisis



Gambar 4. Hipofisis dan jaringan di sekitarnya

Adenoma hipofisis merupakan tumor jinak dari adenoma hypofisis dan mewakili 10%-20% dari semua tumor intrakranial pada orang dewasa. Tumor ini dapat menyebabkan defek lapangan pandang, hipopituitarisme dan gejala neurologis yang lain. Adenoma yang fungsional dapat menyebabkan gangguan metabolik karena hipersekresi dari hormon hipofisis yang dapat mengancam nyawa ketika terjadi hipersekresi berat. Reseksi trans-sfenoid merupakan terapi pilihan dari *non prolactin-secreting microadenoma*. Terapi agonist seperti bromokriptin atau carbegoline biasanya digunakan untuk mengontrol *prolactin-secreting microadenoma*.

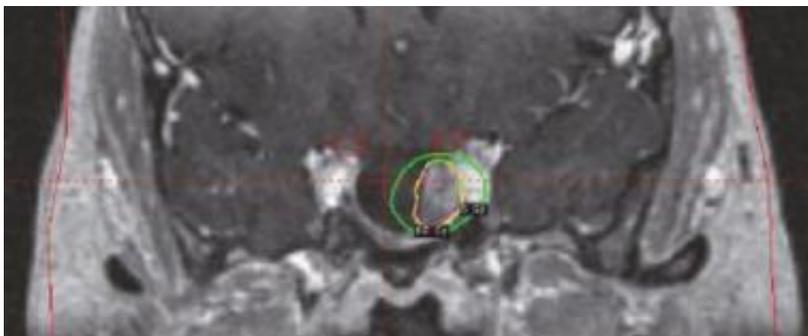
SRS telah digunakan untuk mengobati pasien dengan adenoma hipofisis selama lebih dari 30 tahun. Tujuan SRS pada adenoma hipofisis adalah untuk mencegah pertumbuhan lanjut tumor Beberapa studi

mencatat lebih dari 95% pasien dengan adenoma hipofisis mengalami pengecilan tumor atau lesi yang menetap setelah SRS. Remisi secara biokimia terjadi pada kira-kira 80% pasien dengan adenoma hipofisis yang mensekresi hormon. Waktu untuk fungsi endokrin berfungsi normal berkisar 1 sampai 5 tahun. Landolt pertama melaporkan bahwa tingkat sekresi hormon sekresi menurun secara cepat setelah SRS dengan Gamma Knife dibandingkan radiasi konvensional.

SRS telah dipakai secara luas pada adenoma hipofisis karena kemampuannya untuk memberikan fraksi tunggal secara aman dan untuk mengurangi dosis ke struktur normal kritis. Namun SRS tidak dapat mengobati lesi yang menempel atau melibatkan kiasma optikum atau saraf optik. Dalam kondisi ini, radioterapi *stereotactic* terfraksinasi dengan dosis konvensional dapat menjadi pilihan.

Karena efek dari SRS bertahap dibandingkan dengan reseksi bedah, reseksi bedah merupakan pengobatan terpilih untuk tumor besar yang mengakibatkan hilangnya penglihatan atau pasien dengan penyakit Cushing atau acromegaly simtomatis. Akan tetapi SRS efektif untuk pasien adenoma hipofisis dengan residu tumor atau kekambuhan setelah reseksi bedah, atau pada pasien yang dipertimbangkan memiliki resiko tinggi untuk prosedur bedah.

Efek samping jangka-panjang dari SRS jarang terjadi, kecuali hipofungsi dari kelenjar hipofisis. Gangguan penglihatan setelah SRS jarang terjadi apabila dosis maksimum ke saraf mata dibawah 10 Gy.



Gambar 5. Distribusi dosis SRS pada pasien Adenoma hipofisis makroskopik, dosis di tepi tumor 15 Gy (garis kuning), dosis kiasma optikus di bawah 8 Gy (garis hijau)

#### **d. Kraniofaringioma**

Kraniofaringioma biasanya tumbuh lambat, ekstra-aksial, mempunyai epitel skuamosa, dan kadang-kadang berupa tumor kistik dengan komponen kalsifikasi yang berasal dari sisa duktus kraniofaringeal dan atau *Rathke cleft*. Walaupun kraniofaringioma merupakan tumor dengan gambaran histologi jinak, tetapi dapat menjadi agresif, karena tumor ini dapat menginfiltrasi ke struktur jaringan sekitarnya. Penatalaksanaan bersifat individual tergantung dari gejala yang muncul dari setiap pasien. Pilihan penatalaksanaan terbaik adalah reseksi tumor komplit. Pilihan dari pendekatan bedah ditentukan oleh lokasi tumor primer dan pola penyebaran tumor. Tumor yang menempel ke struktur vaskuler di sekelilingnya merupakan penyebab yang paling sering dari pengangkatan tumor inkomplit. Walaupun dengan pengangkatan total, kraniofaringioma sering kambuh dan memerlukan penatalaksanaan tambahan. SRS telah digunakan sebagai pendekatan *minimally invasive* untuk penatalaksanaan dari kekambuhan kraniofaringioma atau jika ada residu.

Studi retrospektif oleh Niranjana dkk didapati kesimpulan bahwa kontrol tumor lokal 5 tahun dengan SRS sama dengan radioterapi konformal; akan tetapi potensi resiko dari efek samping akut atau lambat,

termasuk efek samping endokrin, visual dan kognitif lebih rendah pada SRS. SRS juga dapat digunakan sebagai terapi utama setelah biopsi pada pasien dengan tumor berukuran kecil pada lokasi kritis yang dihubungkan dengan resiko pembedahan yang tinggi. Pada kasus campuran tumor solid dan kistik, hasilnya akan lebih baik jika komponen kistik dan solid secara komplit dilingkupi oleh dosis radiasi.

#### **e. Ekstensi dari Subkranial**

Ekstensi dari subkranial umumnya berasal dari karsinoma sinonasal, neuroblastoma olfaktori, angiofibroma juvenil, karsinoma nasofaring, maupun primer lainnya. Ekstensi kelainan tersebut ke dasar tengkorak, baik itu rekurensi, maupun metastasis, merupakan masalah yang sulit. Hal tersebut dikarenakan akses yang sulit untuk pembedahan, respon yang jelek terhadap kemoterapi serta telah mendapatkan radiasi lengkap. Pada keadaan seperti ini, SRS dapat menjadi pilihan karena memberikan kontrol lokal yang baik serta mengurangi gejala yang diderita pasien dengan morbiditas yang dapat diterima. Cmelak dkk melakukan SRS pada 59 kasus lesi metastasis pada basis kranii dan mendapatkan SRS dapat menjadi pilihan modalitas dengan respon terapi yang baik.

#### **Daftar Pustaka**

1. Flickinger JC, Niranjan A. *Stereotactic radiosurgery and Radiotherapy*. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, ed. *Principle and Practice of Radiation Oncology* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, 2008; p. 378-388.
2. Roberge D, Menard C, Bauman G, Chan A, Mulroy L et al. *Radiosurgery scope of practice in Canada: A report of the Canadian association of radiation oncology (CARO) radiosurgery advisory committee*. *Radiother Oncol* 2010; 95: 123-128.

3. Murphy ES, Suh JH. Radiotherapy for vestibular Schwannomas: A critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 985-997.
4. Pollock BE, Stafford SL, Utter A, Giannini C, Schreiner SA. *Stereotactic radiosurgery* provides equivalent tumor control to Simpson Grade 1 resection for patients with small- to medium-size meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1000-1005.
5. Lim KHC, Lo SS. Pituitary Tumors. In: Brady LW, Lu JJ, ed. *Decision Making in Radiation Oncology* volume 2. Berlin, Springer, 2011; p. 924-940.
6. Kopp C, Fauser C, Muller A, Astner ST, Jacob V, Lumenta C et al. Stereotactic fractionated radiotherapy and linac radiosurgery in the treatment of vestibular schwannoma – report about both stereotactic methods from a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80: 1485-1491.
7. Karpinos M, The BS, Zeck O, Carpenter LS, Phan C et al. Treatment of acoustic neuroma: *Stereotactic radiosurgery* vs. microsurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1410-1421.
8. Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjan A, Maitz A, Voynov G et al. Acoustic neuroma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 225-230.
9. Radiosurgery Practice Guidelines Initiative. *Stereotactic radiosurgery* for Patients with Vestibular Schwannoma. Radiosurgery Practice Guideline Report #4-06. International Radio Surgery Association, May 2006.
10. Snead FE, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. Long-term outcomes of radiotherapy for pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 994-998.
11. Pollock BE. Radiosurgery for pituitary adenoma. In: Szeifert GT, Kondziolka D, Levivier M, Lunsford LD, ed. *Radiosurgery and pathological fundamentals*. Prog Neurol Surg. Basel: Karger 2007; 20: 164-171.
12. Choi WH, Biagoli MC. Pituitary Tumors. In: Brady LW, Lu JJ, ed. *Radiation Oncology: An Evidence-Based Approach*. Berlin: Springer, 2008; p. 501-509.
13. Radiosurgery Practice Guidelines Initiative. *Stereotactic radiosurgery* for Patients with Pituitary Adenoma. Radiosurgery Practice Guideline Report #3-04. International Radio Surgery Association, April 2004.
14. Niranjan A, Kano H, Manthieu D, Kondziolka D, Flickinger JC et al. Radiosurgery for craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 64-71.
15. Parsa AT, Bruce JN. Pineocytoma. In: Berger MS, Prados MD, editors. *Textbook of Neuro-Oncology*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005, 240-247.

16. Lunsford LD, Witt TC, Kondziolka D, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery of anterior skull base tumor. *Clin Neurosurg* 1995, 42:99-118.
17. Cmelak AJ, Cox RS, Adler JR, Fee WE, Goffinet DR. Radiosurgery for skull base malignancies and nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 997-1003.
18. Duma CM, Lunsford LD, Douglas MD, Harsh GR. Stereotactic radiosurgery of cavernous sinus meningiomas as an addition or alternate. *Neurosurg*1993, 32: 699-705.
19. McHaffie DR, Khuntia D, Suh JH, Tome W, Mehta MP. Stereotactic irradiation: Linear accelerator and gamma knife. In: Gunderson LS, Tepper JE, ed. *Clinical Radiation Oncology* 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012, 331-344.
20. Plowmann PN. Pituitary radiotherapy. In: Hay ID, Wass JA, editors. *Clinical Endocrine Oncology* 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Blackwell; 2008, 231-236.

## *Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome Prevention*

Liza Salawati

*Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat/Ilmu Kedokteran Komunitas  
Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala Banda Aceh*

**Abstrak.** *Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome (HIV/AIDS)* merupakan masalah besar yang mengancam penduduk di seluruh dunia. Sejak pertama kali di temukan di Indonesia pada tahun 1987 penyakit menular ini terus meningkat dengan jumlah kumulatif sampai dengan September 2014 adalah 150.296 kasus HIV dan 55.799 kasus AIDS, persentase tertinggi pada kelompok umur 20-29 tahun (32,9%) di ikuti umur 30-39 tahun (28,5%). Di Provinsi Nanggroe Aceh Darussalam (NAD) terdapat 162 kasus HIV dan 193 kasus AIDS. Prevalensi kasus AIDS di NAD sebanyak 4,29% per 100.000 penduduk. Meskipun berbagai upaya pencegahan terus dilakukan HIV/AIDS sangat sulit untuk di kendalikan. Penularan HIV terjadi dalam berbagai cara, baik melalui hubungan homoseksual, heteroseksual, penggunaan jarum suntik yang sama secara bergilir pada pengguna narkotika, transfusi komponen darah, hingga penularan dari ibu yang positif HIV kepada bayi yang dilahirkannya. Infeksi HIV juga telah mengenai semua golongan masyarakat, baik kelompok perilaku risiko tinggi maupun masyarakat pada umumnya. Penularan HIV secara seksual dapat dicegah dengan berpantang seks, hubungan monogami antara pasangan yang tidak terinfeksi, seks non-penetratif dan penggunaan kondom pria atau kondom wanita secara konsisten dan benar.

**Kata kunci:** Pencegahan, HIV, AIDS,

**Abstract.** *Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome (HIV/AIDS)* is a major problem that threatens people all over

*the world. Since it was first found 1987 in Indonesia, this infectious disease continues to increase with cumulative amount up to September 2014 was 150.296 case of HIV and 55.799 AIDS cases, the highest percentage in aged 20-29 years (32.9%) at follow age 30 -39 years old (28.5%). In Nanggroe Aceh Darussalam (NAD) there are 162 cases of HIV and 193 AIDS cases. The prevalence of AIDS cases in NAD as much as 4.29% per 100.000 populations. Although prevention efforts continue to do HIV/AIDS is very difficult to control. HIV transmission occurs in a variety of ways, either through homosexual, heterosexual, use the same syringe in rotation on drug users, transfusion of blood components, to the transmission of HIV positive mothers to infants who are born. HIV infection has also been informed of all segments of society, both high-risk behavior groups and the community at large. Sexual transmission of HIV can be prevented by abstinence, monogamous relationship between uninfected partners, non-penetrative sex and condom use male or female condoms consistently and correctly.*

**Keywords:** *Prevention, HIV,AIDS.*

## **Pendahuluan**

*Human Immunodeficiency Virus* adalah virus yang menyerang daya tahan tubuh manusia sehingga sistem kekebalan manusia dapat menurun tajam bahkan hingga tidak berfungsi sama sekali.<sup>1</sup> AIDS merupakan kumpulan dari gejala atau penyakit akibat menurunnya kekebalan tubuh yang disebabkan oleh virus HIV.<sup>2</sup> Virus HIV memasuki sel kemudian melepaskan selubungnya, mengeluarkan enzim *reverse transcriptase* yang memungkinkan DNA ditranskripsi dari RNA virus sehingga HIV dapat menggandakan gen mereka. DNA virus bergabung dengan DNA inangnya, ini adalah dasar dari infeksi kronis HIV. Sasaran utama virus HIV adalah sel limfosit yang berasal dari *thymus*, yaitu sel *helper/inducer*. Pada permukaan sel ini terdapat molekul glikoprotein disebut CD4+, yang berikatan dengan glikoprotein *envelope* HIV. Kerusakan CD4+ pada limfosit ini merupakan salah satu penyebab terjadinya efek

imunodefisiensi oleh virus.<sup>3</sup> Setelah terjadi infeksi, HIV mula-mula bereplikasi dalam kelenjar limfe regional. Hal tersebut mengakibatkan terjadinya peningkatan jumlah virus secara cepat di dalam plasma, biasanya lebih dari 1 juta kopi/ $\mu$ l. Tahap ini disertai dengan penyebaran HIV ke organ limfoid, saluran cerna dan saluran genital.<sup>4</sup> Virus tersebar luas ke seluruh tubuh selama masa ini dan menjangkiti organ limfoid. Pada tahap ini terjadi penurunan jumlah sel T CD4<sup>+</sup> yang beredar secara signifikan. Respons imun terhadap HIV terjadi selama 1 minggu sampai 3 bulan setelah terinfeksi, viremia plasma menurun dan level sel CD4<sup>+</sup> kembali meningkat. Tetapi respon imun tidak mampu menyingkirkan infeksi secara sempurna dan sel-sel yang terinfeksi HIV menetap dalam limfoid.<sup>5</sup> Fase ini mereda secara spontan dalam 14 hari. Menurunnya penyakit primer pada kebanyakan pasien diikuti dengan masa asimtomatis yang lama namun selama masa tersebut replikasi HIV terus berlanjut dan terjadi kerusakan sistem imun.<sup>4</sup> Partikel virus bergabung dengan DNA sel pasien dalam tubuh Orang Dengan HIV/AIDS (ODHA), bila seseorang terinfeksi HIV seumur hidup ia akan tetap terinfeksi. Orang yang terinfeksi HIV, sebagian berkembang masuk tahap AIDS pada 3 tahun pertama, 50% berkembang menjadi pasien AIDS sesudah 10 tahun dan sesudah 13 tahun hampir semua orang yang terinfeksi HIV menunjukkan gejala AIDS kemudian meninggal. Infeksi HIV tidak akan langsung memperlihatkan tanda atau gejala tertentu. Sebagian memperlihatkan gejala tidak khas pada infeksi HIV akut, 3-6 minggu setelah terinfeksi. Gejala yang terjadi adalah demam, nyeri menelan, pembengkakan kelenjar getah bening, ruam, diare, atau batuk. Setelah infeksi akut, dimulailah infeksi HIV asimtomatik (tanpa gejala). Masa tanpa gejala ini umumnya berlangsung selama 8-10 tahun. Tetapi ada sekelompok kecil orang yang perjalanan penyakitnya amat cepat, dapat hanya sekitar 2 tahun dan ada pula yang perjalanannya lambat (*non-progressor*). Seiring dengan

makin memburuknya kekebalan tubuh, ODHA mulai menampakkan gejala-gejala akibat infeksi oportunistik seperti berat badan menurun, demam lama, rasa lemah, pembesaran kelenjar getah bening, diare, tuberkulosis, infeksi jamur, herpes dan lain-lain.<sup>2</sup> Gejala-gejala yang ditunjukkan orang yang terinfeksi HIV berubah menjadi AIDS bisa dilihat dari 2 gejala yaitu gejala mayor (gejala yang umum terjadi) dan gejala minor (gejala tidak umum terjadi). Gejala mayor mencakup keadaan berat badan menurun lebih dari 10% dalam 1 bulan, diare kronis yang berlangsung lebih dari 1 bulan dan demam berkepanjangan lebih dari 1 bulan. Sedangkan gejala minornya adalah batuk menetap lebih dari 1 bulan, ruam makulopapular persisten, adanya herpes zoster multisegmental dan herpes zoster berulang, kandidiasis orofaringeal, herpes simpleks kronis progresif dan limfadenopati generalisata. Seseorang dianggap AIDS apabila menunjukkan tes HIV positif, sekurang-kurangnya 2 gejala mayor, 1 gejala minor dan gejala ini bukan disebabkan oleh keadaan lain yang tidak berkaitan dengan infeksi HIV, ada gambaran meningitis kriptococcal dan atau tanpa sarkoma kaposi.<sup>6</sup> Bila pada orang yang terinfeksi HIV selama beberapa tahun tidak menunjukkan gejala disertai dengan tanpa pengobatan ARV maka secara bertahap sistem kekebalan tubuh akan memburuk dan akhirnya pasien menunjukkan gejala klinik yang makin berat, pasien masuk tahap AIDS. Gejala klinis tidak tampak pada orang baru terinfeksi HIV namun terjadi replikasi HIV yang tinggi sekitar 10 partikel setiap hari. Replikasi yang cepat ini disertai dengan mutasi HIV yang menimbulkan HIV resisten. Bersamaan dengan replikasi HIV, terjadi kehancuran limfosit CD4+ yang tinggi, untungnya tubuh masih bisa mengkompensasi dengan memproduksi limfosit CD4+ sekitar 10 sel setiap hari. Perjalanan penyakit lebih progresif pada pengguna narkotika. Lebih dari 80% pengguna narkotika terinfeksi virus hepatitis C. Semakin lama seseorang menggunakan narkotika suntikan

maka semakin mudah ia terkena pneumonia dan tuberkulosis. Infeksi secara bersamaan ini akan menimbulkan efek yang buruk. Infeksi oleh kuman penyakit lain akan menyebabkan virus HIV membelah dengan lebih cepat sehingga jumlahnya akan meningkat pesat. Selain itu juga dapat menyebabkan reaktivasi virus di dalam limfosit T. Akibatnya perjalanan penyakitnya biasanya lebih progresif.<sup>2</sup>

## 2. Stadium HIV/AIDS

Stadium adalah salah satu cara yang digunakan untuk memantau perkembangan HIV guna dilakukannya penanganan secara cepat dan tepat kepada penderita. Klasifikasi utama yang sering digunakan sebagai dasar pembagian stadium saat ini ada dua sumber yaitu klasifikasi HIV yang dikeluarkan oleh CDC dan WHO. Pembagian stadium HIV oleh CDC digunakan untuk menilai tingkat keparahan HIV yang didasarkan oleh jumlah CD4+ dan manifestasi klinis yang terlihat dari kondisi penderita. AIDS termasuk semua penderita HIV dengan jumlah CD4+ < 200 sel/ $\mu$ l (persentase CD4+ < 14%) serta telah menunjukkan gejala dan penyakit-penyakit oportunistik terkait HIV.<sup>7</sup>

Tabel 1 *CDC Classification System for HIV-Infected Adults and Adolescents*<sup>7</sup>

<i>CD4+ Cell Categories</i>		<i>Clinical Categories</i>	
<i>A Asymptomatic, Acute HIV, or PGL</i>		<i>B Symptomatic Conditions, not A or C</i>	<i>C AIDS-Indicator Conditions</i>
(1) $\geq 500$ cells/ $\mu$ L	A1	B1	C1
(2) 200-499 cells/ $\mu$ L	A2	B2	C2
(3) <200 cells/ $\mu$ L	A3	B3	C3

Tabel 1 menunjukkan bahwa kategorisasi CDC HIV/AIDS didasarkan pada jumlah CD4+ terendah pada pemeriksaan terakhir pada pasien yang telah didiagnosis terinfeksi HIV. Pasien dalam kategori A3, B3 dan C1-C3 dianggap memiliki AIDS.

### **3. Penularan HIV/AIDS**

Epidemi AIDS di Indonesia sudah berada dalam tahap lanjut. Penularan HIV terjadi dalam berbagai cara, baik melalui hubungan homoseksual, heteroseksual, penggunaan jarum suntik yang sama secara bergilir pada pengguna narkoba, transfusi komponen darah, hingga penularan dari ibu yang positif HIV kepada bayi yang dilahirkannya. Infeksi HIV juga telah mengenai semua golongan masyarakat, baik kelompok perilaku risiko tinggi maupun masyarakat pada umumnya.<sup>8</sup> Penularan HIV dapat terjadi melalui 3 cara, yaitu : cara seksual melalui hubungan seksual; cara parenteral melalui penggunaan jarum yang terkontaminasi virus, transfusi darah dan transplantasi organ yang tercemar virus; cara perinatal melalui ibu hamil pengidap HIV kepada bayinya. Penularan HIV melalui hubungan seks mempunyai peluang paling kecil. Tetapi ternyata lebih dari 90% kasus HIV/AIDS yang ada sekarang terjadi karena hubungan seks. Oleh karena itu, masyarakat selalu dianjurkan berperilaku seksual yang bertanggung jawab untuk mencegah tertularnya HIV.<sup>9</sup> Sebaliknya, virus HIV tidak menular melalui cara-cara berikut: berjabat tangan dengan orang lain yang terinfeksi HIV; bersentuhan atau merangkul orang yang terinfeksi HIV; makan/minum bersama penderita AIDS; berenang di kolam yang sama dengan penderita AIDS; gagang telepon atau WC setelah dipakai penderita AIDS; tidak ada bukti yang melibatkan vektor serangga dalam penularan HIV; tinggal satu rumah dengan orang

yang terinfeksi HIV; memakai sikat gigi yang sama dengan orang yang terinfeksi HIV.<sup>9,10</sup> Risiko penularan dari anak HIV positif kepada teman-temannya di sekolah sangat kecil untuk terjadi bila hanya melalui kontak dengan penderita sehingga orang tua tidak perlu khawatir hingga mengisolasi anak dari pergaulannya, kecuali bila anak tersebut memiliki kecenderungan sehingga berisiko untuk menularkan virus tersebut melalui jalur seks ataupun parenteral.<sup>11</sup> Transfusi darah 100% dapat menularkan HIV, tertusukan jarum pada pekerja pelayanan kesehatan hanya terjadi 4 dari 1000 kejadian. Risiko penularan meningkat jika penusukan jarum terlalu dalam, jarum masuk ke dalam vena atau melibatkan darah dalam volume yang besar. Penularan HIV melalui hemodialisis belum pernah di laporkan di Amerika Serikat, meskipun di negara-negara lain sudah dilaporkan. Angka penularan perinatal *in utero*, intrapartum atau melalui pemberian ASI adalah 15-30%. Faktor risikonya antara lain status lanjut penyakit ibu, rendahnya CD4+ ibu, bayi terpajan darah ibu, ketuban pecah lama, defisiensi vitamin A pada ibu dan peningkatan kuantitas HIV dalam darah ibu saat melahirkan. Pemberian Air Susu Ibu (ASI) tidak dianjurkan pada ibu seropositif-HIV.<sup>10</sup>

#### **4. Pencegahan HIV/AIDS**

Penularan HIV secara seksual dapat dicegah dengan berpantang seks, hubungan monogami antara pasangan yang tidak terinfeksi, seks non-penetratif dan penggunaan kondom pria atau kondom wanita secara konsisten dan benar. Tidak ada seks yang 100% aman. Seks yang lebih aman menyangkut upaya-upaya kewaspadaan untuk menurunkan potensi penularan dan terkena infeksi menular seksual termasuk HIV saat melakukan hubungan seks. Menggunakan kondom secara tepat dan

konsisten selama melakukan hubungan seks dianggap sebagai seks yang lebih aman. Kondom yang kualitasnya terjamin adalah satu-satunya produk yang saat ini tersedia untuk melindungi pemakai dari infeksi seksual karena HIV dan infeksi menular seksual lainnya. Ketika digunakan secara tepat, kondom terbukti menjadi alat yang efektif untuk mencegah infeksi HIV di kalangan perempuan dan laki-laki. Walaupun begitu tidak ada metode perlindungan yang 100% efektif dan penggunaan kondom tidak dapat menjamin secara mutlak perlindungan terhadap segala infeksi menular seksual (IMS). Agar perlindungan kondom efektif, kondom tersebut harus digunakan secara benar dan konsisten. Penggunaan yang kurang tepat dapat mengakibatkan lepasnya atau bocornya kondom, sehingga menjadi tidak efektif.<sup>12</sup>

Cara memasang kondom pria:<sup>12</sup> 1) Periksa tanggal kadaluarsa yang tertera pada kemasan luar kondom; 2) Jangan gunakan kondom yang kemasannya rusak, warnanya pudar, lengket, kering, atau yang telah kadaluarsa; 3) Periksa kondom sebelum dibuka dengan cara memencet kemasan luar untuk memastikan masih terdapat udara dan pelumas di dalam kemasan. Kondom yang berpelumas lebih sedikit memiliki kemungkinan untuk robek saat digunakan. Bila kondom tidak cukup berpelumas, pelumas berbasis air (seperti silikon, gliserin, atau K-Y jelly) dapat ditambahkan. Pelumas yang terbuat dari minyak-minyak goreng atau lemak, minyak bayi atau minyak mineral, jeli berbasis bahan turunan minyak bumi seperti vaselin dan olesan lainnya, hendaknya jangan digunakan karena dapat merusak kondom; 4) Jangan gunakan benda-benda tajam seperti gunting, pisau, atau dengan cara menggigit bagian luar untuk membuka kemasan kondom karena dapat mengakibatkan kebocoran kondom saat digunakan; 5) Buka bungkus

berisi kondom hanya saat akan digunakan, kalau tidak kondom akan mengering. Berhati-hatilah agar kondom tidak rusak atau sobek ketika anda membuka bungkusnya. Bila kondom ternyata sobek, buang dan buka bungkus yang baru. Kondom dikemas tergulung dalam bentuk lingkaran gepeng; 6) Jika pria pemakai belum disunat, ia harus menarik kulit yang menutupi kepala penis (kulup) ke arah pangkal penis sebelum menggulung kondom; 7) Pasanglah kondom yang tergulung itu di ujung penis; 8) Jangan gunakan kondom jika rusak atau telah kadaluarsa; 9) Peganglah ujung kondom di antara ibu jari dan jari telunjuk untuk menekan udara supaya keluar dari ujung kondom. Tindakan ini akan menyisakan ruang untuk tempat cairan semen setelah terjadinya ejakulasi; 10) Kenakanlah kondom secara sempurna dengan tetap memegang ujung kondom dengan satu tangan dan tangan yang satunya menggulung kondom sepanjang penis berereksi ke arah rambut kemaluan; 11) Segera setelah si pria pemakai mengalami ejakulasi ia harus menahan pada ujung dekat pangkal penis untuk memastikan agar kondom tidak terlepas. Kemudian si pria harus menarik keluar penisnya selagi masih dalam keadaan ereksi dan menjauh dari pasangannya. Ketika penis mengecil kembali lepaskan kondom; 12) Buanglah kondom pada tempat yang tepat. Jangan membuang kondom ke dalam toilet dan menyentornya dengan air.

Kondom wanita merupakan salah satu metode kontrasepsi pada wanita, berbentuk seperti sarung dan terbuat dari bahan *polyuretan* yang kuat, lembut, serta transparan yang dimasukkan ke dalam vagina sebelum melakukan hubungan seks. Kondom tersebut sepenuhnya mengikuti bentuk vagina, oleh sebab itu dengan penggunaan yang benar dan

konsisten, ia akan memberikan perlindungan dari kemungkinan hamil sekaligus IMS. Kondom wanita tidak memiliki risiko maupun efek samping.<sup>12</sup>

Cara memakai kondom wanita: <sup>12</sup> 1) Periksa tanggal kadaluarsa yang tertera pada kemasan kondom dan periksa keadaan kemasan; 2) Buang kondom jika kemasan rusak, warna pudar, lengket, kering, atau kondom telah kadaluarsa; 3) Pijat kemasan kondom untuk meratakan cairan yang ada di dalam kondom; 4) Buka kemasan dengan menyobeknya dengan hati-hati. Jangan menggunakan benda-benda tajam seperti gunting, pisau, atau membukanya dengan menggigit bagian luar kemasan. Untuk menghindari bocornya kondom pada saat digunakan;

5) Ambil kondom dari dalam bungkus pelindungnya. Kondom wanita terdiri dari dua cincin (*ring*), cincin dalam dan luar (*inner ring* dan *outer ring*). Bila dianggap perlu, tambahkan pelumas ekstra pada cincin-cincin kondom bagian dalam dan luar; 6) Carilah posisi yang nyaman untuk menggunakannya. Bisa dengan posisi berjongkok, duduk di kursi rendah dengan kedua lutut terbuka lebar, atau berdirilah dengan satu kaki bertumpu di atas bangku kecil atau kursi rendah;

7) Pegang kondom dengan bagian ujung yang terbuka menghadap ke arah bawah. Tekan cincin dalam (ujung kondom yang tertutup) diantara ibu jari dan jari tengah hingga kedua sisinya bersentuhan; 8) Kemudian letakkan jari telunjuk di antara ibu jari dan jari tengah. Dengan jari-jari dalam posisi tersebut, jagalah agar bagian ujung kondom tetap terjepit dalam bentuk lonjong pipih. Gunakan tangan yang satunya untuk membuka bibir vagina dan masukkan ujung cincin dalam tersebut ke dalam vagina; 9) Setelah ujungnya masuk, gunakan jari telunjuk untuk mendorong cincin dalam tersebut sampai ke ujung vagina; 10) Pastikan

bahwa ujung kondom telah terletak melewati tulang kemaluan dengan menekukkan jari telunjuk ke arah atas setelah jari berada beberapa inci di dalam vagina. Biarkan sekitar 1 inci (2,54 cm) kondom terletak di luar vagina. Lalu periksa cincin luar kondom agar menyembul pada permukaan bibir vagina (labia). Kondom perempuan dapat digunakan maksimal delapan jam sebelum melakukan hubungan seksual; 11) Gunakan tangan untuk membantu pasangan memasukkan penisnya ke dalam vagina melalui cincin luar kondom; 12) Pastikan bahwa kondom tersebut tidak terpelintir dalam vagina. Jika demikian, keluarkan dan berikan satu atau dua tetes cairan pelumas dan masukkan kembali. Catatan: Jika pasangan memasukkan penisnya dari bawah atau dari sebelah luar cincin luar, mintalah ia untuk menariknya keluar kembali. Lalu lepaskan kondomnya, buang dan gunakan yang baru; 13) Setelah pasangan berejakulasi dan menarik keluar penisnya, pencet dan putar ujung kondom yang terbuka tiga kali agar sperma tidak tumpah lalu keluarkan perlahan-lahan; 14) Bungkus dan buang kondom bekas tersebut (namun jangan membuangnya ke lubang toilet).

Penularan dari ibu ke anak dapat dikurangi dengan cara sebagai berikut:<sup>12</sup>

1) Pengobatan preventif antiretroviral jangka pendek merupakan metode yang efektif dan layak untuk mencegah penularan HIV dari ibu ke anak. Regimen ARV khususnya didasarkan pada nevirapine atau zidovudine. Nevirapine diberikan dalam satu dosis kepada ibu saat proses persalinan dan dalam satu dosis kepada anak dalam waktu 72 jam setelah kelahiran. Zidovudine diketahui dapat menurunkan risiko penularan ketika diberikan kepada ibu dalam enam bulan terakhir masa kehamilan, melalui infus selama proses persalinan dan kepada sang bayi selama

enam minggu setelah kelahiran. Bahkan bila zidovudine diberikan di saat akhir kehamilan atau sekitar saat masa persalinan, risiko penularan dapat dikurangi menjadi separuhnya. Efektivitas regimen obat-obatan akan hilang bila bayi terus terpapar pada HIV melalui pemberian air susu ibu. Obat-obatan anti retroviral hendaknya hanya dipakai di bawah pengawasan medis; 2) Operasi caesar telah menunjukkan kemungkinan terjadinya penurunan risiko. Kendatipun demikian, perlu dipertimbangkan juga faktor risiko yang dihadapi sang ibu; 3) Menghindari pemberian ASI dan mengganti ASI dengan susu formula guna mengurangi risiko penularan terhadap anak.

Upaya perlindungan diri bagi para pekerja kesehatan terhadap risiko penularan HIV dapat merujuk kepada Kewaspadaan Universal (*Universal Precaution*). Kewaspadaan Universal adalah panduan mengenai pengendalian infeksi yang dikembangkan untuk melindungi para pekerja di bidang kesehatan dan para pasiennya sehingga dapat terhindar dari berbagai penyakit yang disebarkan melalui darah dan cairan tubuh tertentu.<sup>12</sup>

Kewaspadaan Universal meliputi:<sup>12</sup> 1) Cara penanganan dan pembuangan barang-barang tajam (yakni barang-barang yang dapat menimbulkan sayatan atau luka tusukan, termasuk jarum, jarum hipodermik, pisau bedah dan benda tajam lainnya seperti pisau, perangkat infus, gergaji, remukan/pecahan kaca dan paku);

2) Mencuci tangan dengan sabun dan air sebelum dan sesudah dilakukannya semua prosedur; 3) Menggunakan alat pelindung seperti sarung tangan, celemek, jubah, masker dan kaca mata pelindung (*goggles*) saat harus bersentuhan langsung dengan darah dan cairan tubuh lainnya;

4) Melakukan desinfeksi instrumen kerja dan peralatan yang terkontaminasi; 5) Penanganan seprei kotor/bernoda secara tepat.

## 5. Penutup

*Human Immunodeficiency Virus* adalah virus yang menyerang daya tahan tubuh manusia sehingga sistem kekebalan manusia.<sup>1</sup> Kerusakan CD4+ pada limfosit merupakan salah satu penyebab terjadinya efek immunosupresif oleh virus.<sup>3</sup> Seseorang terinfeksi HIV seumur hidup ia akan tetap terinfeksi. Orang yang terinfeksi HIV, sebagian berkembang masuk tahap AIDS pada 3 tahun pertama, 50% berkembang menjadi pasien AIDS sesudah 10 tahun dan sesudah 13 tahun hampir semua orang yang terinfeksi HIV menunjukkan gejala AIDS kemudian meninggal.<sup>6</sup> Penularan HIV terjadi dalam berbagai cara, baik melalui hubungan homoseksual, heteroseksual, penggunaan jarum suntik yang sama secara bergilir pada pengguna narkoba, transfusi komponen darah, hingga penularan dari ibu yang positif HIV kepada bayi yang dilahirkannya.<sup>8</sup> Penularan HIV secara seksual dapat dicegah dengan berpantang seks, hubungan monogami antara pasangan yang tidak terinfeksi, seks non-penetratif dan penggunaan kondom pria atau kondom wanita secara konsisten dan benar. Tidak ada seks yang 100% aman. Seks yang lebih aman menyangkut upaya-upaya kewaspadaan untuk menurunkan potensi penularan dan terkena infeksi menular seksual termasuk HIV saat melakukan hubungan seks. Selain itu semua pekerja kesehatan diharapkan berhati-hati dan waspada untuk mencegah terjadinya luka yang disebabkan oleh jarum, pisau bedah dan instrumen atau peralatan yang tajam. Sesuai dengan kewaspadaan universal, darah dan cairan tubuh lain dari semua orang harus dianggap telah terinfeksi dengan HIV.

Bila diduga telah terpapar HIV hendaknya mendapatkan konseling dan melakukan testing/pemeriksaan HIV. Kewaspadaan hendaknya diambil guna mencegah penyebaran HIV kepada orang lain.<sup>12</sup>

### **Daftar Pustaka**

1. Baratawidjaja, KG. Rengganis, I. *Imunologi Dasar*. 8th ed. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2009.
2. Djoerban, Z. Djauzi, S. 2009. HIV/AIDS di Indonesia. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 5th ed. Jakarta: Interna Publishing; 2009. 2861-70.
3. Murtiastutik D. AIDS. *Buku Ajar Infeksi Menular Seksual*. Surabaya: Universitas Airlangga; 2008. 211-20
4. Menkes RI. *Pedoman Pelayanan Kefarmasian untuk Orang Dengan HIV/AIDS (ODHA)*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2006
5. Mariam, S. Radji, M. Budi, E. Perbandingan Respon Imunologi Empat Kombinasi Antiretroviral Berdasarkan Kenaikan Jumlah CD4. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5(3): 2011. 159-65.
6. Thomas, G. *Introduction to HIV and AIDS*. New Delhi: Indira Gandhi National Open University; 2010. 51
7. Health Resources and Services Administration. *Guide for HIV/AIDS Clinical Care*. Bureau: U.S. Department of Health and Human Services; 2011
8. Madyan, AS. *AIDS dalam Islam: Krisis Moral atau Krisis Kemanusiaan?*. Bandung: PT Mizan Pustaka; 2009.
9. Cahyono, JBSB. *Gaya Hidup dan Penyakit Modern*. Yogyakarta: Kanisius; 2012.
10. Graber, MA. Toth, PP. Herting, RL. *Buku Saku Dokter Keluarga*. 3rd ed. Jakarta: EGC; 2006.
11. Muscari, ME. *Panduan Belajar: Keperawatan Pediatrik*. 3rd ed. Jakarta: EGC; 2005.
12. Komisi Penanggulangan AIDS Nasional. *Pencegahan HIV*. Jakarta: Kementerian Koordinator Bidang Kesejahteraan Rakyat RI; 2010

## **Pelayanan Kesehatan di Era Jaminan Kesehatan Nasional: “Siapa yang Diuntungkan dan Dirugikan?”**

**Rachmad Suhandra**

*Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat/Ilmu Kedokteran Komunitas  
Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala*

### **Abstrak**

*Fokus perhatian dunia asuransi kesehatan adalah risiko yang terkait dengan kerugian baik berupa materiil maupun berupa kehilangan kesempatan berproduksi akibat menderita penyakit. Risiko adalah hal yang tidak dapat dikendalikan sepenuhnya dan penuh ketidakpastian. Upaya menghadapinya risiko perlu dipersiapkan, termasuk risiko terhadap sakit. Pada beberapa kondisi ketersediaan asuransi kesehatan masih dirasakan tidak cukup, diperlukan suatu Asuransi Kesehatan Sosial atau Jaminan Kesehatan Sosial (JKN). Selain manfaat yang telah diterima, JKN masih dianggap kurang dapat mengakomodir secara penuh tujuan pelaksanaannya. Peserta, pemberi pelayanan kesehatan dan bahkan BPJS sendiri masih merasa konsep yang berjalan saat ini belum sepenuhnya berjalan baik. Berbagai masalah timbul, diantaranya terdiri dari sosialisasi, kondisi fasilitas kesehatan, mekanisme pembayaran, pendataan penyediaan obat dan kepercayaan masyarakat terhadap program JKN. Monitoring dan evaluasi program harus dilakukan terus menerus, selain perlunya keterbukaan/transparansi yang lebih baik dimasa mendatang agar program ini mencapai apa yang dicita-citakannya suatu saat nanti.*

*Kata Kunci: Asuransi Kesehatan, JKN, BPJS, Pelayanan Kesehatan*

### **Pendahuluan**

Tujuan pembangunan sebuah Negara pada hakikatnya adalah untuk mencapai suatu kesejahteraan bagi seluruh warga negaranya. Perubahan taraf kesejahteraan dikaji dari delapan bidang yang mencakup Kependudukan, Kesehatan dan Gizi, Pendidikan, Ketenagakerjaan, Taraf dan Pola Konsumsi, Perumahan dan Lingkungan, Kemiskinan, serta Sosial Lainnya yang menjadi acuan dalam upaya peningkatan kualitas hidup.

Tingkat kesehatan merupakan indikator penting untuk menggambarkan mutu pembangunan manusia suatu wilayah. Semakin sehat kondisi suatu masyarakat, maka akan semakin mendukung proses dan dinamika pembangunan ekonomi suatu negara/wilayah semakin baik, khususnya dalam meningkatkan tingkat produktivitas. <sup>1</sup>

Guna memenuhi kebutuhan dasar kesehatan masyarakat yang layak maka perlu perlindungan penduduk Indonesia dalam suatu sistem asuransi. Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) yang dikembangkan di Indonesia merupakan bagian dari Sistem Jaminan Sosial Nasional (SJSN). Jaminan sosial sendiri terdiri dari jaminan kesehatan, jaminan kecelakaan kerja, jaminan hari tua, jaminan pension dan jaminan kematian. Jaminan kesehatan pada Sistem Jaminan Sosial Nasional ini diselenggarakan melalui mekanisme Asuransi Kesehatan Sosial yang bersifat wajib (mandatory) berdasarkan Undang-Undang No.40 Tahun 2004 tentang Sistem Jaminan Sosial Nasional.<sup>2</sup>

Fokus perhatian dunia asuransi kesehatan adalah risiko yang terkait dengan kerugian baik berupa materiil maupun berupa kehilangan kesempatan berproduksi akibat menderita penyakit berat. Dilihat dari ketidakpastiaanya, risiko mengandung kesamaan dengan kata rezeki yang menurut kepercayaan orang Indonesia, hanya Tuhan yang mengetahui

dengan pasti jumlah, waktu dan cara perolehannya. Jadi, risiko dan rezeki mempunyai kesamaan yaitu ketidakpastian, namun keduanya berbeda konotasi. Risiko berkonotasi negatif (tidak diharapkan), sedangkan rezeki berkonotasi positif (diharapkan). Asuransi membatasi areanya pada risiko yang berkonotasi negatif karena tidak diharapkan oleh siapa pun, jadi asuransi bukanlah mekanisme untuk untung-untungan, untuk mendapat rezeki.

Dalam setiap langkah kehidupan kita, selalu saja ada risiko, baik kecil seperti terjatuh akibat tersandung kerikil sampai yang besar seperti kecelakaan lalu lintas yang dapat menimbulkan kematian atau kecacatan. Beruntung Tuhan telah memberikan sifat alamiah manusia yang selalu menghindarkan diri dan berbagai risiko. Setiap orang mempunyai cara tersendiri untuk menghindarkan dirinya dari berbagai risiko. Secara umum, cara-cara menghindarkan diri dari berbagai risiko hidup disebut sebagai manajemen risiko yang dikelompokkan menjadi empat kelompok besar yakni menghindari, mengurangi, memindahkan dan mengambil risiko.<sup>3</sup>

Asuransi kesehatan di Indonesia merupakan hal yang relatif baru bagi kebanyakan penduduk Indonesia karena istilah asuransi kesehatan belum menjadi perbendaharaan kata umum. Pemahaman tentang asuransi kesehatan masih sangat beragam, di banyak buku teks asuransi, asuransi kesehatan mencakup produk asuransi kesehatan sosial maupun komersial. Istilah Asuransi Kesehatan Nasional (AKN) atau National Health Insurance (NHI) kini semakin banyak digunakan di dunia. Inggris merupakan negara pertama yang memperkenalkan AKN di tahun 1911.

Hakekatnya baik NHS maupun AKN mempunyai tujuan yang sama yaitu menjamin bahwa seluruh penduduk mendapatkan pelayanan

kesehatan sesuai dengan kebutuhan medis tanpa mempertimbangkan kemampuan ekonominya. Perbedaan NHS dan AKN terletak pada mekanisme pendanaan. AKN lebih bertumpu pada kontribusi khusus yang bersifat wajib (yang ekuivalen dengan pajak) dan dikelola secara terpisah dari anggaran belanja negara, baik dikelola langsung oleh pemerintah maupun oleh suatu badan kuasi pemerintah yang otonom.<sup>3</sup>

### **Jaminan Kesehatan Nasional**

Ketersediaan asuransi kesehatan saja tidak cukup, diperlukan Asuransi Kesehatan Sosial atau Jaminan Kesehatan Sosial (JKN). Hal tersebut karena premi asuransi komersial relatif tinggi sehingga tidak terjangkau bagi sebagian besar masyarakat, manfaat yang ditawarkan umumnya terbatas. Sebaliknya, asuransi kesehatan sosial memberikan beberapa keuntungan; Pertama, memberikan manfaat yang komprehensif dengan premi terjangkau. Kedua, asuransi kesehatan sosial menerapkan prinsip kendali biaya dan mutu. Itu berarti peserta bisa mendapatkan pelayanan bermutu memadai dengan biaya yang wajar dan terkendali, bukan “terserah dokter” atau terserah “rumah sakit”. Ketiga, asuransi kesehatan sosial menjamin sustainabilitas (kepastian pembiayaan pelayanan kesehatan yang berkelanjutan). Keempat, asuransi kesehatan sosial memiliki portabilitas, sehingga dapat digunakan di seluruh wilayah Indonesia. Oleh sebab itu, untuk melindungi seluruh warga, kepesertaan asuransi kesehatan sosial/ JKN bersifat wajib.<sup>2</sup>

Menurut definisinya, berdasarkan UU SJSN No 40. Tahun 2004, asuransi sosial merupakan mekanisme pengumpulan iuran yang bersifat wajib dari peserta, guna memberikan perlindungan kepada peserta atas risiko sosial ekonomi yang menimpa mereka dan atau anggota keluarganya. Sementara itu, SJSN adalah tata cara penyelenggaraan

program Jaminan Sosial oleh Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) Kesehatan dan BPJS Ketenagakerjaan.

Asuransi sosial memiliki kelebihan dibandingkan dengan asuransi komersil, diantaranya adalah: 1) kepesertaan bersifat wajib, 2) non profit, dan 3) mempunyai manfaat yang komprehensif. Manfaat Jaminan Kesehatan Nasional mencakup pelayanan promotif, preventif, kuratif, dan rehabilitatif termasuk pelayanan obat dan bahan medis habis pakai sesuai dengan kebutuhan medis

Prinsip JKN mengacu pada prinsip-prinsip SJSN, yaitu prinsip kegotongroyongan, prinsip nirlaba atau bukan mencari laba, prinsip keterbukaan, kehati-hatian, akuntabilitas, efisiensi, dan efektivitas, prinsip portabilitas, prinsip kepesertaan bersifat wajib yang dimaksudkan agar seluruh rakyat menjadi peserta sehingga dapat terlindungi, prinsip dana amanat dimana dana yang terkumpul dari iuran peserta merupakan dana titipan kepada badan-badan penyelenggara untuk dikelola sebaik-baiknya dalam rangka mengoptimalkan dana tersebut untuk kesejahteraan peserta, dan prinsip hasil pengelolaan Dana Jaminan Sosial dipergunakan seluruhnya untuk pengembangan program dan untuk sebesar-besar kepentingan peserta.

Ada 2 (dua) jenis pelayanan yang akan diperoleh oleh Peserta JKN, yaitu berupa pelayanan kesehatan (manfaat medis) serta akomodasi dan ambulans (manfaat non medis). Ambulans hanya diberikan untuk pasien rujukan dari Fasilitas Kesehatan dengan kondisi tertentu yang ditetapkan oleh BPJS Kesehatan. Peserta yang memerlukan pelayanan kesehatan pertama-tama harus memperoleh pelayanan kesehatan pada Fasilitas Kesehatan tingkat pertama. Bila Peserta memerlukan pelayanan kesehatan tingkat lanjutan, maka hal itu harus dilakukan melalui rujukan

oleh Fasilitas Kesehatan tingkat pertama, kecuali dalam keadaan kegawatdaruratan medis.<sup>2</sup>

### **Beberapa Masalah JKN**

Selain manfaat yang telah diterima, JKN pada beberapa kondisi masih dianggap kurang dapat mengakomodir secara penuh maksud pelaksanaannya. Peserta, pemberi pelayanan kesehatan dan bahkan BPJS sendiri merasa konsep yang berjalan saat ini belum baik. Berbagai masalah timbul dan hampir setiap hari kita dapat mendengarkan, membaca serta melihat langsung betapa besar masih tantangan dalam pelaksanaan program ini.

Diantaranya beberapa masalah dirangkum sebagai berikut: 1) sosialisasi: Masih banyak masyarakat yang belum mengetahui prosedur jaminan kesehatan, 2) Fasilitas kesehatan: Pelayanan puskesmas dan klinik yang ditunjuk sebagai penyedia JKN belum memadai, Fasilitas banyak yang belum memenuhi standar dan Jumlah dokter terhadap pasien masih kurang ideal, 3) pembayaran: Belum terjadi kesepakatan iuran pekerja formal antara pemerintah, asosiasi pengusaha, dan serikat pekerja, Masih ada kekhawatiran rumah sakit jika BPJS tidak akan membayar tunggakan dari pasien dan 4) Ketersediaan data: Masih ada keraguan tentang keamanan sistem data peserta BPJS.<sup>4</sup>

Sebuah penelitian tentang Evaluasi Satu Tahun Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) di Universitas Muhammadiyah Yogyakarta mengungkapkan bahwa Persoalan JKN didominasi oleh lemahnya layanan JKN, pemberian obat yang belum maksimal, minimnya sarana kesehatan, rendahnya kapitasi, kurangnya SDM dari tenaga medis, dan menurunnya keuntungan yang diterima peserta. Peserta JKN di DIY juga mengeluhkan jika jatah obat pasien untuk sekali periksa itu berkurang,

termasuk singkatnya masa berlaku surat rujukan dari yang dikeluarkan pihak Puskesmas. Pengurangan jatah obat ini tentunya dianggap merepotkan pasien karena harus berulang kali ke rumah sakit.

Selain itu, kelemahan yang lain adalah mekanisme rujukan dan antrian yang panjang di rumah sakit, rumitnya prosedur menjadi peserta JKN, petugas medis yang sering tidak siap di tempat tugas, sikap petugas yang ketus, panjangnya antrian obat, seringnya pasien rawat inap dialihkan ke kelas inap di atas yang menjadi hak pasien, dan pasien merasa dipersulit untuk mendapat perawatan di rumah sakit.<sup>5</sup>

Prof. Hasbullah Thabrany, juga mengungkapkan berbagai masalah muncul dalam penerapan Jaminan Kesehatan Nasional. Terutama hal-hal yang berkaitan dengan uang yang telah dan akan dibayar BPJS, kecukupan dana, dan besaran pembayaran kepada fasilitas kesehatan. Besaran kapitasi dan sebgaiian besar CBG yang tidak sesuai dengan rata-rata biaya pasar, menyebabkan banyak kasus.

Berbagai hal tersebut dapat bermuara dari sumber masalah sebagai berikut:<sup>3</sup>

1. Struktur pengambilan keputusan yang bias informasi merupakan akar masalah utama.
2. Besaran iuran yang tidak memadai, tidak sesuai dengan prinsip adekuasi (kecukupan) untuk membayar tanggung jawab BPJS
3. Besaran kapitasi dan CBG tidak memadai untuk hampir semua klinik dan RS swasta.
4. Akibat besar iuran tidak memadai (tidak memenuhi syarat adekuasi dalam prinsip asuransi), maka kecukupan dana (likuiditas) BPJS menjadi terbatas, Indikator keuangan yang biasa

digunakan adalah rasio biaya klaim dan iuran yang seharusnya berimbang menjadi tidak seimbang.

5. Banyak keluhan tentang manajemen BPJS masih jauh dari harapan dan pola pikir/tindak (*mind set*) pegawai BPJS masih pola pikir perusahaan.

Selain dengan masalah-masalah diatas, berbagai aksi dan reaksi baik yang dilakukan oleh BPJS maupun yang dilakukan oleh fasilitas kesehatan.

### **Saran Perbaikan**

Berbagai upaya telah dan terus dilakukan oleh BPJS dalam melaksanakan JKN. Demikian pula masukan guna perbaikan program ini disampaikan oleh berbagai pihak. Diantaranya adalah terkait pembayaran kepada fasilitas kesehatan yang harus dibayarkan secara baik dan professional. Diharapkan terjadi keseimbangan antara pendapatan bersih tenaga di BPJS kesehatan dan pendapatan bersih tenaga di fasilitas kesehatan yang dikontrak. Keseimbangan akan tercapai tergantung pada seberapa aktif tenaga kesehatan menyampaikan fakta pembayaran yang tidak memadai dari seberapa responsif pemerintah memperbaikinya.

Kata”memadai” bisa jadi kontroversial. Prinsip dasarnya sederhana, yaitu apabila semua pelaku (pegawai BPJS, tenaga kesehatan di fasilitas kesehatan, pengawas, dan lain-lain) pada akhirnya mendapat penghasilan yang layak sesuai keahlian dan pasar tenaga kerja. Jika tidak ada keluhan atau desakan dari tenaga kesehatan, pemerintah akan menilai tidak ada masalah. Selain itu, bahan medis dan obat juga harus mendapat porsi belanja yang memadai, yang memungkinkan industri kesehatan berkembang.<sup>3</sup>

Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) perlu meningkatkan komunikasinya dengan penyelenggara fasilitas kesehatan. Upaya penyamaan persepsi antara BPJS dengan penyelenggara fasilitas kesehatan tentang JKN kepada peserta, serta pengelola mekanisme klaim JKN juga perlu ditingkatkan. Upaya meminimalisasi diskriminasi layanan kesehatan, khususnya antara anggota Penerima Bantuan Iuran (PBI) dan Non PBI, baik untuk layanan rawat inap maupun rawat jalan perlu mendapatkan perhatian. Sosialisasi terkait program JKN juga masih perlu ditingkatkan, mengingat masih banyak masyarakat yang belum memahami skema program ini. Transparansi dan akuntabilitas pengelolaan program perlu terus ditingkatkan di masa mendatang.<sup>5</sup>

Pada sisi lain, pegawai BPJS juga harus dibayar baik agar tidak korup dan bisa mengutamakan kepentingan kita, peserta, seluruh penduduk. Salah satu indikator yang harus dibuka adalah bahwa pegawai BPJS sendiri seharusnya menggunakan layanan JKN. Jika pegawai BPJS membeli asuransi kesehatan lain, maka bagaimana peserta akan percaya bahwa layanan BPJS baik?<sup>3</sup>

Keterbukaan/transparansi yang menjadi prinsip dasar SJSN dan merupakan inti dari perubahan badan hukum dari PT Persero (hukum privat) menjadi badan hukum publik (hukum publik) belum terwujud. Bahkan banyak pihak, termasuk pejabat tinggi pemerintah, mengeluhkan sikap pimpinan dan pegawai BPJS yang tidak terbuka/transparan. Mereka yang rajin menggali informasi dari karyawan BPJS Kesehatan dapat memahami adanya gejala manajemen yang belum sesuai dengan manajemen badan hukum publik yang harus transparan dan demokratis dalam pengambilan keputusan. Banyaknya pegawai baru yang diangkat selama tahun 2014, melebihi jumlah pegawai Askes sebelumnya,

menimbulkan kesenjangan pengetahuan, keterampilan, dan penghayatan tentang JKN sebagai program publik. Tidak heran jika di lapangan para pegawai BPJS tidak mempunyai sikap yang sama. Hal ini menimbulkan kegelisahan di kalangan pemberi kerja dan tenaga di fasilitas kesehatan.<sup>3</sup>

### **Daftar Pustaka**

1. Badan Pusat Statistik. Indikator Kesejahteraan Rakyat 2014. Jakarta: Badan Pusat Statistik; 2014.
2. Tim Penyusun Bahan Sosialisasi dan Advokasi JKN. Buku Pegangan Sosialisasi Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) dalam Sistem Jaminan Sosial Nasional. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; nd.
3. Thabrany H. Jaminan Kesehatan Nasional. 2 ed. Jakarta: Rajawali Pres; 2015.
4. Khariza HA. Program Jaminan Kesehatan Nasional: Studi Deskriptif Tentang Faktor-Faktor Yang Dapat Mempengaruhi Keberhasilan Implementasi Program Jaminan Kesehatan Nasional Di Rumah Sakit Jiwa Menur Surabaya. Kebijakan dan Manajemen Publik. 2015;3(1):1-7.
5. Humas Universitas Muhammadiyah Yogyakarta. Pelaksanaan JKN Masih Perlu Perbaikan Yogyakarta: Universitas Muhammadiyah Yogyakarta; 2015 [cited 2015 September 30]. Available from: <http://www.umy.ac.id/pelaksanaan-jkn-masih-perlu-perbaikan.html>.

## Dokter Layanan Primer dan Pelayanan Kesehatan

Hendra Kurniawan

*Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran  
Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh*

### **Abstrak :**

Laporan WHO berjudul pada tahun 2008 mendorong negara berkembang untuk melakukan reformasi dalam rangka menguatkan layanan kesehatan primer. Keberadaan dokter di Indonesia ditengah ratusan etnik, budaya, bahasa, agama, latar belakang sosial dan pendidikan. Jaminan Kesehatan Nasional ( JKN ) mengedepankan sistem pelayanan primer sekaligus berupaya mendayagunakan peran dokter layanan primer sebagai garda terdepan dalam melayani masyarakat. Kelanjutan dari upaya peningkatan pelayanan Kesehatan di Indonesia yaitu pemerintah melalui undang-undang No 20 Tahun 2013 telah mencanangkan program dokter layanan primer (DLP) yang merupakan kelanjutan dari program profesi dokter dan program internship yang setara dengan program dokter spesialis. Institusi pelaksana pendidikan DLP adalah institusi pendidikan dokter berakreditasi A dengan cara pembelajaran jarak jauh, pembelajaran berbasis tempat kerja, pembelajaran pilihan dengan pengumpulan angka kredit, pembelajaran yang mengenali dan mengakreditasi pelatihan yang telah diperoleh sebelumnya.

**Kata kunci :** dokter layanan primer, DLP, kedokteran keluarga, kultural, pendidikan

### **Abstract :**

*WHO report in 2008 to encourage developing countries to undertake reforms in order to strengthen primary health care. The presence of doctors in Indonesia amid hundreds of ethnic, cultural, language, religion, social background and education. The National Health Insurance (JKN) emphasizes primary care system at the same time seeks*

*to empower the role of primary care physicians as the frontline in serving the community. Continuation of efforts to improve health services in Indonesia, the government through the law No. 20 of 2013 has launched a program of primary care physicians (DLP), which is a continuation of the medical profession program and internship program that is equivalent to a program specialist. DLP is implementing educational institutions of medical education institutions accredited through long distance learning/ e-learning education, work-based learning, learning option with the collection of credit points, recognized prior learning.*

**Keywords:** *primary care physicians, DLP, family medicine, cultural, education*

## **Pendahuluan**

Jumlah penduduk Indonesia diperkirakan akan terus bertambah mencapai 273,65 juta jiwa pada tahun 2025. Selain jumlah penduduk, usia harapan hidup penduduk Indonesia juga semakin meningkat yaitu mencapai 73,7 tahun pada tahun 2025.<sup>1</sup> Kedua hal ini tentunya berdampak pada berbagai sektor kehidupan, salah satunya adalah peningkatan kebutuhan akan pelayanan kesehatan. Peningkatan pelayanan kesehatan termasuk di dalamnya jumlah dan pelayanan oleh tenaga kesehatan khususnya dokter.

Definisi sehat menurut badan kesehatan dunia (WHO) adalah suatu keadaan sejahtera yang meliputi fisik, mental dan sosial yang tidak hanya bebas dari penyakit atau kecacatan.<sup>2</sup> Sejalan dengan UU No.23 Tahun 1992 tentang Kesehatan yang menyatakan bahwa kesehatan adalah keadaan sejahtera dari badan, jiwa dan sosial yang memungkinkan hidup produktif secara sosial dan ekonomi.<sup>3</sup> Sejak tahun 2000, konsep *Primary Health Care* (PHC) untuk mewujudkan *Health for all by the*

*year of 2000* telah di deklarasikan tetapi masih terkendala dalam meningkatkan pelayanan kesehatan primer untuk negara berkembang.<sup>4</sup>

*Report WHO* berjudul *Primary Health Care: Now More Than Ever* pada tahun 2008 mendorong negara berkembang untuk melakukan reformasi dalam rangka menguatkan layanan kesehatan primer, diperlukan 4 reformasi yang harus dilaksanakan semua negara yaitu: reformasi universal coverage, penyediaan layanan, kebijakan publik dan kepemimpinan.<sup>5</sup>

Kini di banyak negara, pendekatan dokter layanan primer dalam pelayanannya menggunakan pendekatan kedokteran keluarga. Pendekatan kedokteran keluarga menekankan pada orientasi keluarga pada pelayanan medis, yang berbeda dengan pendekatan biomedis (biomedical approach) dan biasanya berorientasi pada penyakit (disease oriented). Pendekatan biomedis merupakan pendekatan berdasarkan konsep molekuler biologi, yaitu menganggap bahwa penatalaksanaan penyakit dapat diselesaikan melalui penyelesaian aspek biologis (fisik manusianya). Fokus utama penyelesaian masalah kesehatan ataupun penyakit pada pendekatan biomedis lebih menekankan pada faktor biologis, tanpa memperhitungkan faktor psikologis, sosiobudaya, dan lingkungan. Pendekatan pada penyakit merupakan pendekatan yang penyelesaian masalah kesehatannya berdasarkan gejala yang terjadi dan faktor-faktor pemicu/penyebab untuk menghilangkan penyakit yang didiagnosis. Pendekatan pada penyakit menguntungkan bagi dokter (doctor centered), dan seringkali bukan merupakan masalah utama yang ingin dipecahkan oleh pasien dan keluarganya.

Dasar penyelenggaraan pelayanan dengan orientasi keluarga adalah model biopsikososial. Dengan adanya pandangan biopsikososial

dalam kedokteran, maka pendekatan yang semula hanya pada individu (person) dikembangkan lebih luas pada keluarga bahkan pada komunitas di sekitar kehidupan pasien. Konsep ini memperkenalkan keluarga sebagai *unit of care*, dengan fokus utama pelayanan ditujukan pada pasien dalam konteks keluarganya.<sup>6</sup>

Keterlibatan anggota keluarga dalam proses menegakkan diagnosis suatu penyakit serta menatalaksana masalah kesehatan merupakan bentuk partisipasi aktif pada pelayanan kesehatan. Pelayanan dokter yang memfasilitasi kehadiran keluarga dapat menimbulkan kenyamanan dan mengurangi kecemasan maupun ketakutan pasien, walaupun hal tersebut tidak dikehendaki pasien. Persetujuan pasien usia dewasa untuk melibatkan keluarga dan komunitas tetap diperlukan, dalam rangka menjaga privasi dan kerahasiaan medis.

Keberadaan dokter di Indonesia ditengah ratusan etnik, budaya, bahasa, agama, latar belakang sosial dan pendidikan, menuntut dokter untuk dapat melihat, menemukan, menghargai dan memberdayakan perbedaan-perbedaan yang ada. Kompetensi budaya merupakan kemampuan dokter dan layanan kesehatan yang perlu dilatihkan sehingga dokter dan tim layanan primer dapat diterima dan masuk dalam kehidupan pasien, keluarga dan komunitas dalam rangka meningkatkan derajat kesehatannya.

Dalam memberikan pelayanan yang baik, diperlukan kemampuan klinis seperti ilmu epidemiologi dan rehabilitasi dan nonklinis seperti komunikasi efektif, interaksi sosial, empati, kepemimpinan, attitude yang baik, dan kepatuhan terhadap peraturan yang berlaku

## **Sistem Jaminan Sosial Nasional (SJSN)**

Pada tanggal 25 November 2011, ditetapkan Undang-Undang No 24 tentang Sistem Jaminan Sosial Nasional (SJSN) dan Undang-Undang Nomor 40 Tahun 2011 tentang Badan Penyelenggara Jaminan sosial (BPJS) yang mulai dilaksanakan pada tanggal 1 Januari 2014. Untuk itu diperlukan perhatian lebih mendalam dalam pelaksanaan terhadap sistem pelayanan kesehatan (*Health Care Delivery System*), sistem pembayaran (*Health Care Payment System*) dan sistem mutu pelayanan kesehatan (*Health Care Quality System*)

Jaminan Kesehatan Nasional ( JKN ) mengedepankan sistem pelayanan primer sekaligus berupaya mendayagunakan peran dokter layanan primer sebagai garda terdepan dalam melayani masyarakat. Dengan dipagari oleh PERMENKES No. 5 Tahun 2014 tentang Panduan Praktik Klinis Dokter di Fasilitas Pelayanan Primer seorang dokter praktik umum diharuskan mampu untuk menangani dan merawat pasien di puskesmas tanpa merujuk, namun dalam pelaksanaannya masih belum optimal dilakukan karena sarana dan fasilitas yang tidak lengkap. Faktor berikutnya yakni kompetensi dokter yang ada di puskesmas yang memang masih rendah yang ketika menangani pasien dengan kompetensinya tetapi kenyataannya tidak tertangani, sehingga harus tetap merujuk ke rumah sakit.

### **Ilmu kedokteran Keluarga dan Layanan Primer**

Seperti diatur di dalam Standar Kompetensi Dokter Indonesia (SKDI) yang merupakan standar minimal kompetensi lulusan yang diterbitkan di akhir tahun 2012 yang akan digunakan oleh dokter di layanan primer, diantaranya adalah merujuk kepada standar

Internasional WHO yang mengharuskan dokter untuk mampu bertindak sebagai:<sup>7</sup>

1. *Care provider*
2. *Decision maker*
3. *Communicator/educator*
4. *Community leader*
5. *Manager*

Selain itu, bila kita melihat kebutuhan masyarakat dan pendekatan secara kedokteran keluarga maka tugas dokter dapat diperluas dalam:

- a. Mendiagnosis dan memberikan pelayanan aktif saat sehat dan sakit
- b. Melayani individu dan keluarganya
- c. Membina dan mengikut sertakan keluarga dalam upaya penanganan penyakit
- d. Menangani penyakit akut dan kronik
- e. Merujuk ke dokter spesialis

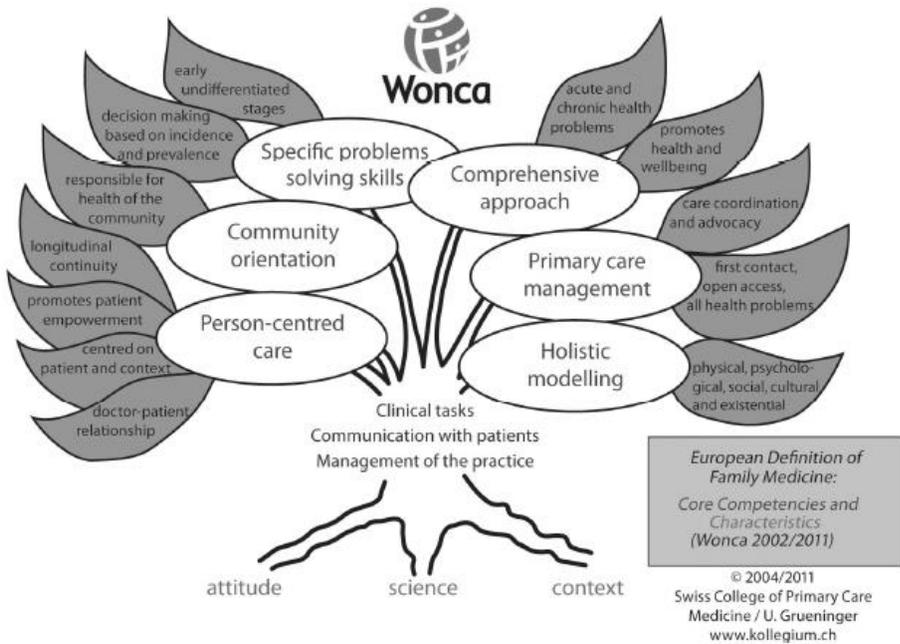
Prinsip kedokteran keluarga yang dipraktekkan: <sup>8</sup>

1. Komprehensif dan holistik
2. Kontinu
3. Mengutamakan pencegahan
4. Koordinatif dan kolaboratif
5. Personal sebagai bagian integral dari keluarganya
6. Mempertimbangkan keluarga, lingkungan kerja, dan lingkungan
7. Menjunjung tinggi etika, moral dan hukum
8. Sadar biaya dan sadar mutu
9. Dapat diaudit dan dipertanggungjawabkan

Diantara karakteristik dokter keluarga yaitu :

1. Tempat kontak medis pertama dalam sebuah sistem pelayanan kesehatan, membuka dan menyelenggarakan akses tak terbatas kepada penggunaanya, menggarap semua masalah kesehatan, tanpa memandang golongan usia, jenis kelamin, atau karakter individual yang dialayani.<sup>8</sup>
2. Memanfaatkan sumber daya secara efisien, melalui sistem pelayanan yang terkoordinasi , kerjasama dengan paramedis lainnya di layanan primer, dan mengatur keperluan akan layanan spesialis dan dibuka peluang untuk advokasi bagi pasien jika diperlukan.
3. Mengembangkan “person-centred approach” berorientasi pada individu, keluarganya, dan komunitasnya.<sup>9</sup>
4. Mempunyai cara konsultasi yang unik yang menggambarkan hubungan dokter-pasien sepanjang waktu, melalui komunikasi efektif antara dokter-pasien.<sup>10</sup>
5. Mempunyai proses pengambilan keputusan yang istimewa mempertimbangkan insidens dan prevalens penyakit di masyarakat.
6. Menangani masalah kesehatan akut dan kronik setiap individu pasien.
7. Menangani penyakit yang masih belum jelas dalam fase dini, yang mungkin memerlukan intervensi segera.
8. Meningkatkan taraf kesehatan dan kesejahteraan melalui intervensi yang pas dan efektif.
9. Mempunyai tanggung jawab khusus untuk kesehatan masyarakat.

10. Mengelola masalah kesehatan dalam dimensi jasmani, rohani (psikologi) sosial,kultural, dan eksistensial.



**Gambar 1** Kompetensi inti dan karakteristik dokter keluarga <sup>11</sup>

### **Dokter Layanan Primer**

Perubahan gaya hidup membutuhkan adanya pelayanan promotif dan preventif yang bukan hanya penyuluhan kepada masyarakat, namun juga edukasi kesehatan sesuai sosial-budaya, identifikasi risiko kesehatan pasien, keluarga, dan masyarakat serta pengembangan layanan kesehatan yang penuh inovasi dan lintas sektor kesehatan. Dengan kemampuan yang baik maka akan terwujud manfaat lintas sektoral yang akan berdampak pada kemajuan bangsa.

Kelanjutan dari upaya peningkatan pelayanan Kesehatan di Indonesia yaitu pemerintah melalui undang-undang No 20 Tahun 2013 telah mencanangkan program dokter layanan primer (DLP) yang merupakan kelanjutan dari program profesi dokter dan program internship yang setara dengan program dokter spesialis.

Institusi pelaksana pendidikan DLP adalah institusi pendidikan dokter berakreditasi A dimana dengan memiliki akreditasi A artinya institusi tersebut telah siap dalam sumber daya dan organisasi untuk menyelenggarakan program pendidikan DLP. Metode pembelajaran yang direncanakan yaitu:<sup>12</sup>

1. Pembelajaran jarak jauh (long distance learning, e-learning education)
2. Pembelajaran berbasis tempat kerja (work place based learning)
3. Pembelajaran pilihan dengan pengumpulan angka kredit (credit earning)
4. Pembelajaran yang mengenali dan mengakreditasi pelatihan yang telah diperoleh sebelumnya (recognized prior learning)

Peserta dokter yang mengikuti program pendidikan pascasarjana profesi DLP akan memperoleh fasilitas sebagaimana peserta program pascasarjana lainnya dan akan memperoleh ijazah serta gelar sebagaimana lulusan program pascasarjana profesi lainnya.

Sesuai Kerangka Kualifikasi Nasional Indonesia (KKNI) untuk program profesi pascasarjana kedokteran, program pendidikan DLP merupakan program pendidikan untuk mencapai KKNI 8 dan menempuh 72 SKS dalam waktu minimum 2,5 tahun. Pada akhir tahun 2014, pengembangan program studi DLP didukung oleh 16 fakultas kedokteran (FK) berakreditasi A. Masa transisi diperlukan dalam rangka

persiapan pendidikan yang ideal. Dimulai pada tahun 2015 sebagai masa transisi, pembelajaran diselenggarakan dalam bentuk moduler.

Perkembangan selanjutnya dari DLP merupakan tantangan berat apakah nantinya dapat terealisasi atau tidak. Perjalanan dari konsep ideal tentunya membutuhkan komitmen yang kuat dari semua pihak.

### **Daftar Pustaka**

1. BAPPENAS. Tahun 2025, angka harapan hidup penduduk Indonesia 73,7 tahun. <http://www.bappenas.go.id/node/142/1277/tahun-2025-angka-harapan-hidup-penduduk-indonesia-737-tahun2015> [cited 2015].
2. World Health Organization. Constitution of the World Health Organization, as adopted by the International Health Conference, New York, 19–22 June 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official Records of the World Health Organization, no. 2, p. 100) and entered into force on 7 April 1948. WHO, Geneva, Switzerland. 1948.
3. Presiden RI. Undang Undang No. 23 Tahun 1992 Tentang: Kesehatan: Penerbit Sinar Grafika; 1992.
4. World Health Organization. Formulating strategies for health for all by the year 2000: guiding principles and essential issues, document of the Executive Board of the World Health Organization. 1979.
5. World Health Organization. The World Health Report 2008: Primary health care (now more than ever). 2014.
6. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*. 1977;196(4286):129-36.
7. Hugo J. WONCA NEWS: International Five Star Doctor. *South African Family Practice*. 2005;47(1).
8. McWhinney IR. A textbook of family medicine: Oxford University Press; 1997.
9. Levenstein JH, McCracken EC, McWhinney IR, STEWART MA, BROWN JB. The patient-centred clinical method. 1. A model for the doctor-patient interaction in family medicine. *Family Practice*. 1986;3(1):24-30.

10. Stewart MA, McWhinney IR, Buck CW. The doctor/patient relationship and its effect upon outcome. *British Journal of General Practice*. 1979;29(199):77-82.
11. Europe W. The European definition of general practice/family medicine. Barcelona: WONCA Europe. 2002.
12. Vidiawati D. Dokter Layanan Primer: Upaya Mengejar Keterlambatan Pergerakan Peningkatan Kualitas Layanan Primer di Indonesia. *eJurnal Kedokteran Indonesia*. 2015;2(3).

## Peran Kedokteran Keluarga Dalam *Palliative Care* Pada Pasien Dengan *Life-Limiting Illnesses*

Tita Menawati Liansyah

*Bagian Family Medicine Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala,  
Banda Aceh*

### Pendahuluan

Selama ini peran dokter keluarga didalam pelayanan *palliative care* masih dianggap terlalu kecil bahkan dokter layanan primer sering menganggap tidak punya peran yang cukup besar (*do nothing*), padahal sebenarnya mereka sudah melakukan banyak hal. Di Inggris sejak tahun 2000 telah dikembangkan pelayanan *paliatif care* didokter layanan primer. Disana Dokter Keluarga yang disebut *General Practitioners* punya daftar pasien-pasien yang berada di akhir kehidupan.<sup>1,2</sup>

Dokter keluarga memegang peranan yang penting dalam perawatan akhir pasien. Apalagi di Indonesia, seorang dokter masih dianggap sebagai suatu profesi yang mulia dan dihormati sehingga tak jarang diikut sertakan kedalam masalah - masalah keluarga, misalnya dalam menentukan siapa wali dari pasien atau setelah meninggal mungkin dalam pembagian hak waris, dan masih banyak lagi. Hal tersebut tentunya sangatlah sulit dihindari.<sup>3</sup>

Sebagai dokter keluarga, dokter berkewajiban menjaga *quality of care* selama akhir hidup pasien dengan harapan pasien bisa mendapatkan *quality of dead* (kematian yang tenang). Dimana harapan pasien setelah kematian dia bisa tenang dan tidak meninggalkan masalah-masalah baru. Dalam sebuah penelitian di US disebutkan bahwa berdiskusi dengan pasien tentang *end of live care* merupakan tanggung jawab profesional dokter. Dengan diskusi ini mereka menganggap mereka bisa mengambil keputusan yang terbaik untuk pasien.<sup>4</sup>

Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor: 812/Menkes/SK/VII/2007 tantangan yang kita hadapi pada di hari-hari kemudian nyata sangat besar. Meningkatnya jumlah pasien dengan penyakit yang belum dapat disembuhkan baik pada dewasa dan anak seperti penyakit kanker, penyakit degeneratif, penyakit paru obstruktif kronis, *cystic fibrosis*, *stroke*, Parkinson, gagal jantung, penyakit genetica dan penyakit infeksi seperti HIV/ AIDS yang memerlukan *palliative care*, disamping kegiatan promotif, preventif, kuratif, dan rehabilitatif. Namun saat ini, pelayanan kesehatan di Indonesia belum menyentuh kebutuhan pasien dengan penyakit yang sulit disembuhkan tersebut, terutama pada stadium lanjut dimana prioritas pelayanan tidak hanya pada penyembuhan tetapi juga perawatan agar mencapai kualitas hidup yang terbaik bagi pasien dan keluarganya.<sup>5</sup>

Pada stadium lanjut, pasien dengan penyakit kronis tidak hanya mengalami berbagai masalah fisik seperti nyeri, sesak nafas, penurunan berat badan, gangguan aktivitas tetapi juga mengalami gangguan psikososial dan spiritual yang mempengaruhi kualitas hidup pasien dan keluarganya. Maka kebutuhan pasien pada stadium lanjut suatu penyakit tidak hanya pemenuhan atau pengobatan gejala fisik,, namun juga

pentingnya dukungan terhadap kebutuhan psikologis, sosial dan spiritual yang dilakukandengan pendekatan interdisiplin yang dikenal sebagai *palliative care*. Masyarakat menganggap *palliative care* hanya untuk pasien dalam kondisi terminal yang akan segera meninggal. Namun konsep baru *palliative care* menekankan pentingnya integrasi *palliative care* lebih dini agar masalah fisik, psikososial dan spiritual dapat diatasi dengan baik.*Palliative care* adalah pelayanan kesehatan yang bersifat holistik dan terintegrasi dengan melibatkan berbagai profesi dengan dasar falsafah bahwa setiap pasien berhak mendapatkan perawatan terbaik sampai akhir hayatnya.<sup>6</sup>

Rumah sakit yang mampu memberikan pelayanan *palliative care* di Indonesia masih terbatas di 5 lima ibu kota propinsi yaitu Jakarta, Yogyakarta, Surabaya, Denpasar dan Makassar. Ditinjau dari besarnya kebutuhan dari pasien, jumlah dokter yang mampu memberikan pelayanan *palliative care* juga masih terbatas. Keadaan sarana pelayanan *palliative care* di Indonesia masih belum merata sedangkan pasien memiliki hak untuk mendapatkan pelayanan yang bermutu, komprehensif dan holistik, maka diperlukan kebijakan *palliative care* di Indonesia yang memberikan arah bagi sarana pelayanan kesehatan untuk menyelenggarakan pelayanan *palliative care*.<sup>5</sup>

### ***Life-Limiting Illnesses***

*Life-Limiting Illnesses* merupakan penyakit kronis atau suatu keadaan dimana tidak memungkinkan lagi untuk dilakukan pengobatan kuratif dan mengarah pada kematian. Contoh penyakit yang tergolong dalam *Life-Limiting Illnesses* yaitu kanker, penderita lansia pasca rawat inap di RS yang masih memerlukan pelayanan, seperti penderita penyakit kronik multipatologi (contohnya hipertensi, stroke, diabetes, dan lainnya),

kondisi demensia, inkontinensia, ulkus dekubitus, ulkus diabetes, gagal jantung kongestif, PPOK, Parkinson, Alzheimer, penyakit pada hepar, gagal ginjal stadium akhir, HIV/AIDS, dan lain sebagainya.<sup>7</sup> Pasien dengan *life-limiting illnesses* sangat tepat apabila diikutsertakan dalam program *palliative care* karena tujuan utama dari *palliative care* adalah untuk mengurangi nyeri dan penderitaan serta rasa tidak nyaman yang diakibatkan oleh penyakit yang dideritanya dan untuk menurunkan tingkat stress yang dialami oleh pasien dan anggota keluarganya.<sup>8</sup>

### ***Palliative care***

*Palliative care* adalah pendekatan yang bertujuan memperbaiki kualitas hidup pasien dan keluarga yang menghadapi masalah yang berhubungan dengan penyakit yang dapat mengancam jiwa, melalui pencegahan dan peniadaan melalui identifikasi dini dan penilaian yang tertib serta penanganan nyeri dan masalah-masalah lain, fisik, psikososial dan spiritual.<sup>6</sup>

Kualitas hidup pasien adalah keadaan pasien yang dipersepsikan terhadap keadaan pasien sesuai konteks budaya dan sistem nilai yang dianutnya, termasuk tujuan hidup, harapan, dan niatnya. Dimensi dari kualitas hidup yaitu gejala fisik, kemampuan fungsional (aktivitas), kesejahteraan keluarga, spiritual, fungsi sosial, kepuasan terhadap pengobatan (termasuk masalah keuangan), orientasi masa depan, kehidupan seksual, termasuk gambaran terhadap diri sendiri, fungsi dalam bekerja. *Palliative home care* adalah pelayanan *palliative care* yang dilakukan di rumah pasien, oleh tenaga paliatif dan atau keluarga atas bimbingan/ pengawasan tenaga paliatif. Hospis adalah tempat dimana pasien dengan penyakit stadium terminal yang tidak dapat dirawat di rumah namun tidak melakukan tindakan yang harus dilakukan

di rumah sakit. Pelayanan yang diberikan tidak seperti di rumah sakit, tetapi dapat memberikan pelayanan untuk mengendalikan gejala-gejala yang ada, dengan keadaan seperti di rumah pasien sendiri.<sup>(6,9)</sup>

### **Aspek Medikolegal Dalam Perawatan`Paliatif**

Pasien harus memahami pengertian, tujuan dan pelaksanaan *palliative care* melaluikomunikasi yang intensif dan berkesinambungan antara tim *palliative care* dengan pasien dan keluarganya. Pelaksanaan *informed consent* atau persetujuan tindakan kedokteran pada dasarnya dilakukan sebagaimana telah diatur dalam peraturan perundang-undangan. Meskipun pada umumnya hanya tindakan medis yang membutuhkan *informed consent*, tetapi pada *palliative care* sebaiknya setiap tindakan yang berisiko dilakukan *informed consent*. Baik penerima informasi maupun pemberi persetujuan diutamakan pasien sendiri apabila ia masih kompeten, dengan saksi anggota keluarga terdekatnya. Waktu yang cukup agar diberikan kepada pasien untuk berkomunikasi dengan keluarga terdekatnya. Dalam hal pasien telah tidak kompeten, maka keluarga terdekatnya melakukannya atas nama pasien. Tim *palliative care* sebaiknya mengusahakan untuk memperoleh pesan atau pernyataan pasien pada saat ia sedang kompeten tentang apa yang harus atau boleh atau tidak boleh dilakukan terhadapnya apabila kompetensinya kemudian menurun (*advanced directive*). Pesan dapat memuat secara eksplisit tindakan apa yang boleh atau tidak boleh dilakukan, atau dapat pula hanya menunjuk seseorang yang nantinya akan mewakilinya dalam membuat keputusan pada saat ia tidak kompeten. Pernyataan tersebut dibuat tertulis dan akan dijadikan panduan utama bagi tim *palliative care*.

Pada keadaan darurat, untuk kepentingan terbaik pasien, tim *palliative care* dapat melakukan tindakan kedokteran yang diperlukan, dan informasi dapat diberikan pada kesempatan pertama. Keputusan dilakukan atau tidak dilakukannya tindakan resusitasi dapat dibuat oleh pasien yang kompeten atau oleh Tim *Palliative care*. Informasi tentang hal ini sebaiknya telah diinformasikan pada saat pasien memasuki atau memulai *palliative care*. Pasien yang kompeten memiliki hak untuk tidak menghendaki resusitasi, sepanjang informasi adekuat yang dibutuhkannya untuk membuat keputusan telah dipahaminya. Keputusan tersebut dapat diberikan dalam bentuk pesan (*advanced directive*) atau dalam *informed consent* menjelang ia kehilangan kompetensinya. Keluarga terdekatnya pada dasarnya tidak boleh membuat keputusan tidak resusitasi, kecuali telah dipesankan dalam *advanced directive* tertulis. Namun demikian, dalam keadaan tertentu dan atas pertimbangan tertentu yang layak dan patut, permintaan tertulis oleh seluruh anggota keluarga terdekat dapat dimintakan penetapan pengadilan untuk pengesahannya. Tim *palliative care* dapat membuat keputusan untuk tidak melakukan resusitasi sesuai dengan pedoman klinis di bidang ini, yaitu apabila pasien berada dalam tahap terminal dan tindakan resusitasi diketahui tidak akan menyembuhkan atau memperbaiki kualitas hidupnya berdasarkan bukti ilmiah pada saat tersebut.<sup>9</sup>

### **Sumber Daya Manusia**

Pelaksana *palliative care* adalah dokter, perawat, pekerja sosial, psikolog, relawan yang terlatih, serta rohaniawan. Kriteria pelaksana *palliative care* adalah telah mengikuti pendidikan/pelatihan *palliative care* dan telah mendapat sertifikat. Pelatihan dilaksanakan dengan modul pelatihan. Penyusunan modul pelatihan dilakukan dengan kerjasama

antara para pakar *palliative care* dengan Departemen Kesehatan (Badan Pembinaan dan Pengembangan Sumber Daya Manusia dan Direktorat Jenderal Bina Pelayanan Medik). Modul-modul tersebut terdiri dari modul untuk dokter, modul untuk perawat, modul untuk tenaga kesehatan lainnya, serta modul untuk tenaga non medis. Pelatih dalam pelatihan adalah Pakar *palliative care* dari RS Pendidikan dan Fakultas Kedokteran. Dalam pelatihan ini Sertifikasi dikeluarkan dari Departemen Kesehatan Pusat Pelatihan dan Pendidikan Badan PPSDM. Pada tahap pertama dilakukan sertifikasi pemutihan untuk pelaksana *palliative care* di 5 propinsi yaitu Jakarta, Yogyakarta, Surabaya, Denpasar dan Makasar. Pada tahap selanjutnya sertifikasi diberikan setelah mengikuti pelatihan.<sup>6</sup>

### **Tempat dan Organisasi Palliative care**

Tempat *palliative care* antara lain yaitu rumah sakit, untuk pasien yang harus mendapatkan perawatan yang memerlukan pengawasan ketat, tindakan khusus atau peralatan khusus. Puskesmas untuk pasien yang memerlukan pelayanan rawat jalan. Sedangkan rumah singgah/panti untuk pasien yang tidak memerlukan pengawasan ketat, tindakan khusus atau peralatan khusus, tetapi belum dapat dirawat di rumah karena masih memerlukan pengawasan tenaga kesehatan. *Palliative care* juga bisa dilakukan di rumah pasien yaitu untuk pasien yang tidak memerlukan pengawasan ketat, tindakan khusus atau peralatan khusus atau ketrampilan perawatan yang tidak mungkin dilakukan oleh keluarga.<sup>(6,9)</sup>

Organisasi *palliative care*, menurut tempat pelayanan/sarana kesehatannya adalah : Kelompok *Palliative care* dibentuk di tingkat puskesmas. Unit *Palliative care* dibentuk di rumah sakit kelas D, kelas C dan kelas B non pendidikan. Instalasi *Palliative care* dibentuk di Rumah

sakit kelas B Pendidikan dan kelas A. Tata kerja organisasi *palliative care* bersifat koordinatif dan melibatkan semua unsur terkait.<sup>7</sup>

### **Prinsip dari *Palliative Care***

Prinsip – prinsip dalam perawatan paliatif antara lain yaitu:<sup>10</sup>

- Menghargai setiap kehidupan
- Menganggap kematian sebagai proses yang normal.
- Tidak mempercepat atau menunda kematian.
- Menghargai keinginan pasien dalam mengambil keputusan.
- Menghilangkan nyeri dan keluhan lain yang mengganggu.
- Mengintegrasikan aspek psikologis, sosial, dan spiritual dalam perawatan pasien dan Keluarga
- Menghindari tindakan medis yang sia-sia.
- Memberikan dukungan yang diperlukan agar pasien tetap aktif sesuai dengan kondisinya sampai akhir hayat.
- Memberikan dukungan kepada keluarga dalam masa duka cita.

### **Pelayanan Paliatif pada Kedokteran Keluarga**

Mayoritas pasien dengan *end live care* merasa mereka ingin berdiskusi tentang akhir kehidupan mereka dan mereka juga menginginkan diskusi yang lebih awal sebelum jatuh ke dalam kondisi yang kurang baik sehingga sudah tidak bisa berpikir dengan logis. Namun, tenaga kesehatan kadang masih merasa enggan untuk berdiskusi dalam waktu yang masih dini takut merusak harapan mereka. Di US pasien berhak menentukan nasibnya sendiri dan diatur dengan Undang-Undang, dimana professional kesehatan wajib memberikan informasi mengenai penyakitnya sehingga pasien bisa mengambil keputusan.<sup>5</sup>

Tantangan kita adalah bagaimana kita mulai melakukan diskusi *end of live care*. Kita harus bisa menentukan waktu yang tepat untuk itu. Diskusi *end of live care* merupakan hak dari pasien namun demikian kita juga harus menghormati jika pasien enggan untuk berdiskusi. Kita harus bisa menjelaskan kondisi pasien tetap memberikan dorongan hidup tapi tidak memberikan harapan palsu. Tantangan kadang kala datang dari keluarga pasien menolak diskusi yang beralasan untuk menghindarkan orang yang dicintainya dari percakapan yang kurang menyenangkan. Bahkan di masyarakat seringkali penyakit yang diderita pasien disembunyikan oleh keluarganya padahal dengan demikian sama saja merenggut hak pasien untuk melakukan hal-hal yang ingin dia lakukan di akhir kehidupannya ataupun mengutarakan harapan-harapannya dimana waktu yang tersisa akan sangat berharga. Komunikasi *end of live care* pada bulan-bulan terakhir pasien sangatlah penting dan berharga. Penelitian menunjukkan bahwa pada pasien dengan kanker membahas pilihan terapi mereka sejak dini ternyata bisa mengurangi tingkat stress mereka. Beberapa study menunjukkan bahwa mereka lebih memilih jujur dan terbuka dan mendiskusikan *end of live care*. Dalam diskusi ini sangatlah penting pasien mengambil keputusan dan hendaknya bisa didokumentasikan misalnya seperti menunjuk wali siapa yang berhak mengambil keputusan akan dirinya apabila sudah jatuh dalam kondisi koma ini yang biasanya kita sebut *advance directive*.<sup>11</sup>

Sebagai Dokter Keluarga tentunya sudah tau posisi kita ada dimana, dimana kita diharapkan memandang individu sebagai suatu kesatuan bio-psiko- sosial – kultural, bahkan dalam kondisi ini sudut pandang secara spiritual juga menjadi sangatlah penting. Keluarga bisa

menangani keluhan-keluhan secara fisik yang mungkin muncul pasien hendaknya dibuat merasa nyaman walaupun dia sakit.<sup>6,12</sup>

Secara Psikologis pasien – pasien dalam kondisi seperti ini sangat membutuhkan dukungan secara, salah satunya dengan cara berdiskusi dan bersedia mendengarkan. Cobalah untuk memberikan kesempatan pasien untuk bisa mengespresikan ketakutan dan kekawatiran tentang kematian, bagaimana dia akan meninggalkan keluarga yang dicintanya jadi bersikaplah untuk mendengar. Begitu pula dengan dukungan sosial dan spiritual misalnya dorong pasien untuk berdoa sesuai dengan keyakinannya dan tanyakan apakah ada sesuatu yang bisa anda lakukan.<sup>12</sup>

Dukungan sosial pada keluarga juga sangatlah penting karena merawat orang sakit menyebabkan kelelahan secara fisik dan emosional menyebabkan stress, depresi dan kecemasan. Setelah melihat fakta-fakta tersebut diatas kita bisa melihat peran Dokter Keluarga dalam perawatan akhir pasien ini. Tentunya peran aktif dalam proses ini sangatlah diperlukan sebagai wujud tanggung jawab professional kita khususnya sebagai Dokter Keluarga yang diharapkan sebagai ujung tombak dalam pelayanan kesehatan.<sup>10</sup>

## **Kesimpulan**

*Palliative care* adalah pendekatan yang bertujuan memperbaiki kualitas hidup pasien dan keluarga yang menghadapi masalah yang berhubungan dengan penyakit yang dapat mengancam jiwa, melalui pencegahan dan peniadaan melalui identifikasi dini dan penilaian yang tertib serta penanganan nyeri dan masalah-masalah lain, fisik, psikososial dan spiritual. Akhir dari hidup adalah salah satu saat yang paling penting

dalam hubungan dokter-pasien. Edukasi yang sesuai dan pengalaman dalam perawatan paliatif tidak hanya akan memberikan pengetahuan yang diperlukan untuk membantu meringankan rasa sakit dan penderitaan, tetapi juga akan menginspirasi dokter keluarga untuk berpartisipasi dalam kelangsungan *end of care*.

### **Daftar Pustaka**

1. Danasari. *Standar Kompetensi Dokter Keluarga*. PDKI. Jakarta. 2008.
2. Lubis, Firman. *Dokter Keluarga Sebagai Tulang Punggung dalam Sistem Pelayanan Kesehatan*. Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas. Maj Kedokteran Indonesia, Volume: 58, Nomor: 2, Pebruari 2008
3. Qomariah. *Sekilas Kedokteran Keluarga*. FK-Yarsi. Jakarta. 2000.
4. Wonodirekso, Sugito. *Sistem Pelayanan Dokter Keluarga Meningkatkan Kadar Kesejawatan dan Profesionalisme*. Perhimpunan Dokter Keluarga Indonesia. Majalah Kedokteran Indonesia, Volume: 59, Nomor: 1, Januari 2009
5. KEPMENKES RI NOMOR: 812/ MENKES/SK/VII/2007 Tentang Kebijakan Perawatan Palliative Menteri Kesehatan Republik Indonesia
6. Doyle, Hanks and Macdonald. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford Medical Publications (OUP) 3rd ed. 2003
7. *Compassion Care Hospice. Life-Limiting Illnesses*. Diakses pada 29 September 2015 dari [http://cchl.v.com/home/life-limiting\\_illnesses/](http://cchl.v.com/home/life-limiting_illnesses/). 2013.
8. UPMC. *The Difference between Palliative and Hospice Care*. UPMC Palliative and Supportive Institute. 2013.
9. Nur ,Cemy. *Palliative Care pada Penderita Penyakit Terminal*. GASTER, Vol. 7 No. 1; 2010
10. Ferrell, B.R. & Coyle, N. (Eds.). *Textbook of palliative nursing, 2nd ed*. New York, NY: Oxford University Press. 2007.
11. Booth S, Edmonds P, Kendall M. *Palliative Care in the Acute Hospital Setting*. New York, NY: Oxford University Press; 2010.
12. White,PG,2002 , *Word Hospice Palliative Care The Loss of Child Day*, Pediatric Heart Network, [www.hospiceinternational.com](http://www.hospiceinternational.com), diambil pada tanggal 29September 2015.

## Optimalisasi Pelayanan Kesehatan RSUDZA : Integrasi Kesehatan Fisik dan Kesehatan Mental

Lely Safrina

*Prodi Psikologi, Universitas Syiahkuala, Banda Aceh*  
[safrina\\_lely@yahoo.com](mailto:safrina_lely@yahoo.com)

### Abstrak

**Latar belakang:** Integrasi pelayanan psikologi di pusat pelayanan kesehatan negara Barat telah dimulai sejak pertengahan tahun 1970. Integrasi ini terjadi karena beberapa alasan, salah satunya adalah peningkatan biaya penanganan kesehatan, yang telah mengarahkan untuk mencari alternatif-alternatif bagi *the traditional health care system*. Melihat pentingnya integrasi kesehatan antara kesehatan fisik dan kesehatan mental untuk pelayanan kesehatan yang optimal bagi rakyat Aceh maka pada september 2013 dibuka pelayanan psikologi pada klinik Gabungan 2. **Tujuan penelitian :** untuk menggambarkan dinamika pelayanan psikologi di RSUDZA guna menemukan berbagai tantangan dan hambatan demi peningkatan pelayanan yang optimal. **Metode:** Tulisan ini adalah laporan tertulis peneliti selama melakukan pelayanan di RSUDZA **Hasil :** Ada beberapa tantangan sekaligus kesempatan yang dapat dimanfaatkan untuk peningkatan pelayanan psikologi di RSUDZA **Kata Kunci :** psikolog, layanan kesehatan, tantangan

### Pendahuluan

Kesehatan di budaya barat telah lama dilihat sebagai keseimbangan alami (natural balance) antara aspek-aspek fisik dan emosi yang dimediasi oleh *a harmonious mixture of the humors (phlegm, choler, blood, and melancholy)*. Integrasi pelayanan psikologi di pusat

pelayanan kesehatan negara Barat telah dimulai sejak pertengahan tahun 1970.

Integrasi ini terjadi karena beberapa alasan menurut Gentry (1984), yaitu (a) biomedical model telah gagal menjelaskan secara adekuat mengenai kesehatan dan illness; (b) Meningkatnya fokus untuk meningkatkan kualitas hidup dan tindakan preventif terhadap berbagai penyakit; (c) telah berubahnya fokus dari *infectious disease* ke *chronic disease* sebagai tantangan utama dalam dunia medis; (d) Adanya penelitian ilmu perilaku, contohnya aplikasi teori belajar pada etiologi penyakit dan *illness behavior*; (e) peningkatan biaya penanganan kesehatan telah mengarahkan untuk mencari alternatif-alternatif bagi the *traditional health care system*.

Rumah Sakit Zainal Abidin Banda Aceh sendiri pada tahun 2013 awal belum memiliki fasilitas pelayanan psikologi. Melihat pentingnya integrasi kesehatan antara kesehatan mental dan kesehatan fisik untuk pelayanan kesehatan yang optimal bagi rakyat Aceh maka pada september 2013 dibuka pelayanan psikologi pada klinik Gabungan 2 (Syahrul, 2014). Penyediaan pelayanan psikologi ini atas inisiatif direktur RS yang menjabat pada tahun 2013 yaitu Dr.dr. Syahrul Sp S (K) dengan mempertimbangkan alasan diatas. Beliau juga menegaskan betapa pentingnya kesehatan mental dalam kesehatan fisik.

Namun, pelayanan psikologi yang baru ini tentunya tidak mudah untuk dijalankan di sebuah sistem pelayanan kesehatan yang sangat berorientasi pada pelayanan medis. Ada banyak tantangan, kesempatan dan juga hambatan dalam pelaksanaannya di usia pelayanan psikologi yang masih sangat belia ini.

Tulisan ini dibuat untuk menggambarkan dinamika pelayanan psikologi di RSUDZA guna menemukan berbagai tantangan dan hambatan demi peningkatan pelayanan yang optimal.

## **Metode.**

Tulisan ini adalah report pelaksanaan pelayanan psikologi yang dilakukan oleh penulis yang telah bertugas menjadi psikolog selama dua tahun di RSUDZA.

## **Hasil dan Pembahasan**

### **Hambatan**

#### **a. Clinical Pathway**

Psikolog klinis adalah satu jabatan fungsional tenaga kesehatan berdasarkan undang-undang tenaga kesehatan nomor 36 tahun 2014 pasal 11. Namun layanan psikolog belum termasuk dalam layanan yang dibayarkan oleh sistem asuransi kesehatan nasional Indonesia. Hal ini salah satunya karena belum adanya *clinical pathway* yang berisi pedoman layanan psikologi di berbagai tatanan kesehatan, sekaligus mengatur seperti apa layanan psikologi pada layanan primer atau layanan tingkat lanjut.

Hal yang sama juga pernah terjadi di Amerika, ketika pelayanan psikologi belum memiliki prosedur tetap. Dualisme juga berlanjut terjadi pada kebijakan-kebijakan kesehatan. Meskipun advokasi terus dilakukan untuk keseimbangankesehatan mental, ada ketidakseimbangan asuransi manfaat dalam coverage antara mental health dan medis, dimana biaya untuk kesehatan mental lebih sedikit. Di Amerika, suatu kemajuan besar dalam menjawab permasalahan dengan penambahan kode *health and behaviour* ke terminologi prosedur yang berlaku saat ini. Sebelum penetapan kebijakan ini, pelayanan-pelayanan psikologi hanya dibayar berdasarkan mental health benefit, kebijakan

ini menjadi sangat kaku. Sebagai contoh, kebijakan lama psikolog klinis-kesehatan diharapkan menghasilkan diagnosa psikiatri (kebanyakan faktor-faktor psikologis yang mempengaruhi kondisi fisik) bahkan ketika tidak diperlukan dan tidak fokus kepada intervensi. Sebuah contoh dari dilema ini adalah persiapan psikologis untuk pasien yang akan dioperasi yang tidak memiliki gejala kondisi psikiatri manapun.

Dualisme juga berlanjut terjadi pada kebijakan-kebijakan kesehatan Amerika. Meskipun advokasi terus dilakukan untuk keseimbangan kesehatan mental, ada ketidakseimbangan asuransi manfaat dalam *coverage* antara mental health dan medis, dimana biaya untuk kesehatan mental lebih sedikit. Di Amerika, suatu kemajuan besar dalam menjawab permasalahan dengan penambahan kode health and behaviour ke terminologi prosedur yang berlaku saat ini. Sebelum penetapan kebijakan ini, pelayanan-pelayanan psikologi hanya dibayar berdasarkan mental health benefit, kebijakan ini menjadi sangat kaku. Sebagai contoh, kebijakan lama psikolog klinis-kesehatan diharapkan menghasilkan diagnosa psikiatri (kebanyakan faktor-faktor psikologis yang mempengaruhi kondisi fisik) bahkan ketika tidak diperlukan dan tidak fokus kepada intervensi. Sebuah contoh dari dilema ini adalah persiapan psikologis untuk pasien yang akan dioperasi yang tidak memiliki gejala kondisi psikiatri manapun.

Meskipun sudah jelas bahwa psikolog dapat membantu penegakan diagnosa medis dan menunjang terapi medis, namun tidak semua tenaga fungsional lain paham akan peran Psikolog di sistem layanan bersama. Psikolog yang mampu menggunakan permintaan rujukan dari dokter (tenaga medis) sebagai suatu kesempatan untuk mengedukasi kolega tenaga medis mengenai peran-peran Psikolog akan lebih sukses bekerja di sistem pelayanan kesehatan (Searight, 2010). Tenaga medis khususnya dokter yang sebelumnya cuma sedikit terpapar bekerja dengan psikolog, psikolog dianggap sebagai “ a dumping ground” tempat sampah terutama untuk pasien-pasien sulit.

## **Kesempatan dan tantangan**

### **a. Konseling pada pasien dan keluarga onkologi anak, juga onkologi dewasa**

Saat akan memulai asesmen harapan dan juga motivasi orang tua pasien terutama pada anak-anak kasus onkologi, psikolog memiliki kesulitan karena kebanyakan orang tua tidak paham mengetahui penyakit anaknya. Dokter yang bertanggung jawab kurang menjelaskan kondisi sebenarnya dari si pasien. Hal ini menyebabkan petugas pelayanan psikologi memiliki kesulitan untuk melakukan asesmen karena diagnosa penyakit dan penjelasan penyakit bukan tugas dan tanggung jawab psikolog. Harapan orang tua terlalu besar melihat anak-anak mereka seperti sedia kala. Untuk mengantisipasi hal ini, psikolog menyarankan orang tua untuk menanyakan ke dokter tentang apa yang terjadi pada anak-anak mereka. Psikolog biasanya datang ke ruangan-ruangan pasien didampingi oleh dua orang asisten yang menggunakan seragam putih-putih. Hal ini menyebabkan anak-anak biasanya menolak untuk didatangi oleh tim psikologi. Ketakutan anak-anak ini akan treatment medis juga berpengaruh oleh seragam putih tadi.

### **b. Konseling pada pasien dan keluarga thalasemia**

Individual konseling bagi keluarga pasien menghabiskan waktu yang banyak. Konseling berkelompok menjadi alternatif bagi keluarga pasien. Namun ruangan konseling kelompok yang tidak tersedia juga menjadi kendala tersendiri. Suasana nyaman menjadi standar dalam proses konseling kelompok keluarga. Jika ini dilaksanakan maka seharusnya menjadi salah satu standar pelayanan yang harus dilaksanakan untuk semua keluarga pasien penyandang thalasemia.

### **c. *Underuse* pelayanan psikologi oleh dokter dan dokter spesialis**

Menjadi partner tenaga medis di sebuah rumah sakit tidak semudah yang dibayangkan. Meskipun surat edaran kepada semua bagian telah dikirimkan oleh direktur yang menyatakan bahwa ada psikolog yang bertugas menjadi konsultan mental health, namun hanya sedikit bagian yang merujuk atau meminta bantuan layanan psikologi. Saat ini yang sudah merujuk jika didapati gejala-gejala psikologis yang menyertai penyakit fisik yaitu, dokter spesialis anak, psikiatri, bagian onkologi untuk kasus-kasus yang kompleks.

Data penelitian juga menyebutkan bahwa intervensi *health-psychology* dapat meningkatkan medical treatment outcomes, treatment adherence (kepatuhan dalam pengobatan), mengurangi long-term complication of disease, mengurangi penggunaan pelayanan medis secara berlebihan (Gatchel dan Oordt, 2010).

Bekerja di suatu pelayanan kesehatan, maka kemungkinan mendapat rujukan dari dokter (tenaga medis) untuk melakukan asesmen ataupun treatment psikologis untuk pasien-pasien yang mengalami penyakit fisik. Hal ini tentunya membutuhkan pengetahuan yang spesifik mengenai jenis penyakit fisik. Pengetahuan ini bisa didapatkan melalui tambahan short course atau juga melalui buku, juga dengan berada di poli bersama dokter melihat pasien yang ditangani oleh dokter secara langsung. Pengetahuan ini mencakup treatment, penyebab, perilaku dan emosi terkait, juga konteks dimana pelayanan kesehatan dilakukan (Bellar dan Deardorff, 2009).

Berada di poli pelayanan kesehatan fisik adalah yang perlu dilakukan oleh psikolog. Hal ini perlu dilakukan agar psikolog mampu beradaptasi dan berintegrasi dengan baik dengan tenaga medis lainnya.

Kesempatan ini juga bisa dimanfaatkan oleh Psikolog untuk mengedukasi rekannya (dokter) mengenai hal-hal apa saja yang bisa dilakukan oleh psikolog klinis di pusat pelayanan kesehatan.

## **Peluang jenis pelayanan psikologi RSUDZA**

### **a. Menjadi mitra BNNP Aceh**

RSUDZA bisa menjadi institusi mitra untuk wajib lapor dan rawat jalan pengguna NAPZA. Penggunaan NAPZA yang tinggi di Aceh juga harus menjadi perhatian banyak pihak, khususnya RSUDZA. Menjadi mitra BNNP adalah salah satu yang bisa dilakukan untuk membantu program presiden yaitu rehabilitasi 100 ribu narkoba. Hal ini juga penting dilakukan untuk menyelamatkan generasi penerus anak-anak Aceh.

### **b. Klinik adiksi untuk perubahan perilaku.**

Salah satu program adiksi yang bisa dilakukan adalah *Smoking cessation program* atau program berhenti merokok sebaiknya menjadi prioritas juga dan bisa dilakukan di klinik pelayanan psikologi NAPZA. Hal ini karena Indonesia terutama Aceh yang budaya sehari-harinya melihat merokok adalah hal yang biasa. Apalagi rokok pada remaja menjadi pintu gerbang bagi NAPZA. Program ini tentunya harus berkolaborasi dengan bagian paru dalam proses pelaksanaannya.

### **c. Support Group**

Kelompok-kelompok support perlu dibentuk dan disediakan di RSUDZA sebagai upaya untuk menjaga atau meningkatkan motivasi pasien dan keluarga, contohnya dalam menjalani proses pengobatan berkelanjutan, persiapan keluarga menghadapi kehilangan keluarga, persiapan pada pasien menghadapi perubahan dalam hidup ketika

didiagnosa penyakit kronis. Contoh Support group center keluarga sekaligus pasien bagi: penyandang kanker, pasien thalasemia, anak-anak berkebutuhan khusus, penyakit kronis lainnya.

#### **d. Menjadi bagian tim untuk pasien VCT**

Selama ini, pasien akan dirujuk ke psikolog oleh dokter yang menangani pasien vct, jika pasien bersedia menemui psikolog. Pelayanan psikologi belum menjadi standar pelayanan minimal bagi pasien-pasien vct. Meskipun asesmen dan bantuan psikologis cukup dibutuhkan dalam penanganan pasien HIV-AIDs seperti yang banyak dituliskan dalam studi pustaka.

#### **e. Saksi ahli dalam proses pengadilan.**

Psikolog dapat membantu pihak penegak hukum jika diminta untuk melakukan wawancara kepada pelaku atau pun korban yang sedang dalam keadaan trauma, terutama untuk kasus-kasus KDRT, pelecehan seksual dan bullying. Untuk dapat melakukan ini tentu saja psikolog rumah sakit harus mendapatkan training tambahan terkait kompetensi forensik dan juga menambah wawasan hukum secara terus menerus agar segala rekomendasi dapat memberikan keadilan.

#### **f. Peran dan fungsi lainnya “Clinical Health Psychologist”**

Ada beberapa hal yang menjadi area wilayah peran dan fungsi dari psikolog rumah sakit, yaitu menangani :

- *Problems of coping with illness*
- *Medical regimen adherence*
- *Psycho-physiologic disorders*
- *The doctor-patient relationship*
- *Health care systems design*

Contoh-contoh aktivitas psikolog rumah sakit yang bisa dilakukan (Gatchel dan Oordt, 2010):

- *Assessment of candidates for back surgery, organ transplantation.*
- *Desensitization of fears of medical and dental treatment including fear of needles, anesthesia, or magnetic resonance imaging procedures.*
- *Treatment to enhance coping with or control over pain including chronic back pain, headache, or severe burns.*
- *Behavior-change programs for behavioral risk factors such as smoking, obesity, stress, and sedentary lifestyle.*
- *Consultations and program development regarding medical regimen adherence (inpatient units for insulin-dependent diabetic children).*
- Support groups for patients with chronic illness, patients in cardiac rehabilitation, patients who are HIV positive, or families of terminally ill patients.
- Development of psychosocial services for oncology patients.

#### **g. Pendekatan Komunitas**

Kehadiran psikolog melalui edukasi dan promosi dapat membantu menjangkau masyarakat untuk sadar akan gejala dini dan pemeriksaan awal. Hal ini sesuai dengan pernyataan Freeman dkk. (2008) yang menegaskan bahwa hal yang menjanjikan dalam sistem pelayanan kesehatan adalah penggunaan program edukasi dalam pelayanan kesehatan primer terintegrasi. Hal yang sama juga ditegaskan oleh Bellar dan Deardoff (2009) bahwa psikolog yang bekerja terintegrasi dengan

dan dalam sistem kesehatan memiliki peran untuk melakukan edukasi, riset, juga terlibat dalam kebijakan dan menyediakan pelayanan psikologi.

Penelitian juga menyebutkan bahwa psikoedukasi yang diberikan pada kelompok atau komunitas, dimana hal tersebut akan mengurangi biaya tinggi ketika pelayanan diberikan pada satu orang (Freeman dkk, 2008). Edukasi komunitas ini juga akan membantu munculnya dukungan sosial pada anggota komunitas karena sudah adanya pemahaman mengenai penyakit dan pentingnya dukungan sosial pada komunitas, khususnya pada keluarga.

Psikolog rumah sakit atau clinical-health psychologist juga dapat melakukan penelitian atau asesmen mengenai cultural views of illness. Hal ini akan membantu menemukan support apa yang dapat diambil dari sisi budaya sekaligus mendapatkan hambatan-hambatan budaya terhadap suatu penyakit. Pandangan budaya ini akan menjadi masukan dalam melakukan promosi dan prevensi suatu penyakit terhadap masyarakat.

## **Kesimpulan**

Adanya pelayanan psikologi di RSUDZA Banda Aceh telah membuktikan kemajuan pemikiran tentang optimalisasi pelayanan kesehatan. Hal ini menunjukkan pelayanan yang hanya berorientasi pada fisik sudah berahlih kepada integrasi fisik dan mental. Meskipun dalam dua tahun pelayanan psikologi ini menemui berbagai kendala dan hambatan. Oleh karena itu psikolog rumah sakit harus lebih giat melakukan edukasi kepada manajemen dan rekan profesi kesehatan lainnya tentang peran dan fungsi psikolog di rumah sakit agar tidak terjadi *underuse* pelayanan psikologi di RSUDZA. Meskipun integrasi

psikologi dengan medis di seting pelayanan kesehatan sedang berkembang, tidak banyak tulisan atau penelitian yang dilakukan secara khusus tentang praktek pelayanan psikologi klinis-kesehatan di pelayanan kesehatan primer. Studi literatur tentang pelayanan psikologi rumah sakit menunjukkan masih banyak hal yang bisa dilakukan untuk mengurangi overused pelayanan kesehatan medis oleh masyarakat yang berefek pada meningkatnya biaya kesehatan masyarakat.

### **Daftar Pustaka**

- Bellar, C. D., & Deardoff, W.W. (2009) *Clinical health psychology in medical settings: a practitioner's guidebook* (2nd Ed). Washington Dc:American Psychological Association.
- Freeman, A., Felgoise., S, Davis., D., (2008) *Clinical Psychology; Integrating Science and Practice*. John Wiley & Sons, Inc.
- Gatchel, R.J. & Oordt, M. S. *Clinical health psychology and primary care: Practical advice and clinical guidance for successful collaboration*. Washington Dc: American Psychological Association.
- Searight, H. R. (2010). *Practicing Psychology in Primary Care*. USA: HOGREFE.

## Upaya Pencegahan dan Pengendalian Demam Berdarah Dengue di Indonesia: Keunggulan dan Kendala

Irmaini

*Bagian IKK/IKM Unsyiah*

### Abstrak

Demam berdarah hingga saat ini masih merupakan suatu masalah kesehatan utama di Indonesia. Angka kejadian demam berdarah terus meningkat, walaupun upaya-upaya luas untuk pencegahan dan pengendalian telah dijalankan. Hal ini mengisyaratkan bahwa program yang diterapkan saat ini tidaklah sepenuhnya mengadopsi strategi yang dianjurkan WHO dan melaksanakannya secara adekuat. Oleh karena itu, hampir semua aspek dari strategi nasional untuk pencegahan dan pengendalian demam berdarah harus ditingkatkan, khususnya aspek surveillance, peningkatan kapasitas, partisipasi masyarakat, mengembangkan kerjasama dan rencana tanggap darurat, serta program pendanaan dan monitoring, training dan penelitian mengenai *vector control* dan perubahan perilaku. Disisi lain, Indonesia juga harus menghadapi kendala yang lebih luas, khususnya social ekonomi, terbatasnya kapasitas sistem kesehatan, lingkungan hidup, politik, perubahan iklim (*climate changes*) dan bencana alam yang kerap terjadi.

**Kata kunci** : dengue, demam berdarah, strategi, pencegahan, indonesia

### Pendahuluan

Indonesia merupakan negara kepulauan terluas di dunia, terdiri dari kurang lebih 17.500 pulau yang terbagi menjadi 33 provinsi dengan penduduk sekitar 222 juta di tahun 2005<sup>1</sup>, 35% diantara penduduk

tersebut tinggal di daerah endemis dengue/demam berdarah<sup>2</sup>. Indonesia beriklim tropis dengan curah hujan yang tinggi. Musim penghujan berlangsung antara bulan Desember hingga Maret<sup>1</sup>, dimana rentang waktu ini terkait erat dengan tingginya angka kejadian demam berdarah (*peak dengue incidence*).

Angka kejadian demam berdarah dengue (DHF) di Indonesia akhir-akhir ini telah meningkat lebih dari tiga kali lipat dibanding 1 dekade sebelumnya. Angka kejadian di tahun 2004 dilaporkan sebanyak 3,4 per 100.000 penduduk meningkat drastis dari 9,45 per 100.000 penduduk di tahun 1992. Ia menyerang anak-anak dan dewasa baik di perkotaan maupun perdesaan. Timbulnya serangan demam berdarah tidak lagi bersifat musiman, akan tetapi telah dilaporkan terjadi sepanjang tahun<sup>2</sup>, dengan puncak kejadian di musim penghujan. Perubahan pola ini menjadi tantangan lebih lanjut bagi upaya pencegahan dan pengendalian demam berdarah.

Saat ini, metode pengendalian vektor dan mengurangi kontak antara vektor-manusia merupakan cara yang paling efektif untuk mencegah timbulnya demam berdarah beserta implikasinya<sup>3</sup>. Hingga sekarang, tidak ada pengobatan yang spesifik untuk demam dengue sementara vaksin untuk dengue pun belum tersedia<sup>4,5</sup>. Terkait dengan kondisi ini, WHO untuk kawasan Asia Tenggara mengembangkan beberapa strategi untuk mengendalikan dan mencegah demam berdarah dengan mengedepankan 6 elemen utama, yaitu<sup>6</sup> :

1. Meningkatkan sistem surveillance,
2. Manajemen kasus secara cepat dan efektif,
3. Menerapkan manajemen vektor secara terintegrasi,
4. Meningkatkan kerjasama dan perubahan perilaku berkelanjutan,

5. Mengembangkan kemampuan tanggap darurat dan menguatkan kemampuan nasional dan regional untuk menjalankan pengendalian dan pencegahan demam berdarah,
6. Penelitian mengenai pengendalian vektor.

Tulisan ini lebih lanjut akan menggambarkan upaya-upaya pengendalian dan pencegahan demam berdarah yang telah diimplementasikan di Indonesia terkait dengan strategi yang telah dikembangkan WHO diatas, dan menilai keunggulan dan kendala-kendala yang dihadapi.

## **Gambaran Demam Berdarah Di Indonesia**

### a. Epidemiology

Kasus-kasus awal demam berdarah di Indonesia dilaporkan tahun 1968, dan sejak itu DHF menjadi endemis di banyak wilayah di Indonesia. Pulau Jawa sebagai pulau yang paling padat penduduknya, merupakan wilayah yang paling parah terkena, dan 25% dari semua kasus tersebut terjadi di Jakarta. Vector utama demam berdarah adalah *Aedes Aegypti*, tetapi *Aedes Albopictus* juga dijumpai, keduanya mampu mentransmisi keempat serotype virus (DENV1 – 4)<sup>7</sup>. Angka laju kematian akibat dengue yaitu 13,7 per 100.000 penduduk dimana laju rata-rata kasus yang fatal (mean case fatality rate) menurun dari 1,34% pada tahun tahun 2005 menjadi 0,73% pada tahun 2008<sup>8</sup>. Bagaimanapun juga, angka kejadian kasus baru terus meningkat, menyebabkan terjadinya beberapa kali wabah dengan tren yang menunjukkan suatu pola siklus yang tidak teratur, yang menyerang segala usia : anak, remaja dan dewasa<sup>9</sup>, dan lintas geografis, baik di daerah pedesaan maupun perkotaan<sup>2</sup>. Pada tahun 2006, Indonesia berkontribusi terhadap 57%

angka kesakitan dan 70% angka kematian akibat dengue se Asia Tenggara<sup>10</sup>.

Meningkatnya beban akibat dengue, baik beban ekonomi maupun social, sangat erat berhubungan dengan tidak adekuatnya fasilitas sanitasi dan air bersih, saluran drainase, penanganan sampah padat dan bertambah banyaknya lokasi pemukiman kumuh. Keempat hal tersebut, saat dikombinasikan dengan iklim tropis yang menyediakan suhu dan kelembaban yang sesuai untuk perkembangan vector serta curah hujan yang tinggi, menyebabkan terbentuknya tempat bertelur (*breeding sites*) tambahan untuk *Aedes Aegypti*<sup>2</sup>.

b. Upaya pencegahan dan pengendalian

Pada tahun 1970an, Departemen Kesehatan Indonesia telah menerapkan suatu program vertical yang berfokus pada penyemprotan zat kimia dan pelatihan tenaga kesehatan. Program larvacidal massal kemudian diperkenalkan, tetapi kemudian program ini dialihkan menjadi program larvacidal selektif hingga tahun 1991. Sepanjang tahun 1990an, pemerintah Indonesia menjalankan program pengurangan sumber larva/jentik nyamuk melalui peningkatan peran masyarakat, penyuluhan kesehatan dan koordinasi antar sector. Program ini diterapkan di seluruh lapisan pemerintahan, dari tingkat desa hingga tingkat nasional<sup>11, 12</sup>. Sebagai tambahan, pengusir nyamuk (mosquito repellent) telah digunakan oleh individu di seluruh Indonesia.

Saat ini, Indonesia telah mengimplementasikan program national Dengue Prevention and Control Programme (NDPCP) yang merupakan suatu program berbasis masyarakat dengan konsentrasi area kerja terutama di kawasan perkotaan. Program ini menggunakan suatu pendekatan terpadu terhadap pengendalian dan pencegahan demam

berdara dan memberdayakan kerjasama (partnership) yang sudah berjalan seperti dengan Lembaga Swadaya Masyarakat (LSM) dan organisasi-organisasi lainnya<sup>2, 13</sup>. Poin utama dari Program Nasional Indonesia ini adalah<sup>14</sup> :

1. Surveillance epidemiologis
2. Eradikasi vector dan pengendalian wabah
3. Penanganan klinis
4. Kerjasama
5. Peran serta masyarakat
6. Pelatihan dan penelitian

c. Keunggulan dan kendala

Akhir-akhir ini, angka kejadian demam berdarah terus meningkat setiap tahunnya. Dua wabah terakhir yang tergolong besar terjadi pada tahun 1998 dan 2004<sup>9</sup>, di saat dimana upaya-upaya pencegahan dan pengendalian demam berdarah telah diaplikasikan secara luas. Hal ini menyiratkan bahwa strategi pencegahan dan pengendalian demam berdarah saat ini tidaklah cukup efektif untuk menangani epidemic luas.

Terdapat beberapa indikasi bahwa Indonesia tidaklah secara konsisten menjalankan program dimaksud, yaitu: surveillance yang berbasis pada bukti laboratorium, peningkatan kapasitas, partisipasi masyarakat, pengembangan kerjasama dan rencana tanggap darurat<sup>10</sup>. Sejalan dengan hal ini, WHO merekomendasikan agar ada peningkatan dalam penerapan dari hampir semua aspek dari strategi Asia Tenggara (the SEAR Strategies), yang meliputi<sup>13</sup> :

1. Surveillance aktif dan pasif
2. Pendanaan program dan monitoring

3. Training
4. Penelitian tentang vector control dan perubahan perilaku
5. Peningkatan kapasitas tanggap darurat serta meningkatkan penyampaian pesan kesehatan yang sesuai dengan kondisi sosia lbudaya setempat
6. Meningkatkan pendidikan kesehatan dan kerjasama

Bila mencermati kondisi di lapangan, pelaksanaan program-program yang melibatkan peran serta masyarakat luas tidak memberikan hasil yang berarti, terutama di musim penghujan<sup>6, 11</sup>. Akan tetapi di sisi lain, Indonesia telah berhasil meningkatkan kewaspadaan mengenai demam berdarah dan pengendalian vektor di segala lini, dari individu, masyarakat hingga tingkat institusi; juga mengembangkan alat diagnose (*diagnostic tools*) dan fasilitasnya yang ditandai dengan turunnya *case fatality rate*<sup>9</sup>. Berikut merupakan bagan dari strategi pencegahan dan pengendalian demam berdarah yang telah diterapkan di Indonesia dikaitkan dengan strategi WHO untuk kawasan Asia Tenggara.

**Tabel 1.** Upaya-upaya pencegahan dan pengendalian demam berdarah di Indonesia <sup>6, 9, 11, 13, 14</sup>

Panduan strategi WHO kawasan Asia Tenggara untuk pen-cegahan dan pengendalian demam berda-rah		Upaya-upaya pencegahan dan pengendalian yang diimplementasi-kan di Indonesia	Keterangan	Butuh / tidak peningkata n
Surveillanc e untuk perencanaan dan respon	Surveillan-ce epidemio- logi	System surveillance nasional sudah tersedia	Underreportin g merupakan hambatan yang berpotensi terjadi	Ya
	Dukungan laboratorium	Fasilitas laboratorium tersedia di tingkat	Tidak selalu tersedia di	Ya

		nasional hingga kabupaten/kotamadya	daerah pedesaan Kurangnya sumber daya manusia dan material di banyak fasilitas di pedesaan	
	Surveillance entomologi	Beberapa survey telah dilaksanakan oleh pihak pemerintah dan swasta	Tidak cukup data tersedia untuk diakses publik	Ya
	Respon tanggap darurat (emergency response)	Meningkatkan penyampaian pesan dan pengendalian vektor selama epidemi berlangsung	Penyemprotan massal dan mengurangi sumber vektor dengan melibatkan peran serta masyarakat (program 3M)	Ya
Penanganan penyakit	Pelayanan medis selama epidemi berlangsung	Rumah sakit-rumah sakit besar disiapkan untuk mengantisipasi epidemi demam berdarah	Petugas kesehatan dan tempat tidur yang tersedia tidak cukup dibanding jumlah kebutuhan	Ya
	Pelayanan medis dan laboratorium serta penanganan kasus DF/DHF sesuai standar	Definisi kasus standar WHO telah digunakan Akses dan distribusi pelayanan kesehatan tidak merata	Cakupan skrining tidak merata oleh karena ketidakterjangkauan biaya Terlambatnya pelaporan karena terbatasnya dukungan laboratorium	Ya
Perubahan perilaku dan pembangunan	Analisa situational	NA	NA	Ya
	Identifikasi perilaku-perilaku yang	NA	NA	Ya

kerjasama	perlu dirubah			
	Mobilisasi sosial dan komunikasi	Kampanye massal dan social marketing untuk meningkatkan kewaspadaan terhadap demam berdarah melalui berbagai media	Pesan bisa tidak sampai ke masyarakat di daerah terpencil	Ya
	Pemberdayaan masyarakat	Prpgram Dasawisma dan 3M (menguras, menutup, mengubur)	Kurang efektif selama musim hujan, oleh karena meningkatnya beban kerja 3M akibat bertambahnya jumlah tempat nyamuk berkembang biak (breeding ground)	Ya
	Kerjasama	Memfaatkan kerjasama yang telah berlangsung	Perlu untuk menetapkan peran dan tanggung jawab yang jelas untuk masing-masing pihak Monitoring dan evaluasi adalah penting	Ya

## Diskusi

Dalam rangka mencegah dan mengendalikan demam berdarah, Indonesia menghadapi beberapa tantangan, khususnya di bidang social ekonomi, lingkungan hidup, politik, perubahan iklim (climate changes) dan bencana alam. Setelah krisis ekonomi di akhir tahun 1990an, Indonesia mengalami pergantian kekuasaan politik nasional yang berujung pada diterapkannya kebijakan Desentralisasi serta situasi politik yang tidak stabil<sup>15</sup>. Tren-tren tersebut, bersama dengan kemunduran

ekonomi menyebabkan terbengkalainya pelaksanaan dari NDPCP, sehingga pendelegasian tugas yang jelas dan sistematis dari sentral ke daerah menjadi penting.

Pertumbuhan yang cepat dari perekonomian dan industri dalam beberapa dekade terakhir telah menyebabkan terbentuk area-area perkotaan yang baru serta perkembangan infrastruktur yang massif. Hal ini juga merangsang arus urbanisasi dalam skala besar dan meningkatkan jumlah kawasan kumuh. Pada saat air bersih dan fasilitas sanitasi tidak tersedia secara adekuat, ditambah dengan sistem drainase dan penanganan sampah yang buruk, hal ini justru berpotensi menciptakan tempat berkembang biak vector (*vector breeding sites*) sehingga angka kejadian demam berdarah pun meningkat<sup>2</sup>.

Hambatan lainnya yaitu tidak meratanya akses ke dan kualitas fasilitas kesehatan. Fasilitas laboratorium tidak selalu tersedia khususnya di area pedesaan<sup>9</sup> yang menyebabkan rendahnya jumlah pelaporan kasus demam berdarah (*underreporting*). Bagaimanapun juga, tidak terjangkau biaya pelayanan kesehatan dapat mencegah pasien dalam mencari pertolongan medis, yang pada akhirnya juga bisa menyebabkan rendahnya pelaporan. Sebagai tambahan, masih dijumpai kurangnya koordinasi di dalam dan antar institusi terkait.

Bencana alam, perubahan iklim, dan kerusakan lingkungan hidup merupakan faktor-faktor yang signifikan, dimana dampaknya sangat erat mempengaruhi habitat vektor<sup>16</sup>. Banjir, kebakaran hutan dan penebangan hutan meningkatkan jumlah tempat berkembang biak vektor (*vector breeding sites*) dan penyebarannya, menyebabkan meningkatnya angka kejadian demam berdarah dan area distribusi demam berdarah di seluruh wilayah nusantara.

Memang, Indonesia memiliki jumlah sumber daya alam dan manusia yang sangat besar, yang memiliki potensi untuk dimanfaatkan dalam menanggulangi epidemi demam berdarah, khususnya bila ia juga didukung oleh partisipasi masyarakat yang berkelanjutan dan komitmen politik yang serius baik dari pemerintah setempat maupun nasional<sup>12</sup>.

Pada akhirnya, penyediaan fasilitas drainase dan penanganan sampah padat yang baik oleh pemerintah, didukung oleh pengelolaan infrastruktur kota yang baik dan partisipasi masyarakat, akan mampu secara konsisten dan berkelanjutan, mengurangi angka kejadian DF/DHF secara signifikan. Hal ini disebabkan keempat hal tersebut diatas akan secara langsung mengurangi tempat berkembang biak nyamuk, yang merupakan hal utama dalam pencegahan dan pengendalian demam berdarah.

## **Kesimpulan**

Demam berdarah hingga saat ini masih merupakan suatu masalah kesehatan utama di Indonesia. Angka kejadian demam berdarah terus meningkat, walaupun upaya-upaya luas untuk pencegahan dan pengendalian telah dijalankan. Hal ini mengisyaratkan bahwa program yang diterapkan saat ini tidaklah sepenuhnya mengadopsi strategi yang dianjurkan WHO dan melaksanakannya secara adekuat. Oleh karena itu, hampir semua aspek dari strategi nasional untuk pencegahan dan pengendalian demam berdarah harus ditingkatkan, khususnya aspek surveillance, peningkatan kapasitas, partisipasi masyarakat, mengembangkan kerjasama dan rencana tanggap darurat, serta program pendanaan dan monitoring, training dan penelitian mengenai *vector control* dan perubahan perilaku. Disisi lain, Indonesia juga harus

menghadapi kendala yang lebih luas, khususnya social ekonomi, terbatasnya kapasitas sistem kesehatan, lingkungan hidup, politik, perubahan iklim (climate changes) dan bencana alam yang kerap terjadi.

Sangat disadari, data yang ada mengenai program pencegahan dan pengendalian demam berdarah yang komprehensif di Indonesia sangat terbatas, oleh karena itu penyelidikan lebih jauh sangat dibutuhkan dalam mendukung keterangan dalam tulisan ini.

### **Daftar Pustaka**

1. *Indonesia Country Profile 007*. Jakarta: Ministry of Health, Indonesia;2008.
2. Kusriastuti R, Sutomo, Sumengen. Evolution of Dengue Prevention and Control Programme in Indonesia. *Dengue Bulletin*. 2005;29.
3. Renganathan E, et al,. Towards Sustaining Behavioural Impact in Dengue Prevention and Control. *Dengue Bulletin*. 2003;27.
4. World Health Organization. Dengue prevention and control. *Weekly epidemiological record*. 2002;6(77):41-48.
5. World Health Organization. Dengue/dengue haemorrhagic fever. 2010. <http://www.who.int/csr/disease/dengue/en/index.html>. Accessed October 19, 2010.
6. World Health Organization. *Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever Prevention and Control*. New Delhi: WHO - Regional Office for South-East Asia;2002. INO CPC 007.
7. World Health Organization. Dengue and dengue haemorrhagic fever. 2009. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>. Accessed October 23, 2010.
8. World Health Organization. Dengue Status in South East Asia Region: An Epidemiological Perspective 2008(SEA/RC61/R5). [http://www.searo.who.int/LinkFiles/Dengue\\_dengue-SEAR-2008.pdf](http://www.searo.who.int/LinkFiles/Dengue_dengue-SEAR-2008.pdf).
9. Setiati T, Wagenaar, JFP., de Kruit, MD., Mairuhu, ATA., van Gorp, ECM., Soemantri, A. Changing Epidemiology of Dengue Haemorrhagic Fever in Indonesia. *Dengue Bulletin*. 2006;30.

10. World Health Organization. Trend of Dengue case and CFR in SEAR countries: Indonesia. 2007. [http://www.searo.who.int/EN/Section10/Section332/Section2277\\_11960.htm](http://www.searo.who.int/EN/Section10/Section332/Section2277_11960.htm). Accessed October 20, 2010.
11. Kusriastuti R, Suroso, T., Nalim, Sustriayu., Kusumadi, W. "Together Picket": Community activities in Dengue Source Reduction in Purwokerto City, Central Java, Indonesia. *Dengue Bulletin*. 2004;28.
12. Spiegel J, Bennet, Shannon., Hattersley, Libby., Hayden, Mary H., Kittayapong, Pattamaporn., Nalim, Sustriayu., Wang, Daniel Nan Chee., Zielinski-Gutierrez, Emily., Gubler, Duane. Barriers and Bridges to Prevention and Control of Dengue: The Need for a Social-Ecological Approach. *EcoHealth*. 2005;2:273-290.
13. WHO-SEAR. Dengue/Dengue haemorrhagic Fever Prevention and Control Programme in Indonesia: Report of an external review. *Dengue Bulletin*. 2000;24.
14. Malaysian Society of Parasitology and Tropical Medicine. Dengue Summit 2008. *Dengue Situation in Indonesia*. 2009.
15. World Health Organization. Government and People: Health and Development Challenge. 2002. <http://www.who.or.id/eng/strategy.asp?id=cs2>. Accessed October 8, 2010.
16. Wirawan A. Public health responses to climate change health impacts in Indonesia. *Asia Pacific J Public Health*. 2010;22(1):25-31.

## Reaksi Kompleks Imun pada Rheumatoid Arthritis

<sup>1</sup>Nur Wahyuniati, <sup>2</sup>Marisa, <sup>3</sup>Reza Maulana\*

<sup>1</sup>Bagian parasitologi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Gizi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

<sup>3</sup>Bagian anatomi histologi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

\*Corresponding author: rezamaulana@unsyiah.ac.id

### Pendahuluan

Pembentukan kompleks imun atau kompleks antigen-antibodi merupakan proses alami dalam rangka mempertahankan tubuh terhadap antigen yang larut, misalnya toksin bakteri. Dalam keadaan normal, kompleks imun yang dibentuk oleh toksin dan antitoksin segera dimusnahkan dengan cara fagositosis dan selanjutnya hilang dari sirkulasi. Namun, pada keadaan tertentu adanya kompleks imun dalam sirkulasi dapat menyebabkan berbagai kelainan dalam organ tubuh yang disebut penyakit kompleks imun.<sup>1</sup>

*Rheumatoid arthritis* (RA) merupakan salah satu contoh penyakit kompleks imun. Pada penyakit ini dibentuk Imunoglobulin berupa IgM (yang disebut *rheumatoid factor*, RF) yang spesifik terhadap fraksi Fc dari molekul IgG. Studi deskriptif epidemiologi RA menunjukkan

prevalensi RA adalah sekitar 1 persen populasi (berkisar antara 0,3 sampai 2,1 persen), dan insiden tahunan yang sangat variasi (12-1,200 per 100,000 per populasi) tergantung jenis kelamin, ras, etnik dan tahun. Perempuan mengalami sekitar 3 kali lebih sering daripada laki-laki. Prevalensi meningkat dengan bertambahnya usia, dan perbedaan jenis kelamin hilang pada kelompok usia yang lebih tua.<sup>2</sup>

## **Diskusi**

### **Kompleks imun**

Pembentukan kompleks imun atau kompleks antigen-antibodi merupakan suatu proses alami dalam rangka mempertahankan tubuh terhadap antigen yang larut, misalnya toksin bakteri. Penyatuan antigen dan antibodi untuk membentuk kompleks yang tak larut pada tempat tertentu dalam tubuh akan menimbulkan reaksi radang akut.<sup>1,3</sup>

Dalam keadaan normal, kompleks imun dalam sirkulasi akan diikat dan diangkut oleh eritrosit ke hati, limpa dan di sana dimusnahkan oleh sel fagosit mononuklear, terutama di hati, limpa dan paru tanpa bantuan komplemen. Pada umumnya, kompleks yang besar dapat dengan mudah dan cepat dimusnahkan oleh makrofag dalam hati, sedangkan kompleks yang kecil dan larut akan sulit untuk dimusnahkan, oleh karena itu kompleks ini dapat beredar lebih lama berada di dalam sirkulasi.<sup>4</sup>

Kompleks imun dapat berasal dari ikatan antigen-antibodi dalam sirkulasi ataupun terbentuk pada jaringan setempat. Pada beberapa penyakit antigen merupakan komponen dari jaringan tubuh sendiri (autoantigen), sehingga dikenal sebagai penyakit autoimun atau berasal dari agen infeksi (bakteri, virus, maupun jamur).<sup>1</sup>

Penyakit kompleks imun adalah sekelompok penyakit yang didasari oleh adanya endapan kompleks imun pada organ spesifik, jaringan tertentu atau beredar dalam pembuluh darah (*Circulating Immune Complex*). Biasanya antibodi berupa IgG dan IgM, tapi pada penyakit tertentu juga terlihat peranan IgG dan IgM.<sup>1</sup>

Penyakit kompleks imun terbagi atas dua kelompok yaitu: penyakit kompleks imun alergi dan non alergi. Penyakit kompleks imun alergi antara lain: reaksi Arthus, reaksi serum *sickness*, alergi bronko alveolaris, dan lain-lain. Sedangkan yang termasuk penyakit kompleks imun non alergi antara lain: *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE), vaskulitis, glomerulonefritis, *rheumatoid arthritis* (RA), dan demam rematik.<sup>1</sup>

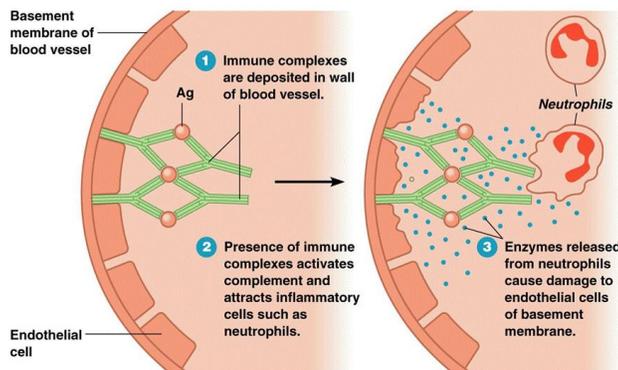
Walaupun etiologi spesifik penyakit ini sangat bervariasi namun patofisiologi secara umum sama. Dasar patofisiologi penyakit kompleks imun ini adalah reaksi hipersensitivitas tipe III menurut Gell dan Comb. Reaksi yang terjadi disebut juga reaksi kompleks imun, terjadi bila kompleks antigen-antibodi ditemukan di sirkulasi/dinding pembuluh darah atau di jaringan dan mengaktifkan komplemen.<sup>1</sup>

### **Kompleks Imun Mengendap di Dinding Pembuluh Darah**

Antigen dapat berasal dari infeksi kuman patogen yang persisten (malaria), bahan yang terhirup (spora jamur yang menimbulkan alveolitis alergi ekstrinsik) atau dari jaringan sendiri (penyakit autoimun). Infeksi dapat disertai antigen dalam jumlah yang berlebihan, tetapi tanpa adanya respon antibodi yang efektif. Makrofag yang diaktifkan terkadang belum dapat menyingkirkan kompleks imun sehingga makrofag dirangsang

terus menerus untuk melepas berbagai bahan yang dapat merusak jaringan.<sup>4,5</sup>

Kompleks imun yang terdiri atas antigen dalam sirkulasi dan IgM atau IgG3 (dapat juga IgA) diendapkan di membran basal vaskular dan membran basal ginjal yang menimbulkan reaksi inflamasi lokal dan luas. Kompleks yang terjadi dapat menimbulkan agregasi trombosit, aktivasi makrofag, perubahan permeabilitas vaskular, aktivasi sel mast, produksi dan pelepasan mediator inflamasi dan bahan kemotaktik serta influks neutrofil. Bahan toksik yang dilepas netrofil dapat menimbulkan kerusakan jaringan setempat.<sup>4</sup>



**Gambar 1.** Kompleks imun yang mengendap di dinding pembuluh darah.<sup>4</sup>

### **Kompleks Imun Mengendap di Jaringan**

Hal yang memungkinkan terjadinya pengendapan kompleks imun di jaringan ialah ukuran kompleks imun yang kecil dan permeabilitas vaskular yang meningkat, antara lain karena histamin yang dilepas oleh sel mast. Komplemen mastosit dan trombosit ikut berperan pada

pelepasan histamin tersebut. Histamin dilepas dari mastosit atas pengaruh anafilaktosin (C3a dan C5a) yang dilepas pada aktivasi komplemen.<sup>1,4</sup>

Setelah terbentuk kompleks imun di sirkulasi atau jaringan, bila komplemen terlibat, maka komplemen akan melepaskan anafilaktosin sebagai produk C3 dan C5, lalu akan menyebabkan pelepasan mediator dari sel mast dengan perubahan permeabilitas pembuluh darah. Faktor kemotaktik yang juga dihasilkan, akan menyebabkan PMN berdatangan dan terjadi fagositosis kompleks imun, kemudian isi granula PMN dilepaskan, terutama bila kompleks tidak dapat difagositosis.<sup>3</sup>

Enzim proteolitik (termasuk proteinase netral dan kolagenase), enzim pembentuk kinin, protein dan polikation, oksigen reaktif, dan nitrogen antara yang dilepaskan akan menyebabkan kerusakan pada jaringan lokal dan meningkatkan respon peradangan. Kerusakan lebih lanjut dapat disebabkan aktivasi C5, C6, C7 yang melekat pada sel terdekat dan mengikat C8, C9, sehingga terjadi lisis.<sup>3</sup>

Pada keadaan yang sesuai, trombosit mungkin akan mengalami agregasi dengan 2 konsekuensi yaitu: menyediakan dan menjadi sumber amin vasoaktif serta mungkin juga membentuk mikrotrombus yang menyebabkan iskemia lokal. Kompleks yang tidak larut tidak dapat segera dicerna oleh makrofag dan merupakan stimulus tetap, yang melepaskan sitokin IL-1 dan TNF, oksigen antara reaktif dan nitrit oksida antara reaktif dan nitrit oksida.<sup>3</sup>

Hasil pembentukan kompleks imun *in vivo* tidak hanya tergantung pada jumlah absolut antigen dan antibodi, yang menentukan intensitas reaksi, tetapi juga pada proporsi relatif yang mempengaruhi reaksi presipitasi dan distribusinya dalam tubuh. Antara kelebihan antibodi dan kelebihan antigen ringan, kompleks cepat dipresipitasi dan

cenderung terlokalisasi pada tempat masuk antigen, tetapi bila kelebihan antigen tersebut cukup atau berlebihan terbentuk kompleks yang larut.<sup>3</sup>

Nasib kompleks ini tergantung pada jalur klasik komplemen. Fiksasi komplemen menghambat presipitasi kompleks imun oleh perlekatan kovalen C3b yang mencegah interaksi Fc-Fc yang diperlukan untuk membentuk agregasi besar yang tak larut. Kompleks kecil ini berisi C3b yang diikat oleh adheren imun ke reseptor komplemen CR1 pada eritrosit manusia dan diangkut ke makrofag di hati kemudian dinonaktifkan. Bila ada defek pada sistem ini misalnya defisiensi pada komplemen jalur klasik atau mungkin sistem tersebut bekerja berlebihan, kompleks imun menyebar bebas di plasma dan penyakit makin meluas, termasuk deposisi pada ginjal, sendi dan kulit.<sup>3</sup>

Kompleks imun lebih mudah untuk diendapkan, misalnya dalam kapiler glomerulus, bifurkasi pembuluh darah, pleksus koroid, dan *ciliary body* mata. Pada SLE, ginjal merupakan tempat endapan kompleks imun. Pada artritis rematoid (RA), sel plasma dalam sinovium membentuk anti-IgG (faktor rematoid berupa IgM) dan menimbulkan kompleks imun di sendi. Muatan listrik kompleks imun ikut pula berperan. Kompleks imun bermuatan positif cenderung lebih mudah mengendap terutama di glomeruli. Hal ini diduga karena glomeruli bermuatan negatif.<sup>1</sup>

Endapan kompleks imun merupakan peristiwa yang dinamis dan penyakit hanya bertahan bila antigen menetap seperti pada infeksi kronik dan penyakit autoimun. Secara eksperimental Dixon menunjukkan lesi glomerular kronik dengan pemakaian protein asing berulang terhadap kelinci. Tidak semua kelinci menunjukkan lesi tersebut, mungkin hanya kelinci yang secara genetik mampu membentuk antibodi yang

mempunyai afinitas rendah atau antibodi terhadap determinan yang terbatas sehingga terbentuk kompleks imun yang cukup besar.<sup>3</sup>

Kompleks imun yang terkecil mencapai endotel tetapi kompleks yang lebih besar tertahan di endotel membran basalis glomerulus. Kompleks imun tersebut membentuk granul “lumpy”, berupa antigen, imunoglobulin dan komplemen (C3) terwarnai dengan imunofloresen dan tampak sebagai masa amorf pada mikroskop elektron.<sup>3</sup>

Banyak kasus glomerulonefritis berhubungan dengan kompleks imun yang bersirkulasi dan biopsinya menunjukkan gambaran yang sama dengan gambar yang terdiri dari deposit DNA/anti-DNA/Komplemen pada ginjal penderita SLE. Pada strain *streptococcus* yang “nefritogenik” dan sindrom nefrotik pada anak Nigeria yang berhubungan dengan malaria kuartana terdapat antigen organisme penyebab infeksi. Nefritis kompleks imun dapat timbul pada infeksi kronik virus seperti pada mencit yang terinfeksi virus limfositik koriomeningitis. Pada mencit tersebut dapat terjadi glomerulonefritis yang berhubungan dengan kompleks virus dan antibodi yang bersirkulasi. Fenomena ini mungkin serupa dengan glomerulonefritis pada manusia.<sup>3</sup>

### **Reaksi kompleks imun pada rheumatoid arthritis**

Rheumatoid arthritis (RA) adalah penyakit multisistem kronik yang penyebabnya tidak diketahui. Kemungkinan RA merupakan manifestasi respons terhadap suatu agen infeksiosa pada pejamu yang secara genetik rentan telah diperkirakan. Karena distribusi RA yang mendunia, organisme infeksiosa tersangka dihipotesiskan terdapat dimana-mana. Sejumlah agen penyebab telah diperkirakan, yaitu *Mycoplasma*, virus Epstein-Barr, sitomegalovirus, parvovirus, dan virus

rubela, tetapi bukti yang meyakinkan apakah agen tersebut atau agen infeksiosa lain menyebabkan RA belum ada.<sup>2</sup>

Rheumatoid arthritis merupakan salah satu contoh penyakit yang terjadi akibat kompleks imun. Pada penyakit ini terbentuk suatu imunoglobulin (Ig) yang berupa IgM (disebut *rheumatoid factor*, RF) yang spesifik terhadap fraksi Fc dari molekul IgG. Mengapa jenis Ig ini dibentuk dalam jumlah yang besar pada beberapa orang tidaklah diketahui.<sup>1</sup>

Kompleks RF dan IgG ditimbun di sinovial sendi dan mengaktifkan komplemen yang melepaskan mediator dengan sifat kemotaktik dan lisis jaringan setempat. Respon inflamasi yang disertai peningkatan permeabilitas vaskular menimbulkan pembengkakan sendi dan sakit bila eksudat bertambah banyak. Enzim hidrolitik yang dilepas pada reaksi ini dapat pula menimbulkan destruksi permukaan sendi sehingga mengganggu fungsi normal sendi tersebut. Akibat inflamasi yang berulang-ulang, terjadi penimbunan fibrin dan penggantian tulang rawan oleh jaringan ikat sehingga sendi menyatu (ankilosis) yang menjadi sulit untuk digerakkan.<sup>1</sup>

Walaupun manifestasi sistemiknya bervariasi, gambaran khas RA adalah peradangan sinovia (sinovitis) yang menetap, biasanya mengenai sendi perifer dengan distribusi simetrik. Potensi peradangan sinovium untuk menyebabkan destruksi tulang rawan dan erosi tulang dan selanjutnya deformitas sendi merupakan tanda utama penyakit ini.<sup>2</sup>

Cedera mikrovaskuler dan peningkatan jumlah sel yang membatasi dinding sinovium tampaknya merupakan lesi paling dini pada sinovitis rematoid. Sifat trauma yang menimbulkan respons ini masih belum diketahui. Kemudian, tampak peningkatan jumlah sel yang

membatasi dinding sinovium bersama serbuk sel mononukleus perivaskuler. Seiring dengan perkembangan proses, sinovium menjadi edematosa dan menonjol ke dalam rongga sendi sebagai tonjolan-tonjolan vilosa.<sup>2</sup>

Pemeriksaan mikroskop cahaya memperlihatkan sekelompok kelainan khas yang mencakup hiperplasia dan hipertrofi sel pembatas dinding sinovium; perubahan vaskuler fokal atau segmental, termasuk cedera mikrovaskuler, trombosis, dan neovaskularisasi; edema; dan infiltrat sel sel radang mononukleus, sering berupa agregat di sekitar pembuluh darah halus.<sup>2</sup>

Sel endotel sinovium rematoid tampak seperti *high endothelial venule* (HEV) organ limfoid dan mengalami perubahan akibat terpaparan sitokin untuk mempermudah masuknya sel ke dalam jaringan. Sel endotel sinovium pada rematoid memperlihatkan peningkatan ekspresi molekul adhesi yang terlibat dalam proses ini, walaupun khas untuk RA, gambaran patologik ini juga dapat dijumpai pada berbagai artritis peradangan kronik lainnya.<sup>2</sup>

Komposisi dan ukuran kumpulan sel mononukleus bervariasi. Sel yang paling banyak terdapat dalam serbuk adalah limfosit T; sel T CD4<sup>+</sup> lebih banyak daripada sel T CD8<sup>+</sup> dan sering dijumpai terletak berdekatan dengan makrofag HLA-DR<sup>+</sup> dan sel dendritik. Pada kasus-kasus berat dapat dijumpai *well formed lymphoid follicles* dengan *germinal center*.<sup>2,6,7</sup>

Di dalam sinovium juga dijumpai peningkatan jumlah populasi sel yang mengekspresikan reseptor sel T bentuk  $\gamma\delta$ , tetapi perannya dan RA masih belum diketahui. Analisis atas sel T dalam cairan sinovium memperlihatkan peningkatan sel T CD4<sup>+</sup> memori yang mengekspresikan

CD29, CD45RO dan penurunan mencolok jumlah sel T CD8<sup>+</sup> sebagian besar memiliki fenotipe sitotoksik bukan penekan.<sup>2</sup>

Selain akumulasi sel T, sinovitis rematoid juga ditandai oleh sebulan sejumlah besar sel B yang berdiferensiasi secara lokal menjadi sel plasma penghasil antibodi. Sel ini menghasilkan imunoglobulin poliklonal dan autoantibodi faktor rematoid yang menimbulkan pembentukan kompleks imun lokal.<sup>2</sup>

Walaupun rangsangan etiologik belum diketahui, sinovitis rematoid ditandai oleh aktivitas imunologik yang terus menerus. Sel T yang menyebuk tampaknya mengalami pengaktifan, karena sel tersebut mengekspresikan antigen aktivasi, misalnya HLA-DR. Selain itu, sel-sel tersebut mengekspresikan antigen peningkatan kepadatan molekul, misalnya *Leukocyte fuction associated antigen 1* (LFA 1, CD11a/CD18), yang berperan dalam interaksi sel-ke-sel, termasuk pengikatan sel dalam darah ke vena pascakapiler sesaat sebelum masuk ke dalam jaringan yang meradang. Akhirnya, sel T tampaknya berproliferasi secara lokal di dalam jaringan sinovium, mungkin sebagai respons terhadap antigen, karena sel tersebut memperlihatkan determinan, misalnya *very late antigen 1* (VLA-a) yang muncul pada sel T hanya setelah sel berproliferasi terus menerus.<sup>2</sup>

Juga dapat dijumpai bukti pengaktifan sel B di dalam sinovium yang meradang, dan sel plasma yang menghasilkan imunoglobulin dan faktor rematoid merupakan gambaran khas sinovitis rematoid. Sejumlah besar makrofag dengan tipe fenotipe aktif juga ditemukan di dalam sinovium rematoid.<sup>2</sup>

Sinovium rematoid ditandai oleh adanya sejumlah produk sekresi limfosit, makrofag, dan berbagai jenis sel lainnya. Sejumlah sitokin,

termasuk IL-1, IL-8, TNF dan IFN- $\gamma$  juga ditemukan di cairan sendi. Sitokin, terutama TNF, dipercaya dapat mengaktifkan sel-sel sendi untuk memproduksi enzim-enzim proteolitik seperti kolagenase yang menyebabkan destruksi kartilago, ligamen dan tendon yang terdapat di persendian. Banyak sitokin yang diyakini berperan pada inisiasi destruksi sendi mungkin dihasilkan sebagai suatu produk aktivasi lokal T *cell* dan makrofag.<sup>2,6,7</sup>

Tabel 1. Sitokin pada rheumatoid arthritis.<sup>1</sup>

<i>Manifestation</i>	<i>Relevant cytokine (s)</i>
<b><i>Synovial tissue inflammation</i></b>	
a. <i>Adherence to endothelium</i>	IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$
b. <i>T cell chemotaxis</i>	
c. <i>T cell activation/proliferation</i>	IL-8, RANTES
d. <i>B cell differentiation/abproduction</i>	IL-1, TNF- $\alpha$ , IL6, IL-2
e. <i>Expression HLA antigen</i>	
f. <i>Macrophage activation</i>	IL-1, TNF- $\alpha$ , IL6, IL-2, IFN- $\gamma$
<b><i>Synovial fluid inflammation</i></b>	IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$
a. <i>Adherence to endothelium</i>	IFN- $\gamma$ , GM-CSF, IL-2
b. <i>PMN Chemotaxis</i>	
c. <i>PMN activation</i>	
<b><i>Synovial proliferation</i></b>	
a. <i>Fibroblast growth</i>	IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN-
b. <i>Neovascularization</i>	IL-8, TNF- $\alpha$
<b><i>Cartilage/bone destruction</i></b>	
a. <i>Activation of chondrocytes</i>	TNF- $\alpha$ , GM-CSF, IL-8
b. <i>Activation of fibroblast</i>	
c. <i>Activation of osteoclast</i>	
<b><i>Systemic manifestation</i></b>	IL-1, TGF- $\beta$ , PDGF, FGF
a. <i>Fever, constitutional symptoms</i>	

<p><i>b. Acute phase reactants</i></p>	<p>TNF-<math>\alpha</math>, TGF-<math>\beta</math>, FGF</p> <p>IL-1, TNF-<math>\alpha</math></p> <p>IL-1, TNF-<math>\alpha</math></p> <p>IL-1, TNF-<math>\alpha</math></p> <p>IL-1, TNF-<math>\alpha</math></p> <p>IL-1, TNF-<math>\alpha</math>, IL-6</p>
--	--

Pada tabel di atas dapat diketahui bahwa sitokin pada RA mencakup sitokin yang berasal dari limfosit T, seperti interleukin 2 (IL-2). IL-6, Faktor stimulasi koloni makrofag-granulosit(GM-CSF), faktor nekrosis tumor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), dan *transforming growth factor  $\beta$* ; yang berasal dari makrofag aktif, yaitu IL-1, faktor nekrosis tumor  $\alpha$ . IL-6, IL-8, GM-CSF, makrofag CSF, *platelet derived growth factor (PDGF)*, *insulin-like growth factor*, dan *transforming growth factor  $\beta$* ; serta yang dihasilkan oleh sel lain di dalam sinovium, misalnya fibroblas dan sel endotel, yaitu IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, dan makrofag CSF.<sup>2</sup>

Aktivitas sitokin tersebut tampaknya merupakan penyebab dari banyak gambaran sinovitis reumatoid, termasuk peradangan jaringan sinovium, peradangan cairan sinovium, proliferasi sinovium, dan kerusakan tulang dan tulang rawan, serta manifestasi sistemik RA. Selain pembentukan sitokin yang mendorong proses peradangan, juga dihasilkan faktor lokal yang cenderung memperlambat peradangan, termasuk inhibitor spesifik terhadap kerja sitokin dan sitokin lain,

misalnya *transforming growth factor*  $\beta$ , yang menghambat banyak gambaran sinovitis reumatoid termasuk pengaktifan dan proliferasi sel T, diferensiasi sel B, dan migrasi sel ke dalam jaringan yang meradang.<sup>2</sup>

Temuan di atas mengisyaratkan bahwa RA adalah proses yang diperantarai secara imunologis, walaupun stimulus awal pencetusnya belum diketahui. Salah satu pandangan adalah bahwa proses peradangan di dalam jaringan dijalankan oleh sel T CD4<sup>+</sup> yang menyerbuk sinovium. Bukti untuk hal ini antara lain adalah (1) predominansi sel T CD4<sup>+</sup> di dalam sinovium, (2) peningkatan reseptor IL-2 larut, suatu produk sel T aktif, di dalam darah dan cairan sinovium pasien RA aktif, dan (3) berkurangnya penyakit setelah pengeluaran sel T melalui drainase duktus torasikus atau limfaferesis perifer atau penekanan fungsinya oleh iradiasi limfosit total. Selain itu, penambahan antibodi monoklonal terhadap sel T atau subset sel T CD4<sup>+</sup> terbukti menekan peradangan reumatoid pada sebagian pasien. Akhirnya, pasien mengalami RA yang kemudian terinfeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) diketahui mengalami perbaikan.<sup>2</sup>

Limfosit T menghasilkan sejumlah sitokin, termasuk interferon- $\gamma$  dan GM-CSF, yang dapat menyebabkan pengaktifan makrofag dan juga meningkatkan ekspresi molekul HLA. Selain itu, limfosit T menghasilkan berbagai sitokin yang mendorong proliferasi dan diferensiasi sel B menjadi sel pembentuk antibodi dan dengan demikian juga meningkatkan stimulasi sel B lokal.<sup>2</sup>

Pembentukan imunoglobulin dan faktor reumatoid menyebabkan timbulnya kompleks imun dengan konsekuensi pengaktifan komplemen dan eksaserbasi proses peradangan akibat terbentuknya zat anafilaktosin, C3a dan C5a, dan faktor kemotaktik C5a. Peradangan jaringan

mengingatkan kita pada reaksi hipersensitivitas tipe lambat yang terjadi sebagai respon terhadap antigen larut atau mikroorganisme. Namun, masih belum jelas apakah hal ini mencerminkan respons terhadap suatu antigen eksogen menetap atau autoantigen yang mengalami perubahan misalnya kolagen, imunoglobulin, atau salah satu protein tidak tahan panas (*heat shock protein*). Selain itu, peradangan tersebut mungkin mencerminkan responsivitas yang menetap terhadap sel autolog aktif seperti yang mungkin terjadi akibat infeksi virus Epstein-Barr atau respons menetap terhadap superantigen atau antigen asing dalam jaringan sinovium. Akhirnya, peradangan rematoid mungkin mencerminkan stimulasi menetap sel T oleh antigen yang berasal dari sinovium yang bereaksi silang dengan determinan yang terbentuk selama pajanan antigen asing atau mikroorganisme sebelumnya.<sup>2</sup>

Di samping peradangan kronik di dalam sinovium terdapat proses peradangan akut di dalam cairan sinovium. Cairan sinovium eksudatif mengandung lebih banyak leukosit polimorfomukleus dibandingkan sel mononukleus. Sejumlah mekanisme berperan dalam merangsang eksudasi cairan sinovium.<sup>2</sup>

Kompleks imun yang terbentuk secara lokal dapat mengaktifkan komplemen dan menghasilkan anafilaktosin dan faktor kemotaktik. Pembentukan secara lokal oleh fagosit mononukleus faktor misalnya IL-1, faktor nekrosis tumor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), dan leukotrien B<sub>4</sub>, serta produk pengaktifan komplemen, dapat merangsang sel endotel venula pascakapiler agar lebih efektif mengikat sel dalam aliran darah. TNF- $\alpha$ , IL-8, C5a, dan leukotrien B<sub>4</sub> merangsang migrasi leukosit polimorfonukleus ke dalam jaringan sinovium. Selain itu, mediator vasoaktif misalnya histamin yang dihasilkan oleh sel mast yang

menyebuk sinovium rematoid juga mempermudah eksudasi sel radang ke dalam cairan sinovium. Akhirnya, efek vasodilatasi prostaglandin E2 yang terbentuk secara lokal juga mungkin mempermudah masuknya sel radang ke jaringan yang meradang. Setelah berada di dalam cairan sinovium, leukosit polimorfonukleus dapat memakan kompleks imun, yang menyebabkan terbentuknya metabolit-metabolit oksigen reaktif dan mediator peradangan lainnya, yang meningkatkan proses peradangan. Sitokin yang dibentuk secara lokal misalnya TNF- $\alpha$ , IL-8, dan GM-CSF juga dapat merangsang leukosit polimorfonukleus. Pembentukan sejumlah besar produk jalur siklooksigenase dan lipooksigenase metabolisme asam arakidonat oleh sel di dalam cairan sinovium dan jaringan menambah gejala dan tanda peradangan.<sup>2</sup>

### **Pemeriksaan Kompleks Imun**

Walaupun deteksi kompleks imun tidak mutlak untuk setiap penyakit, tetapi pada beberapa keadaan, penentuan kompleks imun sangat bermanfaat selain untuk menunjang diagnosis juga untuk memantau keberhasilan tetapi, misalnya pada SLE, RA, poliartritis nodosa. Kadar kompleks imun sesuai dengan status penyakit dan mempunyai nilai prediktif yang cukup baik.<sup>1</sup>

Adanya kompleks imun dapat diperiksa dengan 2 cara sebagai berikut:

1. Analisis spesimen jaringan untuk melihat komponen endapan kompleks (imunoglobulin, komplemen, kadang-kadang antigen) dengan teknik imunofluoresen.
2. Kompleks imun dalam serum atau cairan tubuh lain.<sup>1</sup>

Kompleks imun dalam sirkulasi dapat ditemukan dengan 2 cara, yaitu: pemeriksaan antigen spesifik dalam kompleks dengan antibodi dan dengan pemeriksaan antigen nonspesifik. Oleh karena beraneka ragam antigen dapat ditemukan dalam kompleks imun, cara antigen spesifik sangat sulit untuk digunakan di klinik. Maka banyak peneliti telah memilih untuk mengembangkan teknik antigen nonspesifik.<sup>1</sup>

Dewasa ini banyak cara yang dapat dikerjakan untuk menemukan kompleks imun dalam sirkulasi, tetapi tidak ada satupun cara yang ideal. Salah satu teknik yang sering digunakan adalah cara yang menggunakan *cell line* limfoma (sel Raji).<sup>1</sup>

Kerusakan jaringan oleh karena kompleks imun tidak selalu disertai dengan adanya kompleks imun dalam sirkulasi. Penemuan kompleks imun dalam serum berguna untuk menilai dan memantau penyakit serta efek pertukaran plasma. Bila kompleks imun diduga berperan pada suatu penyakit, maka sedapatnya dilakukan biopsi jaringan dan kompleks imun diperiksa dengan teknik imunofluoresen. Karena itu pemeriksaan kompleks imun di dalam jaringan lebih bermakna dibanding dengan pemeriksaan kompleks imun dalam sirkulasi.<sup>1</sup>

## **Kesimpulan**

Pembentukan kompleks imun atau kompleks antigen-antibodi merupakan suatu proses alami dalam rangka mempertahankan tubuh terhadap antigen yang larut, misalnya toksin bakteri. Kompleks imun dapat berasal dari ikatan antigen-antibodi dalam sirkulasi ataupun terbentuk pada jaringan setempat. Pada beberapa penyakit antigen merupakan komponen dari jaringan tubuh sendiri (autoantigen), sehingga dikenal sebagai penyakit autoimun atau berasal dari agen infeksi (bakteri,

virus, maupun jamur). Penyakit kompleks imun adalah sekelompok penyakit yang didasari oleh adanya endapan kompleks imun pada organ spesifik, jaringan tertentu atau beredar dalam pembuluh darah (*Circulating Immune Complex*). Biasanya antibodi berupa IgG dan IgM, tapi pada penyakit tertentu juga terlihat peranan IgG dan IgM. *Rheumatoid arthritis* merupakan salah satu contoh penyakit yang terjadi akibat kompleks imun. Pada penyakit ini terbentuk suatu imunoglobulin (Ig) yang berupa IgM (disebut *rheumatoid factor*, RF) yang spesifik terhadap fraksi Fc dari molekul IgG.

### Daftar Pustaka

1. Salim EM, Sukmana N. 2006. Penyakit kompleks imun. Dalam: Sudoyo AW, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jilid I, edisi IV. Jakarta. Pusat penerbitan Departemen ilmu penyakit dalam FKUI. h. 269-272
2. Lipsky PE. 2000. Arthritis rematoid. Dalam: Isselbacher KJ, dkk, editor. Harrison prinsip-prinsip ilmu penyakit dalam. Volume 4, edisi 13. Jakarta. EGC. h. 1840-1847
3. Roitt, IM. 2003. Immunologi, essential immunology. Edisi 8. Jakarta. Widya medika. h. 308-311
4. Baratawidjaja KG, Rengganis I. 2010. Immunologi dasar. Edisi 9. Jakarta. Balai penerbit FKUI. h. 371-385
5. Bellanti JA. 1993. Immunologi III. Yogyakarta. Gadjah Mada University press. h. 374-377
6. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. 2007. Cellular and molecular immunology. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia. Saunders Elsevier. h. 431
7. Virella G, Tsokos GC. 2001. Immune complex diseases. Dalam: Virella G, editor. Medical immunology. 5<sup>th</sup> edition. New York. Marcel Dekker, Inc. h. 465-466

## Peran Sistem Komplemen pada Patogenesis Aterosklerosis

<sup>1</sup>Reza Maulana, <sup>2</sup>Hidayaturrahmi, <sup>3</sup>Nur Wahyuniati\*

<sup>1</sup> *Bagian anatomi histologi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh*

<sup>2</sup> *Bagian anatomi histologi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh*

<sup>3</sup> *Bagian parasitologi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh*

\* *Corresponding author: nur.wahyuniati@unsyiah.ac.id*

### **Abstrak**

*Aktivasi sistem komplemen – baik melalui jalur klasik, jalur alternatif maupun jalur lektin – memiliki peranan yang penting pada patogenesis aterosklerosis. Sejumlah penelitian yang telah dilakukan selama bertahun-tahun menunjukkan bahwa produk aktivasi sistem komplemen dapat berperan sebagai prediktor penyakit aterosklerosis yang lebih baik dibandingkan dengan prediktor dari marker lainnya. Dibutuhkan penelitian yang lebih lanjut mengenai peran aktivasi komplemen melalui jalur lektin terhadap patogenesis aterosklerosis. Selain itu, perlu diteliti pula mengenai perspektif terapeutik dari aktivasi komplemen ini terhadap patogenesis aterosklerosis.*

**Kata kunci:** *Sistem komplemen, aterosklerosis*

### **Pendahuluan**

Aterosklerosis merupakan suatu penyakit progresif, proses perjalanan penyakit ini dimulai pada usia dewasa muda dengan tahapan penyakit yang tidak menunjukkan gejala klinis. Pertumbuhan plak menyebabkan terjadinya penyempitan lumen arteri; dimana pengurangan diameter lumen > 60 % akan menyebabkan penurunan pasokan darah

yang drastis ke target organ dan hal ini akan menimbulkan gejala klinis akibat meningkatnya kebutuhan oksigen (sebagaimana yang terjadi pada *stabile* angina pectoris pada penyakit arteri koroner). Plak aterosklerosis yang mengalami ruptur atau trombosis akan menyebabkan oklusi arteri, yang akan mencetus terjadinya sindrom iskemik.<sup>1,2</sup>

Etiologi aterosklerosis terdiri dari berbagai macam faktor; predisposisi genetik dan faktor lingkungan ikut berkontribusi terhadap patofisiologi penyakit ini. Terdapat sejumlah faktor lingkungan yang disebut sebagai faktor resiko mayor klasik, yaitu: hyper- dan dyslipidaemia, merokok, hipertensi, diabetes Mellitus, obesitas, kurangnya aktifitas fisik, stres fisik dan jenis kelamin laki-laki. Selain itu, kini juga telah ditemukan sejumlah faktor resiko lain yang terlibat yaitu: hyper-homocysteinaemia, peningkatan level lipoprotein-a (Lp[a]) dan gangguan sistem fibrinolitik.<sup>1,2</sup>

Aterosklerosis merupakan suatu penyakit inflamasi yang diawali oleh adanya disfungsi endotel yang kemudian diikuti oleh inflamasi kronis dinding pembuluh darah. Sel-sel inflamasi ditemukan di setiap tahap formasi plak, mulai dari tahap *fatty streak* hingga tahap ruptur plak. Oleh karenanya, adalah sangat wajar untuk mengasumsikan bahwa proses inflamasi (yang dinilai melalui petanda / *marker* inflamasi) turut serta berperan sebagai salah satu faktor resiko timbulnya aterosklerosis. Sejumlah *marker* inflamasi yang berperan pada aterosklerosis telah teridentifikasi, yaitu meliputi: *C-reactive protein* (CRP), sitokin *pro-inflammatory* (IL-6, TNF- $\alpha$ ), molekul adhesi (*intercelluler adhesion molecule-1*) dan *acute-phase reactants* (serum amyloid-A, fibrinogen, protein komplemen). Bagaimanapun, hal ini masih diperdebatkan, apakah protein-protein tersebut hanya merupakan *marker* inflamasi atau

memiliki peran patogenik langsung terhadap progresifitas aterosklerosis.<sup>1,2</sup>

### **Produk aktivasi komplemen**

Sistem komplemen merupakan salah satu sistem yang berfungsi sebagai mekanisme efektor utama pada imunitas humoral, sistem ini juga berperan untuk mempertahankan imunohomeostasis. Aktivasi sistem komplemen akan menghasilkan banyak molekul dengan aktivitas biologis yang ampuh yang dirancang untuk membantu respon imun pada berbagai tahapan, diantaranya: opsonisasi dan fagositosis yang diperantarai oleh komplemen, stimulasi respon inflamasi, cytolysis yang diperantarai oleh formasi *membrane attack complex* (MAC) serta produksi anaphylatoxin.<sup>1,2</sup>

Aktivasi komplemen terjadi melalui 3 jalur, yaitu jalur klasik, jalur alternatif dan jalur lektin. Ketiga jenis jalur aktivasi komplemen ini memiliki persamaan yaitu pada terbentuknya C3 convertase, yang membelah molekul C3 menjadi C3b (fragmen yang besar) dan C3a (fragmen yang lebih kecil). Molekul C3b dan iC3b (merupakan produk hasil pemecahan molekul C3b) terikat pada permukaan sel dan berperan sebagai opsonin untuk fagosit melalui reseptor CR1, CR3, CR4 dan CRIg. Proses proteolisis molekul iC3b akan menghasilkan C3c dan C3dg/C3d, fragmen ini kemudian akan dikenali oleh reseptor CR2. Sebagai tambahan, molekul C3b dapat terikat secara kovalen dengan C3 convertase untuk membentuk C5 convertase, yang kemudian berfungsi untuk membelah molekul C5 menjadi C5b dan C5a. Fragmen C5a akan dilepaskan, sedangkan fragmen C5b akan tetap terikat di protein komplemen yang terdapat di permukaan sel. C5b memiliki kemampuan

untuk mengikat molekul protein selanjutnya yang ada di kaskade, yaitu molekul C6 dan C7. Kompleks C5b,6,7 kemudian akan berikatan dengan C8 (kompleks C5b-8), pada akhirnya kompleks ini akan berikatan dengan komponen paling akhir dari kaskade komplemen yaitu molekul C9 membentuk formasi *membrane attack complex* (MAC), yang dapat membunuh atau menstimulasi sel di tempat MAC ini terbentuk.<sup>1,2</sup>

Fungsi komplemen sebagai anaphylatoxins diperankan oleh fragmen C3a C4a dan C5a. Fragmen ini berperan untuk menginduksi inflamasi melalui aktivasi sel mast dan neutrofil. Ketiga fragmen ini berikatan dengan sel mast dan menginduksi terjadinya degranulasi dengan pelepasan mediator-mediator vasoaktif seperti histamin. Ketiga peptida ini bekerja efektif melalui reseptor C3aR, C5aR, dan C5L2.<sup>1,2</sup>

### **Peran Sistem Komplemen Pada Aterosklerosis**

Sistem komplemen berperan sebagai kontributor penting pada patogenesis sejumlah penyakit. Peneliti pertama yang mengemukakan bahwa komplemen mungkin berperan penting pada patogenesis aterosklerosis adalah Geertinger dan Sorensen (1979), yang kemudian hal ini dibuktikan melalui penelitian pertama pada manusia oleh Hollander et.al (1979). Sejak saat itu, banyak penelitian yang telah membuktikan bahwa sistem komplemen ternyata berperan penting pada proses aterogenesis. Bukti yang paling signifikan dari penelitian-penelitian tersebut adalah bahwa aktivasi komplemen tidak terdeteksi pada arteri yang utuh, namun terdeteksi pada lesi aterosklerotik, yang mana ternyata lebih tampak pada plak yang ruptur atau rawan / *vulnerable*. Molekul-molekul efektor dari aktivasi komplemen (anaphylatoxins, opsonins, MAC) memperantarai sejumlah efek terhadap sel-sel otot polos, monosit,

sel mast dan sel-T, serta berperan penting terhadap meningkatnya trombogenesis permukaan, migrasi leukosit dan menimbulkan apoptosis.<sup>1,2</sup>

Hollander et.al (1979) merupakan peneliti pertama yang menunjukkan bahwa terdapat protein komplemen C3 di ateroma. Sejak saat itu sejumlah penelitian lain telah menunjukkan bahwa plak mengandung sejumlah protein komplemen, regulator dan reseptor komplemen, serta deposit kompleks C5b-9 memiliki korelasi dengan tingkat keparahan lesi. Dinyatakan pula bahwa *modified* lipoprotein, sel apoptosis dan sel nekrosis memainkan peran penting pada tahap inisiasi aktivasi komplemen melalui jalur klasik atau jalur alternatif. Namun, peran aktivasi komplemen melalui jalur lektin pada patogenesis aterosklerosis belum sepenuhnya diketahui.<sup>1,2</sup>

Regulasi aktivasi komplemen pada ateroma merupakan suatu proses yang unik. Sejumlah komponen dari jalur aktivasi klasik atau jalur alternatif – namun tidak ada deposisi C5b-9 – ditemukan di *upper intimal layer* di ateroma. Hal ini mungkin disebabkan karena inhibisi oleh C3 convertase oleh C4b-binding protein (C4bBP) dan faktor H, yang mana keduanya muncul di *upper intimal layer*. Kompleks C5b-9 bersama-sama dengan properdin berlokasi di lapisan mukoelastik yang lebih dalam di aterosklerotik intima. Clusterin dan S-protein, inhibitor MAC, merupakan ciri khas dari lapisan intimal yang lebih dalam ini. Dengan demikian, regulasi ganda terjadi di aterosklerotik intima: pada lapisan atas terjadi aktivasi komplemen oleh imunoglobulin dan CRP melalui jalur klasik, dan oleh *enzymatically modified low density* lipoprotein (e-LDL) melalui jalur alternatif, aktivasi komplemen ini diatur pada level

C3 convertase. Sedangkan pada lapisan intima yang lebih dalam, aktivasi komplemen berlangsung hingga level C5b-9.<sup>1,2</sup>

Regulator komplemen yang berikatan dengan membran juga tampak di ateroma. *Membrane cofactor protein* (MCP) terdapat di permukaan semua sel yang berinti, ia berfungsi untuk melindungi sel dari lisis yang diperantarai oleh komplemen. Sel endotel memperlihatkan *decay-accelerating factor* (DAF) dan CD59 di permukaannya, yang mana hal ini melindungi mereka dari molekul C3b yang beredar di sirkulasi. Makrofag yang muncul di ateroma memperlihatkan DAF, CD59 dan CR1. Sebaliknya, sel otot polos tidak memperlihatkan DAF dan CR1, serta hanya sedikit yang memperlihatkan CD59 di permukaannya. Dengan demikian, dinyatakan bahwa target dari komplemen pada awal lesi mungkin adalah sel otot polos.<sup>1,2</sup>

### **Hubungan konsentrasi protein komplemen terhadap resiko terjadinya aterosklerosis**

Suatu penelitian komparasi usia yang dilakukan dengan kelompok kontrol subyek sehat menunjukkan bahwa pasien-pasien dengan aterosklerosis parah memiliki kadar C3, C4 dan imunoglobulin yang lebih tinggi daripada individu sehat. Kadar C3 dan C4 memiliki hubungan dengan kadar trigliserida dan kadar kolesterol pada individu sehat. Kadar C3 yang tinggi dapat memprediksikan munculnya *acute* miokard infark (AMI) di masa yang akan datang (berdasarkan penelitian *followed-up* yang telah dilakukan selama 4 tahun).<sup>1,2</sup>

Komplemen C3 memiliki hubungan dengan indeks massa tubuh, tekanan darah sistolik dan diastolik, serta kadar trigliserida dan glukosa. Berdasarkan penelitian cohort berskala besar pada populasi yang

dilakukan selama 18 tahun memberikan data bahwasanya kadar C3 yang tinggi ternyata dapat memprediksikan timbulnya insidensi penyakit koroner / cardiovascular. Kadar C3 dan C4 meningkat pada pasien-pasien dengan sindrom koroner akut. Pada pasien dengan sindrom koroner akut kadar *circulating* anaphylatoxin dan C5b-9 meningkat dibandingkan dengan pasien dengan *stable* angina pectoris. Berdasarkan penelitian-penelitian yang telah dilakukan ternyata pada penyakit arteri koroner C3 merupakan prediktor yang lebih baik daripada CRP.<sup>1,2</sup>

### **Referensi**

1. Abbas Ak, Lichtman AH, Pillai S. 2007. Cellular and molecular immunology. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia, USA. Saunders Elsevier. pp 329-345
2. Széplaki G, Varga L, Füst G. 2009. Role of complement in the pathomechanism of atherosclerotic vascular diseases. Mol. Immunol. 46, 2784-2793

**Analisis Kualitas Sperma Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*)  
dengan Makanan Tinggi Kalori pada Pemberian  
Ekstrak Manggis (*Garciana mangostana*)**

**Dahril<sup>1</sup>, Dasrul<sup>2</sup>, Dhita Dwiyani<sup>3</sup>, Reza Maulana<sup>4</sup>**

*<sup>1</sup>Bagian Ilmu Bedah Divisi Urologi Fakultas Kedokteran  
Unsyiah/RSUZA, <sup>2</sup>Fakultas Kedokteran Hewan Unsyiah, <sup>3</sup>Mahasiswa  
Program Studi Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Unsyiah, <sup>4</sup>Bagian  
Anatomi Histologi Fakultas Kedokteran Unsyiah*

**Abstrak**

Hiperkolesterolemia dapat menyebabkan keadaan infertilitas melalui efek radikal bebas yang dihasilkan sehingga dibutuhkan perhatian lebih pada penanganan infertilitas ini. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menilai dan membandingkan pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis terhadap kualitas sperma tikus putih yang diberi makanan tinggi kolesterol. Penelitian ini berupa penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only control group design*. Subjek penelitian ini adalah tikus putih *rattus norvegicus* strain Wistar Hasil penelitian menunjukkan penurunan kualitas sperma pada kelompok pemberian makanan tinggi kolesterol. Kesimpulan penelitian ini adalah bahwa pemberian ekstrak kulit manggis (*Garciana mangostana*) dapat meningkatkan kualitas sperma tikus putih *rattus norvegicus*

**Kata kunci:** Ekstrak kulit manggis, kualitas sperma

## **Pendahuluan**

Infertilitas adalah tidak tercapainya kehamilan dari pasangan yang telah berhubungan seksual secara teratur tanpa menggunakan alat dan metode kontrasepsi apapun setelah menikah selama 12 bulan atau lebih. Banyak faktor yang mempengaruhi infertilitas, sehingga banyak pasangan tidak memiliki anak disebabkan infertilitas.(1,2)

Terdapat hampir 50 juta pasangan di seluruh dunia pada tahun 2010 yang mengalami masalah infertilitas dan 50% diantaranya disebabkan faktor dari pria. (3,4) Penelitian pada tahun 2000 di Indonesia 3-4,5 juta dari 30 juta pasangan usia subur mengalami infertilitas. (5) Faktor-faktor yang dapat menimbulkan infertilitas pada pria, dapat disebabkan oleh gangguan spermatogenesis, kelainan pada testis atau di luar testis, gangguan pada transportasi sperma akibat kelainan anatomi dari saluran-saluran yang dilewati sperma. Faktor lainnya yaitu perubahan gaya hidup, radiasi, faktor psikologis, faktor genetik, dan lain-lain. (6)

Gaya hidup masyarakat telah berubah mengikuti perkembangan zaman, perubahan yang terjadi termasuk dalam pola makan. Menurut penelitian Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2010, perubahan pola makan seperti konsumsi makanan dan minuman dengan kadar gula yang tinggi, garam tinggi, dan lemak yang tinggi pada masyarakat pedesaan dan perkotaan cukup tinggi. Konsumsi lemak yang tinggi tersebut beresiko menyebabkan hiperkolesterolemia. (7) Prevalensi global dari peningkatan kadar kolesterol menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2008 pada dewasa sekitar 39%. (8) Menurut data dari RISKESDAS tahun 2013 menyatakan sekitar 35,9%

penduduk Indonesia diatas 15 tahun memiliki kadar kolesterol total diatas nilai normal. (9)

Penelitian membuktikan bahwa hiperkolesterolemia memberikan pengaruh terhadap terjadinya infertilitas. Dampak utama hiperkolesterolemia terhadap infertilitas sebagai akibat adanya peningkatan senyawa oksigen reaktif atau *reactive oxygen spesies* (ROS) yang selanjutnya menyebabkan stres oksidatif pada organ reproduksi dan spermatozoa (10,11) Pada penelitian yang dilakukan di United States oleh Argawal *et al* pada tahun 2014, didapatkan hasil bahwa terjadi peningkatan kadar ROS dalam plasma seminal pria yang mengalami infertilitas sebanyak 30% sampai 40%. (1) Penelitian lain yang dilakukan oleh Bashandy pada tahun 2007 menghasilkan kesimpulan terjadi penurunan motilitas sperma pada tikus yang diberi pakan tinggi kolesterol. (11) Kedua penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Lancelloti *et al* tahun 2013 dimana terjadi penurunan volume semen, jumlah, viabilitas, dan motilitas sperma pada kelinci yang diberi pakan tinggi kolesterol. (12)

Banyak penelitian telah dilakukan untuk mengidentifikasi zat alami yang dapat melindungi tubuh dari stres oksidatif seperti penggunaan senyawa antioksidan yang terdapat dalam buah, sayur, dan tanaman bij-bijian. (13) Buah manggis (*Garciana mangostana*) yang merupakan buah yang sering dikonsumsi masyarakat Indonesia. (14) Buah manggis ini mengandung banyak komponen antioksidan *xanthones* yang menjadi agen kimia untuk menyerang ROS yang berperan dalam hiperkolesterol dan infertilitas. (13,15) Dalam penelitian yang dilakukan secara *invitro* oleh Weecharangsan *et al* pada tahun 2006 terjadi peningkatan aktifitas penangkapan radikal bebas oleh antioksidan yang

terkandung dalam 50% ekstrak etanol kulit manggis. (16) Pada tahun 2007 dalam penelitian Chomnawang *et al* menunjukkan bahwa kulit manggis efektif dalam penguraian radikal bebas dan menekan produksi *pro-inflamatori sitokin* yaitu, TNF- $\alpha$  terhadap inflamasi yang disebabkan oleh *Propionibacterium acnes*. (17) Pemanfaatan buah manggis sebagai sebuah terapi alternatif terhadap infertilitas perlu dikaji dan diteliti, penelitian ini menggunakan pemberian ekstrak manggis (*Garciana mangostana*) terhadap kualitas sperma tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diberi pakan tinggi kolesterol.

## **Metode Penelitian**

### **Jenis dan Rancangan Penelitian**

Jenis penelitian ini adalah eksperimen laboratorik dengan menggunakan rancangan penelitian posttest dengan kelompok control (*post test control group design*). Penelitian ini menggunakan hewan coba berupa tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan strain wistar.

### **Populasi dan Sampel Penelitian**

#### *Populasi Penelitian*

Target populasi dari penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar yang diperoleh dari Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

#### *Sampel Penelitian*

Penelitian ini dilakukan pada hewan uji tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) strain wistar

Penelitian menggunakan hewan coba tikus *Rattus norvegicus* strain Wistar berjenis kelamin jantan dan berumur 3-4 bulan dengan berat 150-200 gram yang terbagi menjadi 6 kelompok.

Hewan uji yang dipilih adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan strain wistar sesuai dengan kriteria inklusi berupa ikusputih (*Rattusnorvegicus*) jantan strain wistar, umur 3-4 bulan, berat badan150-200 gram, kondisi sehat dan tidak terdapat kelainan anatomis makro, belum pernah mendapatkan perlakuan apapun. Kriteria eksklusi berupa tikus sakit dan tikus mati selama penelitian.

### **Pengolahan dan Analisa Data**

Data yang diperoleh dari hasil pengamatan terhadap jumlah, persentase morfologi dan motilitas spermatozoa sebelumnya dilakukan uji normalitas dengan menggunakan uji *Saphiro-Wilk* dan homogenitas dengan menggunakan uji *Levene*. Data yang berdistribusi normal dianalisis dengan menggunakan *analisis of variance* (ANOVA) satu arah. Bila hasil menunjukkan perbedaan, maka analisis data akan dilanjutkan dengan metode *Duncan*. Hasil pengolahan data akan ditampilkan dalam bentuk gambar, grafik dan tabel.

### Hasil Penelitian

#### *Evaluasi Jumlah Sel Spermatozoa Tikus Putih Rattus norvegicus*

Dari hasil penelitian, didapatkan data jumlah sel spermatozoa tikus *Rattus norvegicus* yang disajikan pada tabel berikut:

Tabel 1 Data distribusi evaluasi jumlah sel spermatozoa tikus *Rattus norvegicus*

Ulangan	Perlakuan (Jumlah dikali $10^6$ ml)		
	Negatif	Positif	Manggis
Tikus I	33	14	29
Tikus II	38	16	27
Tikus III	46	17	31
Tikus IV	42	20	28
Tikus V	35	18	34

Keterangan :

Negatif = Kelompok yang tidak mendapatkan perlakuan

Positif = Kelompok yang diberi pakan tinggi kolesterol

Manggis = Kelompok yang diberi pakan tinggi kolesterol dan ekstrak manggis

Berikut adalah hasil analisa data evaluasi jumlah sel spermatozoa menggunakan uji ANOVA satu arah pada tabel berikut:

Tabel 2 Hasil uji ANOVA satu arah jumlah sel spermatozoa

	Jumlah Skor	Kuadrat Simpangan	df	Rerata Kuadrat Skor Simpangan	F	Sig.
Antar Kelompok	2216.567		5	443.313	26.678	0.000
Dalam Kelompok	384.400		24	16.017		
Total	2600.967		29			

Keterangan : Nilai  $p$  dihitung menggunakan uji ANOVA satu arah  $p$  value < 0.05 (didapatkan perbedaan) dengan F tabel = 2,62

Berdasarkan uji statistik *Analysis of variance* (ANOVA) *one way* menunjukkan adanya perbedaan ( $P < 0,005$ ) pada kelompok penelitian. Selanjutnya dilakukan uji lanjutan, yaitu uji *Duncan* untuk melihat perbedaan nyata antara kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok perlakuan manggis. Hasil analisa uji *Duncan* dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 3 Hasil uji *Duncan* jumlah sel spermatozoa

Kelompok	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Positif	5	17.00		
Manggis	5		29.80	
Negatif	5			38.80
Sig.		1.000	0.073	0.095

Keterangan : Nilai  $p$  dihitung menggunakan uji *Duncan*, dengan  $p$  value  $< 0.05$  (didapatkan perbedaan nyata)

Terdapat perbedaan nyata antara kelompok kontrol positif (KP) dengan kelompok ekstrak manggis,. Hal ini mengindikasikan bahwa pemberian makanan tinggi kolesterol dapat menurunkan jumlah sel spermatozoa.

#### *Evaluasi Persentase Abnormalitas Morfologi Sel Spermatozoa Tikus Putih Rattus norvegicus*

Data abnormalitas morfologi spermatozoa tikus *Rattus norvegicus* yang disajikan pada tabel berikut:

Tabel 4 Data distribusi evaluasi persentase abnormalitas morfologi spermatozoa

Ulangan	Persentase abnormalitas sel spermatozoa		
	Negatif	Positif	Manggis
Tikus I	2,91	14,56	6,4
Tikus II	3,96	16,5	5,83
Tikus III	3,77	14,81	6,66
Tikus IV	2,60	14,15	6,86
Tikus V	4,46	16,36	5,5

Keterangan :  
 Negatif = Kelompok yang tidak mendapatkan perlakuan  
 Positif = Kelompok yang diberi pakan tinggi kolesterol

Tabel 5 Hasil uji ANOVA satu arah persentase abnormalitas morfologi sel spermatozoa.

	Jumlah Skor	Kuadrat Simpangan	df	Rerata Skor	Kuadrat Simpangan	F	Sig.
Antar Kelompok	468.066		5	93.613		148.706	0.000
Dalam Kelompok	15.108		24	0.630			
Total	483.175		29				

Keterangan : Nilai  $p$  dihitung menggunakan uji ANOVA satu arah  $p$  value < 0.05 (didapatkan perbedaan) dengan F tabel = 2,62

Berdasarkan uji statistik *Analysis of variance*(ANOVA) *one way* didapatkan F hitung > F tabel (148,706>2,62) dan signifikasinya 0,000<0,005, maka dapat disimpulkan bahwa hasil uji statistik *Analysis of variance*(ANOVA) satu arah menunjukkan adanya perbedaan ( $P<0,005$ ) pada kelompok penelitian.

*Evaluasi Persentase Motilitas Progresif Sel Spermatozoa Tikus Putih Rattus norvegicus*

Dari hasil penelitian, didapatkan data persentase motilitas progresif sel spermatozoa tikus *Rattus norvegicus* yang disajikan pada tabel berikut:

Tabel 6 Data distribusi persentase motilitas progresif sel spermatozoa tikus *Rattus norvegicus*

Ulangan	Motilitas dalam persentase		
	Negatif	Positif	Manggis
Tikus I	68,18	39,44	56,48
Tikus II	65,71	45,53	58,92
Tikus III	66,94	47,7	61,25
Tikus IV	66,94	34,65	58,88
Tikus V	66,94	41,83	58,88

Keterangan :  
Negatif = Kelompok yang tidak mendapatkan perlakuan  
Positif = Kelompok yang diberi pakan tinggi kolesterol  
Manggis = Kelompok yang diberi pakan tinggi kolesterol dan ekstrak manggis

Berikut adalah hasil uji normalitas data evaluasi jumlah sel spermatozoa yang disajikan dalam bentuk tabel berikut:

Tabel 7 Hasil uji normalitas data evaluasi spermatozoa

Kelompok	Shapiro-Wilk
	Sig.
Negatif	0.325
Positif	0.913
Manggis	0.351

Berikut adalah hasil analisa data evaluasi jumlah sel spermatozoa menggunakan uji ANOVA satu arah pada tabel berikut:

Tabel 8 Uji ANOVA persentase motilitas progresif sel spermatozoa

	Jumlah Skor Simpangan	Kuadrat df	Rerata Kuadrat Skor Simpangan	F	Sig.
Antar Kelompok	1875.047	5	375.009	37.568	0.000
Dalam Kelompok	239.574	24	9.982		
Total	2114.621	29			

Keterangan : Nilai  $p$  dihitung menggunakan uji ANOVA satu arah  $p$  value < 0.05 (didapatkan perbedaan) dengan F tabel = 2,62

Berdasarkan uji statistik *Analysis of variance* (ANOVA) *one way* menunjukkan adanya perbedaan ( $P < 0,005$ ) pada kelompok penelitian.

## **Pembahasan**

Pada kelompok pemberian pakan tinggi kolesterol terjadi penurunan kualitas sperma yang meliputi jumlah, motilitas dan morfologi sel spermatozoa pada tikus putih strain wistar bila dilihat dari analisa data yang telah dilakukan. Kemudian jumlah kualitas sperma mengalami peningkatan kembali pada kelompok perlakuan pemberian pakan tinggi kolesterol secara bersamaan ekstrak kulit buah manggis 50 mg/kgbb/hari. Menurunnya kualitas sperma pada kelompok kontrol positif bila dibandingkan dengan seluruh kelompok perlakuan, diduga disebabkan karena pemberian pakan tinggi kolesterol kepada hewan coba dapat menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas dan peroksidasi lipid yang berlebihan. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ohara, Peterson, dan Harrison yang melaporkan bahwa pada kondisi hiperkolesterolemia akan terjadi peningkatan produksi radikal bebas di dalam tubuh dan tingkat peroksidasi lipid pada jaringan. Keadaan hiperkolesterolemia ini akan meningkatkan konsumsi oksigen dan NADPH dalam tubuh, yang kemudian akan meningkatkan radikal superoksida ( $O_2^-$ ) yang dihasilkan. Kondisi tersebutlah yang menyebabkan hiperkolesterolemia menjadi salah satu pemicu terjadinya pembentukan radikal bebas atau *Reactive Oxygen Species* yang berlebih di dalam tubuh. (18,19)

Peningkatan produksi ROS ini dapat mempengaruhi jumlah, morfologi dan motilitas sel spermatozoa. Pada kondisi hiperkolesterolemia diketahui dapat menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan antara peningkatan ROS dan antioksidan dan penurunan dari aktivitas enzim 17-beta *hydroxysteroid dehydrogenase* dan enzim antioksidan seperti *Catalase*, *glutathione peroksidase*, dan

lain-lain yang menyebabkan kerusakan sel Sertoli dan sel Leydig. Stress oksidatif ini mengganggu proses spermatogenesis dimana peningkatan produksi ROS menyebabkan degenerasi dari sel-sel gonad yang bersifat oksidan. Rusaknya sel-sel sertoli mengakibatkan terganggunya proses spermiogenesis sedangkan rusaknya sel-sel leydig akan mengakibatkan terganggunya sintesis hormon testosteron dan tentu saja hal ini akan berpengaruh pada spermatogenesis. (11,20)

Stress oksidatif tersebut juga akan mempengaruhi mempengaruhi keseimbangan poros hipotalamus-hipofisa-gonad sehingga akan mempengaruhi kerja *GnRH* sehingga pembentukan *FSH* dan *LH* akan terhambat. (21,22) Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Bashandy tahun 2007 bahwa adanya penurunan jumlah sperma, persentase spermatozoa motil dan peningkatan abnormalitas morfologi sperma yang berhubungan dengan keadaan hiperkolesterolemia yang menyebabkan gangguan fungsi sekresi sel sertoli dan sel leydig sehingga membuat proses pembentukan dan pematangan spermatozoa terganggu. (11) Pada penelitian lainnya yang dilakukan oleh pramudito tahun 2009 bahwa adanya peningkatan abnormalitas morfologi spermatozoa. Hal ini diakibatkan karena kelebihan jumlah ROS akan mengakibatkan peroksidasi lipid yang luas sehingga mengakibatkan kerusakan DNA dan memodifikasi ekspresi genetik yang akhirnya akan mengakibatkan kelainan morfologi. (23)

Spermatozoa sangat rentan terhadap ROS dikarenakan pada membrannya yang terdiri dari *poly unsaturated fatty acids* (PUFAs) dan banyak mengandung elektron tunggal sehingga ROS dengan mudah berikatan dengan membran tersebut. Hal ini akan membentuk reaksi rantai peroksidasi lipid yang meluas yang akan merusak biokimiawi sel

sehingga terjadi kerusakan pada struktur membran sel serta membran mitokondria. Kerusakan mitokondria ini menyebabkan terganggunya produksi ATP sehingga menyebabkan rendahnya persentase motilitas. (1,21)

Sedangkan pada hasil penelitian ini membuktikan bahwa pemberian ekstrak kulit buah manggis dosis 50 mg/kgbb/ dimana ekstrak ini berfungsi sebagai antioksidan akan meningkatkan jumlah sel spermatozoa, motilitas progresif sperma dan morfologi normal sel spermatozoa tikus putih setelah pemberian pakan tinggi kolesterol dibandingkan dengan kelompok KP walaupun secara statistik tidak terdapat perbedaan yang nyata diantara ketiga perlakuan ini.

Selain antioksidan, buah manggis juga mengandung kandungan serat yang dapat menurunkan kadar kolesterol melalui beberapa cara seperti menurunkan absorpsi kolesterol dengan cara berikatan dengan kolesterol yang berasal dari makanan dan mengeluarkannya ke dalam feses dan menurunkan sintesis kolesterol dengan cara menurunkan rangsangan sintesis kolesterol melalui penurunan laju absorpsi karbohidrat. Hal ini menyebabkan terjadinya penurunan kadar LDL dan produksi radikal bebas sehingga tidak terjadi oksidasi LDL yang dapat menimbulkan terjadinya peroksidasi lipid penyebab kerusakan sel-sel tubuh. (24,25)

## **Simpulan**

Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan yang telah diuraikan oleh peneliti, dapat diambil kesimpulan beberapa hal sebagai berikut:

Ekstrak manggis (*Garciana mangostana*) dapat meningkatkan kualitas sperma pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi makanan tinggi kolesterol.

## Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disampaikan saran-saran sebagai berikut:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh pemberian pakan tinggi kolesterol, ekstrak kulit buah manggis terhadap fungsi fisiologis sel sperma tikus *Rattus norvegicus*.
2. Bagi peneliti selanjutnya perlu dilakukan evaluasi sel spermatozoa dengan menggunakan aplikasi komputer agar didapat hasil yang lebih objektif dan jauh dari bias.

## Daftar Pustaka

1. Argawal A, Virk G, Ong C, du Pleiss S. Effect of Oxidative Stress on Male Reproduction. *World Journal of Mens Health*. 2014; 1: p. 1-17.
2. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary of ART Terminology, 2009. World Health Organization. 2009 November; 92(5).
3. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systemic Analysis of 277 Health Surveys. *Public Library of Science Medicine*. 2012 December; 9(12).
4. Shamsi M, Kumar R, Bhatt A, Bamezai R, Kumar R, Gupta N, et al. Mitochondrial DNA Mutations in Etiopathogenesis of Male Infertility. *Indian Journal of Urology*. 2008; 24(2): p. 150-154.
5. Prawirohardjo S. Ilmu Kebidanan Jakarta: PT. Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2008.
6. Aitken RJ, Smith TB, Jobling MS, Baker MA, De Lullis GN. Oxidative Stress and Male Reproductive Health. *Asian Journal of Andrology*. 2014; 16: p. 31-38.
7. Kesehatan BPdP. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar 2010. [Online].; 2010 [cited 2014 Agustus 21. Available from:

- [http://www.litbang.depkes.go.id/sites/download/rkd2010/Laporan\\_Risikedas2010.PDF](http://www.litbang.depkes.go.id/sites/download/rkd2010/Laporan_Risikedas2010.PDF).
8. (WHO) WHO. Global Health Observatory (GHO). [Online].; 2008 [cited 2014 Mei 21. Available from: [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/cholesterol\\_text/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/).
  9. Kesehatan BPdP. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar 2013. [Online].; 2013 [cited 2014 Agustus 21. Available from: [http://www.litbang.depkes.go.id/sites/download/rkd2013/Laporan\\_Risikedas2013.PDF](http://www.litbang.depkes.go.id/sites/download/rkd2013/Laporan_Risikedas2013.PDF).
  10. Kasturi S, Tannir J, Brannigan R. The Metabolic Syndrome and Male Infertility. *Journal of Andrology*. 2008; 29: p. 251-259.
  11. Bashandy A. Effect of Fixed Oil Nigella Sativa on Male Fertility in Normal and Hyperlipidemic Rats. *International Journal of Pharmacology*. 2007; 3(1): p. 27-33.
  12. Lancellotti T, Boarelli P, Romero A, al e. Semen Quality and Sperm Function Loss by Hypercholesterolemic Diet Was Recovered by Addition of Olive Oil to Diet in Rabbit. *Public Library of Science One*. 2013; 8(1): p. 1-8.
  13. Kosem N, Han Y, Moongkarndi P. Antioxidant and Cytoprotective Activities of Methanolic Extract from Garciana mangostana Hulls. *ScienceAsia*. 2007; 33: p. 283-252.
  14. Nontamart N, Tongjaroebuangan W, Srisawat R. The Memory Enhancing Effects of The Extract from the Fruit Hull of Mangosteen (Garciana mangostana L.) in Helathy Adult Male Rats. *International Proceedings of Chemical, Biological and Enviromental Engineering*. 2013; 55: p. 117-121.
  15. Moongkarndi P, Kosem N, Kaslungka S, Luanratana O, Pongpan N, Neungton N. Antiproliferation, Antioxidation and Induction of Apoptosis by Garciana mangostana (Mangosteen) on SKBR3 Human Breast Cancer Cell Line. *Journal of Ethnopharmacology*. 2004; 90: p. 161-166.
  16. Weecharansan W, Opanosit P, Sukma M, Ngawhirunpat T, Sotanaphun U, Siripong P. Antioxidative and Neuroprotective Activities of Extracts from The Fruit Hull of Mangosteen (Garciana mangostana Linn.). *Medical Principles and Practice*. 2006; 15(4): p. 281-287.
  17. Chomnawang MT SSNVGW. Effect of Garcinia mangostana on inflammation caused by Propionibacterium acnes. *Fitoterapia*. 2007; 78: p. 401-408.
  18. Stapleton P, Goodwill A, James M, Brock R, Frisbee J. Hypercholesterolemia and Microvascular Dysfunction: Interventional Strategies. *Journal of Inflammation*. 2010; 7(54): p. 1-10.
  19. Aprioku J. Pharmacology of Free Radicals and The Impact of Reactive Oxygen Species on The Testis. *Journal of Reproduction and Infertility*. 2013; 14(4): p. 158-172.

20. Ohara Y, Peterson T, Harrison D. Hypercholesterolemia Increases Endothelial Superoxide Anion Production. *The Journal of Clinical Investigation*. 1993; 91: p. 2546-2551.
21. Sophia S. Pengaruh Pemberian Minyak Jintan Hitam (*Nigella Sativa*) terhadap Motilitas Sperma Tikus Wistar Hiperlipidemia. FK Universitas Diponegoro. 2009.
22. Argawal A, Sharma R, Nakella K, Thomas A, Alvarez J, Sikka S. Reactive Oxygen Species as an Independent Marker of Male Factor Infertility. *Fertil Steril*. 2006; 86(4): p. 878-885.
23. Pramudito H. Perbandingan Kualitas Spermatozoa Pada Tikus Wistar Diabetes Melitus dan Hiperlipidemia Artifisial. FK Univeristas Diponegoro. 2009.
24. Astawan M, Wresdiyati T, Hartanta A. Pemanfaatan Rumput Laut Sebagai Sumber Serat Pangan Untuk Menurunkan Kolesterol Darah Tikus. *Hayati*. 2005; 12(1): p. 23-27.
25. Maryanto S, Fatimah S, Sugiri , Marsono Y. Efek Pemberian Buah Jambu Biji Merah Terhadap Produksi SCFA dan Kolesterol Dalam Caecum Tikus Hiperkolesterolemia. *Agritechnology*. 2013; 33(3): p. 334-339.

## **Peran Prebiotik Pada Penanganan Sindrom Metabolik: Efek Modulasi terhadap Mikrobiota Usus**

**Marisa**

*Bagian Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala,  
Banda Aceh*

### **Pendahuluan**

Sindrom metabolik merupakan suatu keadaan yang disebabkan oleh keadaan *overnutrition*, aktifitas fisik yang kurang, dan penumpukan massa lemak yang berlebihan.<sup>1</sup> Definisi sindroma metabolik telah banyak dikemukakan, salah satunya oleh NECP-ATPIII yang pada dasarnya meliputi adanya obesitas sentral, dislipidemia, hipertensi dan hiperglisemia. Hal tersebut didasari oleh adanya resistensi insulin.<sup>2</sup>

Mikrobiota usus telah diketahui memiliki dampak bagi kesehatan manusia. Ketidakseimbangan komposisi mikrobiota usus telah dihubungkan dengan berbagai penyakit, termasuk hubungannya dengan resistensi insulin pada sindroma metabolik. Keadaan *overnutrition* yang biasanya disertai dengan diet tinggi lemak, menyebabkan perubahan pada mikrobiota usus, yang mencetus keadaan *low grade inflammation*

sistemik dan menyebabkan terjadinya resistensi insulin.<sup>3</sup> Oleh karena itu, modulasi terhadap mikrobiota usus ini menjadi target baru dalam penanganan dan perbaikan faktor risiko terjadinya sindrom metabolik.

Faktor utama yang mempengaruhi mikrobiota usus adalah diet,<sup>4</sup> sehingga modulasi mikrobiota usus pada sindroma metabolik dengan modifikasi diet, menjadi hal yang dapat dilakukan dan perlu terus diteliti. Salah satu modifikasi diet telah banyak dan akan terus diteliti adalah pemberian prebiotik.<sup>5,6</sup> Artikel ini mengulas peran prebiotik dalam menangani sindrom metabolik melalui efek modulsinya terhadap mikrobiota usus.

### **Perubahan Mikrobiota Usus pada Sindrom Metabolik**

Tubuh manusia merupakan tempat berlangsungnya simbiosis dengan berbagai mikroorganisme, yang sering disebut dengan mikroflora, flora normal atau mikrobiota. Terdapat sekitar  $10^{14}$  mikrobiota pada tubuh manusia, yaitu sepuluh kali lebih banyak daripada jumlah sel tubuh manusia,<sup>7</sup> sebagian besar berada pada usus.<sup>8</sup> Mikrobiota usus memberi dampak positif bagi kesehatan, dengan memproduksi asam lemak rantai pendek dan menghasilkan energi, membantu proses absorpsi ion-ion pada saluran cerna, dan produksi vitamin K. Mikrobiota usus juga berperan terlibat dalam pengaturan proliferasi dan diferensiasi sel epitel usus, menstimulasi sistem pertahanan tubuh, serta melindungi tubuh dari bakteri-bakteri patogen.<sup>9</sup> Sekitar 70% mikrobiota usus berada di kolon dengan kerapatan  $10^{11}$  sel/ml<sup>2,7,8</sup> Kolonisasi yang besar tersebut disebabkan oleh luasnya permukaan kolon yang kaya akan molekul-molekul sehingga dapat digunakan sebagai nutrisi untuk pertumbuhan berbagai mikrobiota.<sup>7</sup>

Mikrobiota berupa bakteri pada saluran cerna pada umumnya berupa bakteri anaerob.. terdiri dari lima filum bakteri yaitu Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, dan Verrucomicrobia.<sup>8,10</sup> Firmicutes dan Bacteroides menyusun 98% dari total mikrobiota pada saluran cerna.<sup>7,8,11</sup> Semakin ke distal saluran cerna, jumlah dan keragaman mikrobiota usus semakin meningkat. Keragaman spesies mikrobiota usus berkisar dari 500–15.000 spesies,<sup>7</sup> namun hanya sekitar 1000 spesies yang berhasil diidentifikasi, selebihnya sekitar 80% belum berhasil dikultur dan teridentifikasi.<sup>10</sup> Filum Firmicutes terdiri dari genus *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, dan penghasil butirat seperti *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, dan *Roseburia*.<sup>12,13</sup> Filum Bacteroidetes terdiri dari *Bacterioides*, *Prevotella*, dan *Xylanibacter*. Filum Actinobacteria meliputi genus *Collinsella* dan *Bifidobacterium*,<sup>12,13</sup> yang menyusun 5-10% dari jumlah total mikrobiota.<sup>14</sup> Mikrobiota yang sering dijumpai dari filum Proteobacteria adalah *Escherichia* dan *Desulfovibrio*. Filum Verrucomicrobia meliputi *Akkermansia*.<sup>12,13</sup> *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus* merupakan genus bakteri yang diketahui memberikan efek positif bagi kesehatan manusia, *Bifidobacterium* sangat berperan dalam menjaga permeabilitas usus sebagai mekanisme pertahanan pada saluran cerna<sup>15</sup>

Sulitnya meneliti saluran cerna pada subjek sehat menyebabkan belum diketahuinya komposisi normal (eubiosis) dari mikrobiota usus, sehingga belum terdapat literatur yang mengemukakan definisi mengenai mikrobiota yang normal.<sup>15,4</sup> Setiap individu memiliki mikrobiota yang bersifat stabil dan bervariasi satu sama lain, dan dapat dipengaruhi beberapa faktor yaitu genetik, etnis, pemakaian antibiotik, usia, dan diet.<sup>15</sup>

Diet merupakan faktor utama yang menyebabkan perubahan komposisi mikrobiota usus.<sup>4</sup> Asupan makronutrien berupa karbohidrat, protein, lemak dan serat dapat mempengaruhi komposisi mikrobiota usus secara bermakna, seperti tertera pada tabel 1.<sup>16,17</sup> Rasio antara Firmicutes dan Bacteroidetes merupakan parameter yang penting dalam menilai komposisi mikrobiota usus.<sup>18,19</sup>

**Tabel 1.** Pengaruh Diet terhadap Komposisi Mikrobiota Saluran Cerna

<b>Intervensi diet</b>	<b>Subjek penelitian</b>	<b>Perubahan mikrobiota</b>	<b>komposisi</b>	<b>Referensi</b>
Tinggi karbohidrat	98 relawan sehat	<i>Prevotella</i>		17
Tinggi serat	98 relawan sehat	Bacteroidetes ↑, Firmicutes ↓	Actinobacteria ↓, Proteobacteria ↓	17
Tinggi protein dan lemak jenuh	98 relawan sehat	<i>Bacterioides</i>		17
Vegetarian	98 relawan sehat	<i>Prevotella</i>		17
Tinggi lemak	Tikus	<i>Bacteroides</i> ↓, Proteobacteria ↑	Firmicutes ↑	20
Diet <i>western</i> * dibandingkan dengan tinggi serat	Anak di daerah perkotaan dan pedesaan	<i>Bacteroides</i> ↓, Firmicutes ↑		21
Diet omnivorus** dibandingkan diet vegetarian	Perempuan usia muda	↑ <i>Clostridiumcluster</i> XIVa	IV dan	22

\*: Diet yang didominasi dengan konsumsi karbohidrat, protein, lemak dan sangat sedikit serat

\*\* : Diet yang didominasi dengan konsumsi seluruh bahan makanan

Sumber: daftar referensi no <sup>17,20-22</sup>

Pengaruh mikrobiota terhadap sindroma metabolik dapat dijelaskan dengan beberapa mekanisme. Pertama, adanya peningkatan

energi yang diperoleh dari hasil degradasi polisakarida menjadi monosakarida dan asam lemak rantai pendek pada saluran cerna oleh mikrobiota usus. Asam lemak rantai pendek selain berperan sebagai nutrisi bagi sel kolonosit, juga berperan sebagai molekul pemberi sinyal dalam meregulasi penggunaan energi terhadap dua reseptor protein, yaitu *G-protein-coupled receptors (GPR41–GPR43)*, yang terdapat di sel enteroendokrin di saluran cerna. Reseptor ini merupakan regulator keseimbangan energi, dengan mempengaruhi hormon PYY yang dapat menurunkan kecepatan transit usus dan meningkatkan penyerapan nutrisi sehingga meningkatkan ambilan energi oleh tubuh. Reseptor tersebut juga dapat meningkatkan ambilan glukosa oleh sel epitel usus ke sistem portal, dan meningkatkan lipogenesis di hati. Selain itu, terdapat mekanisme berupa supresi *fasting-induced adipose factor (FIAF)* di ileum, yang merupakan inhibitor lipoprotein lipase (LPL), sehingga meningkatkan aktivitas LPL dan menyebabkan peningkatan ambilan asam lemak dan akumulasi trigliserida pada sel adiposa. Mekanisme lain adalah penurunan *AMP-activated protein kinase (AMPK)* sehingga menurunkan beta oksidasi asam lemak. Kedua, mikrobiota usus meregulasi metabolisme tubuh manusia melalui regulasi komposisi *pool* asam empedu. Asam empedu berperan dalam mengaktivasi ligan tertentu yang terlibat dalam metabolisme glukosa dan lipid. Ketiga, mikrobiota usus juga menyebabkan keadaan proaterogenik terhadap turunan *trimethylamine (TNM)* dari kolin. Keempat, komposisi mikrobiota usus mempengaruhi metabolisme tubuh melalui jalur inflamasi dan permeabilitas usus.

Mikrobiota usus dapat mempengaruhi integritas barier epitel yang menjaga permeabilitas usus. Ketidakseimbangan mikrobiota

menyebabkan gangguan permeabilitas usus, sehingga lipopolisakarida (LPS) penyusun dinding sel bakteri yang seharusnya berada dalam saluran cerna, masuk ke sirkulasi dan mencetus *systemic “low grade inflammation”*. Keadaan ini mendasari terjadinya perubahan metabolik pada sindroma metabolik.<sup>23,24</sup>

Obesitas yang merupakan faktor risiko utama terjadinya sindrom metabolik,<sup>2</sup> merupakan suatu keadaan yang dipengaruhi oleh faktor genetik dan diet. Kecenderungan konsumsi diet tinggi lemak dan ketidakseimbangan antara asupan energi yang masuk dan energi yang dikeluarkan menyebabkan terjadinya obesitas. Diet tinggi lemak secara konsisten baik pada hewan coba maupun manusia, menyebabkan perubahan komposisi mikrobiota usus. Rasio Firmicutes dan Bacteroidetes berubah, ditandai dengan peningkatan jumlah Firmicutes (bakteri gram negatif) dan penurunan jumlah Bacteroidetes (bakteri gram positif). Selain itu, pada tingkat genus, terdapat penurunan jumlah *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus* yang berperan pada pertahanan barier mukosa usus, serta terdapat penurunan jumlah *Eubacterium rectale*, yang merupakan bakteri penghasil butirir dan berperan mencetus mediator antiinflamasi pada saluran cerna.<sup>25</sup>

Perubahan mikrobiota usus pada keadaan obesitas karena konsumsi diet tinggi lemak, menyebabkan perubahan fungsi barier mukosa usus, dengan berbagai mekanisme. Diet tinggi lemak menyebabkan rusaknya protein *tight-junction* yaitu Zonula Occludens-1 (ZO-1) dan Occludin, yang terlibat dalam mekanisme pertahanan usus. Selain itu, meningkatkan ekspresi enokanabioid system dan reseptornya, sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas usus. Konsumsi diet tinggi lemak, juga menyebabkan penurunan fungsi enzim *Intestinal*

*alkaline phosphatase* (IAP), yang berfungsi dalam detoksifikasi LPS dari dinding bakteri. Beberapa hal tersebut menyebabkan infiltrasi LPS bakteri gram negatif (dari filum Firmicutes) dan mencetus terjadinya endotoksemia metabolik dan menyebabkan sistemik *low grade inflammation* dan penurunan sensitivitas insulin pada hati, otot, dan jaringan adiposa, yang berakhir dengan resistensi insulin.<sup>25</sup>

Mekanisme lain yang menyebabkan terjadinya resistensi insulin akibat perubahan mikrobiota usus dapat disebabkan oleh perubahan pada sistem imun. Lipopolisakarida (LPS) dari dinding sel bakteri gram negatif, yang jumlahnya meningkat pada diet tinggi lemak, menyebabkan aktivasi pada *innate immune system*, yang dikenali oleh *Toll-like receptor*. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa aktivasi TLR akibat gangguan keseimbangan mikrobiota usus, mengaktifkan mediator inflamasi, dan menyebabkan sindrom metabolik (Tabel 2)<sup>3,26</sup>

**Tabel 2.** Pengaruh *Toll-like receptor* (TLR) pada berbagai kelainan metabolik.

TLR	Ligan	Hasil penelitian bila terjadi mutasi pada TLR	Referensi
TLR 5	Mengenali flagelin bakteri	Meningkatkan keadaan hiperlipidemia, resistensi insulin, jaringan lemak, dan perubahan komposisi mikrobiota usus secara bermakna.	<sup>26</sup>
TLR 2	Peptidoglycan, lipoteichoic acid, dan LPS bakteri gram positif	Terhindar dari peningkatan jaringan lemak berlebihan, resistensi insulin, steatosis hepar, peningkatan Bacteroidetes, Proteobacteria, dan Actinobacteria	<sup>27</sup>
TLR 4	LPS bakteri gram negatif	Terhindar dari resistensi insulin	<sup>26</sup>

Beberapa mekanisme tersebut menunjukkan bahwa perubahan metabolik dapat dipengaruhi oleh perubahan komposisi mikrobiota usus, sehingga modulasi mikrobiota usus dapat menjadi alternatif baru dapat mengurangi gangguan metabolik yang terjadi, salah satunya dengan pemberian prebiotik.

### **Modulasi Mikrobiota Usus oleh Prebiotik pada Sindrom Metabolik**

Prebiotik adalah substrat yang dapat difermentasi secara selektif dan menyebabkan perubahan spesifik pada komposisi dan atau aktivitas mikrobiota usus serta memberi manfaat kesehatan bagi tubuh manusia. Prebiotik pada umumnya berasal dari berbagai bahan makanan, terutama dari serat. Prebiotik yang sering diteliti meliputi oligosakarida, inulin, dan pati resisten.<sup>28</sup>

Penelitian pada hewan coba maupun manusia menunjukkan bahwa prebiotik secara konsisten menstimulasi pertumbuhan bakteri seperti *Bifidobacterium* yang diketahui berperan dalam menjaga permeabilitas usus, dan beberapa bakteri lain yang menimbulkan efek antiinflamasi pada saluran cerna. Beberapa hasil penelitian pengaruh prebiotik pada komposisi mikrobiota usus, terdapat pada tabel 3.

**Tabel 3.** Pengaruh Beberapa Jenis Serat Terhadap Mikrobiota Usus

Jenis serat	Durasi penelitian (minggu)	Perubahan mikrobiota	Referensi
Pati resisten (PR2)	3	↑ <i>R. Bromii</i> dan <i>E. rectale</i>	29
Pati resisten (PR4)	3	↑ <i>Bifidobacterium</i> spp. dan <i>Parabacteroides distasonis</i>	29
Inulin dan oligofrukto	2,3	↑ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> dan	30

sa		<i>Bifidobacterium</i> spp.	
Inulin	3	↑ <i>Bifidobacterium</i> spp.,	31
(rantai panjang)		<i>Lactobacilli</i> spp. dan	
		<i>Atopobium</i> spp. ↓ <i>Bacteroides</i>	
		spp. dan/atau <i>Prevotella</i> spp.	
Galaktoolig osakarida	2	↑ <i>F. prausnitzii</i> dan	32
		<i>Bifidobacterium</i> spp. ↓	
		<i>Bacteroides</i>	

Mekanisme prebiotik dalam memperbaiki kelainan metabolik pada sindrom metabolik adalah melalui modulasi terhadap komposisi mikrobiota usus. Pemberian prebiotik meningkatkan bakteri dari filum Actinobacteria, terutama *Bifidobacterium*. Beberapa strain *Bifidobacterium* telah diketahui dapat menimbulkan respon anti inflamasi pada sel epitel saluran cerna.<sup>33</sup> *Bifidobacterium* telah diketahui berperan dalam menjaga integritas epitel usus termasuk permeabilitasnya. Berbeda dengan bakteri lainnya, *Bifidobacterium* tidak mendegradasi lapisan mukus glikoprotein pada epitel usus sehingga *barrier* usus tetap terjaga dan mencegah terjadinya translokasi bakteri patogen lain.<sup>34-36</sup>

Perubahan komposisi mikrobiota usus dengan bertambahnya *Bifidobacterium* dapat meningkatkan fungsi endoktin usus, dengan meningkatkan GLP-2, sehingga meningkatkan ekspresi dan aktivitas ZO-1 dan Occludin, yang dapat memperbaiki permeabilitas usus. Prebiotik pada saluran cerna juga memiliki efek stimulasi terhadap aktivitas enzim IAP, sehingga meningkatkan kemampuan detoksifikasi LPS, dengan cara defosforilasi langsung pada LPS. Perbaikan permeabilitas usus dan efek dari aktivasi IAP tersebut, akan menurunkan kadar LPS dalam plasma dan menurunkan derajat endotoksemia metabolik, dan menurunkan aktivasi sistem enokanabiod. Selain itu, perbaikan permeabilitas usus akan meningkatkan GLP-1 yang dapat menekan rasa lapar dan

meningkatkan rasa kenyang, menurunkan akumulasi massa lemak, dan memperbaiki resistensi insulin.<sup>5</sup>

## **Kesimpulan**

Perubahan mikrobiota usus akibat *overnutrition* dan diet tinggi lemak menyebabkan perubahan komposisi mikrobiota usus, dan mengakibatkan adanya *low grade inflammation* sistemik dengan berbagai mekanisme. Keadaan tersebut akan menimbulkan resistensi insulin yang mendasari terjadinya sindrom metabolik. Salah satu modalitas tatalaksana sindroma metabolik adalah melalui modulasi mikrobiota usus. Pemberian prebiotik merupakan salah satu intervensi yang dapat dipertimbangkan dan masih terus diteliti, sebagai modalitas baru dalam modulasi mikrobiota usus pada sindrom metabolik.

## **Daftar Pustaka**

1. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2008;29:777–822.
2. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1415–28.
3. Hassaig BEC. Gut Microbiota, Low-grade Inflammation, and Metabolic Syndrome. *Toxicologic Pathology* 2014;49–53.
4. Lozupone C a, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012;489:220–30.
5. Delzenne NM, Neyrinck AM, Cani PD. Modulation of the gut microbiota by nutrients with prebiotic properties: consequences for host health in the context of obesity and metabolic syndrome. *Microb Cell Fact* 2011;10(Suppl 1):S10.
6. Carvalho BM, Jose M, Saad A. Review Article Influence of Gut Microbiota on Subclinical Inflammation and Insulin Resistance. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:1–13.
7. Gilliland MG, Young VB, Huffnagle GB. Gastrointestinal Microbial Ecology with Perspective on Health and Disease. Dalam: Johnson LR, Ghishan FK, Kaunitz JD, Merchant JL, Said

- HM, Wood JD, editor. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Edisi ke-5. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2012. hal. 1119–34.
8. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90:859–904.
  9. Mikami K, Kimura M, Takahashi H. Influence of maternal bifidobacteria on the development of gut bifidobacteria in infants. *Pharmaceuticals* 2012;5:629–42.
  10. Kovatcheva-datchary P, Tremaroli V, Ba F, Medicine C. The Gut Microbiota. Dalam: Rosenberg E, DeLong EF, Lory S, Stackebrandt E, Thompson F, editor. *The Prokaryotes*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013. hal.2–24.
  11. Cheng J, Palva AM, Vos WM De, Satokari R. Contribution of the intestinal microbiota to human health : from birth to 100 years of age. In: *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013. p. 323–46.
  12. El Kaoutari A, Armougom F, Gordon JI, Raoult D, Henrissat B. The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota. *Nat Rev Microbiol* 2013;11:497–504.
  13. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59–65.
  14. Scott KP, Duncan SH, Flint HJ. Dietary fibre and the gut microbiota. *Nutr Bull* 200833:201–11.
  15. Binns N. Probiotics, Prebiotics and The Gut Microbiota. Gibson GR, editor. Belgium: ILSI Europe, 2013. hal 4-10
  16. Scott KP, Gratz SW, Sheridan PO, Flint HJ, Duncan SH. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol Res* 2013;69:52–60.
  17. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y, Sue A, et al. Lingking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science* 2012;334:105–8.
  18. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimarães V, Sokol H, Doré J, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol* 2009;9:123–8.
  19. Verdum FJ, Fuentes S, de Jonge C, Zoetendal EG, Erbil R, Greve JW, et al. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. *Obesity* 2013;21:E607–15.
  20. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, Keilbaugh SA, Hamady M, Chen Y-Y, et al. High-fat diet determines the

- composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology* 2009;137:1716–24.
21. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:14691–6.
  22. Kabeerdoss J, Devi RS, Mary RR, Ramakrishna BS. Short Communication Faecal microbiota composition in vegetarians: comparison with omnivores in a cohort of young women in southern India. *Br J Nutr.* 2012;108:953–7.
  23. Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, de Vos WM, Hoekstra JBL, Nieuwdorp M. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia* 2010;53:606–13.
  24. D’Aversa F, Tortora A, Ianiro G, Ponziani FR, Annicchiarico BE, Gasbarrini A. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Intern Emerg Med* 2013;8 Suppl 1:S11–5.
  25. Cani PD, Osto M, Geurts L, Everard A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes* 2012;3:279–88.
  26. Dibaise JK, Frank DN, Mathur R. Impact of the Gut Microbiota on the Development of Obesity: Current Concepts. *Am J Gastroenterol Suppl* 2012;1:22–7.
  27. Himes RW, Smith CW. Tlr2 is critical for diet-induced metabolic syndrome in a murine model. *FASEB J.* 2010;24:731–9.
  28. Roberfroid M. Prebiotics: The Concept Revisited. *J Nutr.* 2007;(1):830S – 7S.
  29. Martinez I, Kim J, Duffy PR, Schlegel VL, Walter J. Resistant Starches Types 2 and 4 Have Differential Effects on the Composition of the Fecal Microbiota in Human Subjects. *PLoS One.* 2010;5:1–11.
  30. Ramirez\_Farias C, Slezak K, Fuller Z, Duncan A, Holtrop G, Louis P. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *Br J Nutr* 2009;101:541–50.
  31. Froberg C, Costabile A, Kolida S, Klinder A, Gietl E, Ba M, et al. bifidogenic effect of a very-long-chain inulin extracted from globe artichoke (*Cynara scolymus*) in healthy human subjects. *Br J Nutr* 2010;104:1007–17.

32. Davis LMG, Martínez I, Walter J, Hutkins R. International Journal of Food Microbiology A dose dependent impact of prebiotic galactooligosaccharides on the intestinal microbiota of healthy adults. *Int J Food Microbiol* 2010;144:285–92.
33. Hallam MC, Barile D, Meyrand M, German JB, Reimer RA. Maternal High Protein or Prebiotic Fiber Diets Affect Maternal Milk Composition and Gut Microbiota in Rat Dams and Their Offspring. *Obesity*. 2014;00(00):1–8.
34. Cani PD, Neyrinck a M, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 50:2374–83.
35. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009(8):1091–103. A
36. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*2008;57:1470–81.

## Hubungan Pola Makan dan Kadar Kolesterol Darah Dengan Batu Saluran Kemih Di Poli Urologi RSUD Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

Husnah

*Bagian Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala Banda Aceh*

**Abstrak.** Batu saluran kemih (BSK) merupakan penyakit dengan massa keras seperti batu yang terbentuk sepanjang saluran kemih atas dan bawah yang menimbulkan perdarahan, nyeri, gangguan kencing dan infeksi. Terjadinya BSK bisa disebabkan faktor intrinsic (genetic, usia, jenis kelamin) dan ekstrinsik (iklim, geografi, temperature, asupan air, pola makan dan pekerjaan). Tujuan penelitian adalah mengetahui hubungan pola makan dan kadar kolesterol darah dengan batu saluran kemih. Jenis penelitian analitik *observasional* dengan desain *Cross sectional*, pengambilan data tanggal 4 Februari sampai 5 Maret 2015 di poli Urologi RSUDZA Banda Aceh. Penilaian pola makan dengan kuisioner FFQ dan kadar kolesterol darah dan BSK dari rekan medic pasien. Dari total sampel 120 orang yang menderita BSK 60 orang (50%) dengan pola makan salah 55% dengan pola makan benar 45%. Kadar kolesterol tinggi 52,5%, kolesterol normal 47,5%. Hasil uji *Chi-square* didapatkan hubungan pola makan dengan BSK  $p = 0,000$  dan hubungan kolesterol darah dengan BSK  $p=0,001$ . Kesimpulan terdapat hubungan antara pola makan dan kadar kolesterol darah dengan batu saluran kemih.

**Kata kunci :** Pola makan, Kolesterol darah, Batu saluran kencing.

**Abstract :** Urolithiasis is hard a rock with a mass that's formed along the upper and lower urinary that cause bleeding, pain, urinary disorders and

an infection. Occurrence of urolithiasis could be intrinsic factors (genetic, age, sex) and extrinsic (climate, geography, temperature, water intake, diet and occupation). The purpose of this study was to determine the relationship diet and blood cholesterol levels with urolithiasis. This is observational design, data collection on 4<sup>th</sup> February to 5<sup>th</sup> March 2015 in Urology Poly RSUDZA Banda Aceh, collecting data by questionnaires FFG diet, blood cholesterol levels and urolithiasis record on pasien medical record. Total sample of 120 individuals eith 60 people 50% urolithiasis with incorrectly diet and 45% by eating correctly. High cholesterol level 52,5% and normal cholesterol 47,5%. The result of Chi-square test that relations urolithiasis with diet  $p=0.000$  and blood cholesterol relationship with urolithiasis  $p=0.001$ . the condusion there is a relationship with diet and blood cholesterol levels with urolithiasis.

**Keywords** : Diet, Blood Cholesterol, Urolithiasis.

## **Pendahuluan**

Batu saluran kemih (BSK) bisa terbentuk di dalam ginjal, ureter maupun kandung kemih dan uretra. Di dunia rata-rata 1 sampai 12% orang menderita BSK, setiap tahun di Amerika Serikat 250.000 sampai 750.000 penduduk menderita BSK setiap tahun. Di Indonesia BSK diperkirakan 170.000 kasus pertahun. Di RSUDZA Banda Aceh dari bulan Mei sampai Juli 2010 terdapat 133 pasien dengan jenis kelamin laki-laki 64,66% dan perempuan 35,34% dengan usia terbanyak 25 – 65 tahun yaitu 76,69% dan berasal dari luar Banda Aceh 89 %. (2)

Faktor terjadi BSK lebih tinggi pada laki-laki 3 – 4 kali dibandingkan perempuan karena kadar kalsium air kemih laki-laki sebagai pembentuk batu lebih tinggi. (3) Pola makan mempunyai peranan penting sebagai faktor resiko terbentuknya BSK penelitian Nurlina tahun 2008 terdapat hubungan pola makan dengan BSK. Pola makan dengan diet tinggi lemak dan makan atas minuman mempengaruhi tinggi rendahnya jumlah air kemih dan substansi pembentukan batu. (4). Pola

makan tinggi lemak terutama asal lemak jenuh ranti panjang dapat Pola makan tinggi lemak terutama asal lemak jenuh ranti panjang dapat meningkatkan kadar kolesterol darah, kadar kolesterol darah yang tinggi meninggi berkaitan dengan timbulnya batu saluran kemih. (5)

Riset Kesehatan Dasar (RIKESDAS) 2013, proporsi nasional penduduk dengan pola konosumsi makanan berlemak  $\geq 1$  kali perhari dengan Provinsi Aceh 21.2% dari rerata nasional. (6) Penelitian Satoshi et al tahun 2010 menyatakan terdapat hubungan antara kadar kolesterol darah dengan BSK dengan kecenderungan seseorang yang mempunyai kadar kolesterol tinggi punya resiko 3 kali untuk menderita BSK dibandingkan dengan orang yang kadar kolesterol darahnya normal. (7)

Penelitian Satoshi et al tahun 2010 menyatakan terdapat hubungan antara kadar kolesterol darah dengan BSK dengan kecenderungan seseorang yang mempunyai kadar kolesterol tinggi punya resiko 3 kali untuk menderita BSK dibandingkan dengan orang yang kadar kolesterol darahnya normal. (7). Penelitian Rabie 2010 didapatkan hasil bahwa pola makan yang salah dengan konsumsi tinggi lemak merupakan faktor rsiko terbentuknya BSK dan asupan konsumsi lemak perhari pada laki-laki lebih tinggi dari perempuan. (8)

Lemak hewan yang dikonsumsi mengandung asam arakidonat menyebabkan absorpsi oksalat dalam usus meningkat akibatnya oksalat dalam uria meningkat sehingga terbentuk batu oksalat. (7,9)

## **Metode Penelitian**

1. Jenis penelitian adalah analitik observasional dengan desain *Cross Sectional*. Penelitian dilakukan di poli klinik Urologi RSUDZA dari tanggal 4 Februari sampai 5 Maret 2015 dengan jumlah sampel yang

memenuhi criteria inklusi berjumlah 120 orang. Pengambilan sampel secara non *probability sampling* dengan tehnik accidental sampling. (10)

2. Metode pengukuran BSK adalah batu yang terbentuk disepanjang saluran kemih atas atau saluran kemih bawah dengan melihat rekam medis pasien berdasarkan BNO – IVP. Pola makan adalah konsumsi makanan berdasarkan jumlah, jenis dan frekuensi yang diukur dengan menggunakan kuisisioner Food Frequency Questioner (FFQ) dan kadar kolesterol darah didapatkan dari rekam medis pasien. Data diolah secara Univariat dan Bivariat dengan uji *Chi-Square* berdasarkan CI 95% dan  $\alpha = 0,05$ .

## Hasil dan Pembahasan

Berdasarkan pengumpulan data dari tanggal 4 Februari sampai 5 Maret 2015 di dapatkan 120 sampel yang memenuhi criteria inklusi, karakteristik responden dapat dilihat pada tabel 1.1

**Tabel 1.1** Distribusi Karakteristik Responden

<b>Karakteristik</b>	<b>Jumlah (n)</b>	<b>Persentase (%)</b>
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki- laki	91	75,8
Perempuan	29	24,2
<b>Umur</b>		
20 – 30 tahun	20	16,7
31 – 40 tahun	75	62,5
41 – 50 tahun	12	10
>50 tahun	13	10,8
<b>BSK</b>		
Ya	60	50
Tidak	60	50
<b>Pola Makan</b>		

Benar	54	45
Salah	66	55
<b>Kolesterol</b>		
Tinggi	63	52,5
Normal	57	47,5
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100</b>

Berdasarkan hasil tabel 1.1 diatas dijumpai jenis kelamin laki-laki lebih banyak yaitu 91 orang (75,8%) dan uasi terbanyak 31 – 40 tahun yaitu 75 orang (62,5%) dengan BSK ya dan tidak berjumlah sama 50%. Polamakan salah lebih dominan 66 orang (55%) dan kadar kolesterol tinggi sebesar 63 orang (52,5%).

**Tabel 1.2** Distribusi Frekuensi BSK berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	BSK			
	Ya		Tidak	
	n	%	n	%
Laki-laki	45	75	46	72,4
Perempuan	15	25	14	27,6
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

Berdasarkan hasil tabel 1.2 laki-laki cenderung lebih banyak yang menderita BSK yaitu 75% dibandingkan dengan perempuan sebesar 25%.

**Tabel 1.3** Hubungan Pola Makan dengan BSK

Pola Makan	BSK						<i>p</i>	<i>RP</i>
	Ya		Tidak					
	n	%	n	%	N	%		
Salah	53	88,3	13	21,7	66	100	0,000	6,19
Benar	7	11,7	47	78,3	54	100		

Berdasarkan hasil tabel 1.3 didapatkan hasil bahwa orang dengan pola makan salah uji statistic *Chi-Square* didapatkan hasil akan

menderita BSK 88,3% dan nilai  $p$ -value = 0,000 ( $\alpha < 0,05$ ) ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara pola makan dengan terjadinya BSK dengan resiko prevalen ( $RP$ ) sebesar 6,19 yang artinya orang dengan pola makan salah mempunyai kecenderungan 6,19 kali akan menderita BSK dibandingkan orang dengan pola makan benar.

**Tabel 1.4** Hubungan Kadar Kolesterol darah dengan BSK.

Kadar Kolesterol	BSK				$p$	$RP$
	Ya		Tidak			
	n	%	n	%	N	%
Tinggi	53	88,3	10	16,7	63	100
Normal	7	11,7	50	83,3	57	100

Berdasarkan hasil tabel 1.4 responden dengan kadar kolesterol tinggi 88,3% menderita BSK dan hasil uji Statistik *Chi-Square* di dapat  $p$ -value = 0,001 ( $\alpha < 0,05$ ) berarti terdapat hubungan bermakna antara kadar kolesterol darah dengan terjadinya BSK dan resiko prevalensi ( $RP$ ) = 6,8 yang berarti seseorang yang mempunyai kadar kolesterol tinggi punya resiko 6,8 kali akan menderita BSK dibandingkan orang dengan kadar kolesterol normal.

### **Pembahasan**

Hasil penelitian menunjukkan bahwa jenis kelamin laki-laki lebih banyak dari perempuan yaitu : 75,8%. Hasil ini sejalan dengan penelitian di Makasar bahwa penderita BSK pada laki-laki 79,9% dan penelitian di Denpasar juga menunjukkan BSK lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan yaitu 3 : 1 (11) Testosteron pada laki-laki memicu terbentuk Kristal batu dengan mengurangi osteopontin diginjal dan peningkatan ekskresi oksalat di urin. (10,11)

BSK banyak ditemukan pada rentang usia 31 – 40 tahun sebesar 62,5%. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian tahun 2012 di Makasar bahwa frekuensi BSK terbanyak di usia 31-45 tahun (40%), hal ini dikarenakan pada usia < 60 tahun tahun dipengaruhi lama dan kurangnya ekskresi dari zat pembentuk batu. (11)

### **Hasil Penelitian**

Berdasarkan uji statistik *Chi-Square* dengan hubungan pola makan dengan BSK didapatkan nilai  $p\text{-value} = 0,000$  ( $\alpha < 0,05$ ) yang berarti terdapat hubungan antara pola makan yang salah dengan timbulnya BSK. Hal ini di dukung oleh penelitian Rabie 2010 bahwa pola makan salah merupakan faktor resiko terbentuknya batu saluran kemih (8). Asupan harian rata-rata konsumsi makanan yang tinggi kandungan lemak dari hasil wawancara FFQ lebih tinggi pada penderita BSK dibandingkan dengan pasien bukan BSK. Konsumsi sumber lemak yang berlebihan didalam sistem pencernaan akan mengikat kalsium bebas, sehingga oksalat diresorpsi menjadi lebih banyak sehingga terjadi hiperoksaluria. (5,8). Mengonsumsi makanan kaya oksalat seperti the, kopi instan, soft drink, jeruk sitrum dan bayam juga bisa menjadi faktor resiko BSK. (14)

Uji statistik secara *Chi-Square* hubungan kadar kolesterol darah dengan BSK didapat hasil  $p\text{-value} = 0,001$  ( $\alpha < 0,05$ ) yang berarti terdapat hubungan bermakna antara kadar kolesterol darah dengan kejadian BSK dengan Rasio prevalen sebesar 6,8 artinya seseorang dengan kadar kolesterol darah tinggi punya kecenderungan 6,8 kali untuk terjadi BSK dibandingkan dengan orang yang kadar kolesterol darahnya normal hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Satoshi et al 2010 terdapat hubungan antara hiperkolesterolemia dengan BSK (7).

Adanya kadar kolesterol yang tinggi dalam darah akan disekresi melalui glomerulus akan merangsang agregasi dengan Kristal kalsium oksalat dan kalsium totas sehingga terbentuk batu (11,12) kadar kolesterol yang tinggi dalam darah akan dibuang melalui glomerulus ginjal dan bercampur dengan air kemih, kolesterol yang terdapat dalam air kemih mengadakan ikatan dengan Kristal-kristal yang larut dalam air kemih sehingga menjadi BSK (12,13)

### **Kesimpulan**

1. Terdapat hubungan antara pola makan dengan kejadian batu saluran kemih.
2. Terdapat hubungan antara kadar kolesterol darah dengan kejadian batu saluran kemih.
3. Pola makan salah 6,19 kali beresiko terjadi batu saluran kemih.
4. Kadar kolesterol darah tinggi 6,8 kali beresiko terjadinya batu saluran kemih.

### **Saran**

1. Kepada masyarakat agar menjaga dietetic dengan pola makan yang baik .
2. Bahan makanan yang tinggi lemak dan makanan siap saji serta makan food agar tidak di konsumsi.
3. Petugas kesehatan agar lebih mempromosikan dengan penyuluhan kepada masyarakat untuk diet rendah lemak sehingga prevalensi BSK tidak meningkat.

### **Daftar Pustaka**

1. Raharjo D HR. Perkembangan penatalaksanaan batu ginjal di RSCM tahun 2007-2012. *J I Bedah Indonesia*. 2014; 32(2): p. 58-63.
2. Munawwarah A. Prevalensi Batu Saluran Kemih di Ruang Rawat Bedah RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala Banda Aceh 2011.
3. Purnomo BB. Dasar-dasar Urologi. Ketiga ed. Jakarta: Sagung Seto; 2011.
4. Lina N. Faktor-faktor risiko kejadian batu saluran kemih pada laki-laki di RS Dr. Kariadi, RS Roemani dan RSI Sulta Agung Semarang; 2010. Sediaoetama AD. Ilmu Gizi untuk Mahasiswa dan Profesi 7<sup>th</sup> ed. Jakarta: Penerbit Dian Rakyat; 2011.
5. Trihono. Riset Kesehatan Dasar (RIKESDAS) 2013 Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI; 2013.
6. Satoshi H. Kidney Stone Disease and Risk Factor of CHD. *International Journal of Urology*. 2010.
7. Rabie Halim A. Urolithiasis in Adults Clinical and biochemical aspects. *Saudi Med J*. 2010 26(26): p.705-713.
8. Schiedl A. Nephrocalcinosis and hiperlipidemia in rats fed a cholesterol and fat rich diet: association with hiperoxaluria, altered kidney and bone minerals, and renal tissue phospholipid-calcium interaction. *Spinger Verlag*. 2000;(28).
9. Studigdo Sastroasmoro dan Sofyan Ismael. Dasar-dasar Metodology Penelitian Klinik. 4<sup>th</sup> ed. Jakarta: Sagung Persaja; 2011.
10. Kasper DL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18<sup>th</sup> ed. Singapura: Mc Graw-Hill; 2011.
11. Abbagani S, Gundimedia SD, Varre S. Ponnala D. Kidney Stone Disease. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*. 2010 May – July: I(1).
12. Ratu G, Badji A. Handyoeno. Profil Analisis Batu Saluran Kemih di Laboratorium Patologi Klinik. *Indonesia Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 2011 Juli;III(12).
13. Potts JM. Essential Urology: A Guide To Clinical Practice Amerika Serikat: Humana Press

## Potensi Zink Dalam Tatalaksana Berbagai Penyakit

<sup>1</sup>Nesyana Nurmadilla, <sup>2</sup>Marisa\*

<sup>1</sup>*Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim  
Indonesia, Makassar*

<sup>2</sup>*Bagian Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda  
Aceh,*

*\*corresponding author: marisa@unsyiah.ac.id*

### Abstrak

Zink (Zn) merupakan mikromineral terbanyak kedua di dalam tubuh manusia dan terlibat dalam berbagai proses penting dalam tubuh di antaranya replikasi sel, pertumbuhan, dan imunitas tubuh. Zn banyak terkandung dalam bahan makanan sumber protein utamanya protein hewani. Sayangnya, harga bahan makanan protein hewani umumnya kurang terjangkau. Di sisi lain, bahan makanan protein nabati memiliki kandungan Zn yang relatif lebih rendah dan mengandung fitat dalam jumlah banyak sehingga menurunkan bioavailabilitas Zn. Hal ini menyebabkan defisiensi Zn sering terjadi di negara-negara berkembang. Manifestasi klinis defisiensi Zn bervariasi mulai dari penurunan nafsu makan, gangguan pertumbuhan, diare, dan penurunan berat badan. Suplementasi Zn diketahui memberikan manfaat terhadap tatalaksana berbagai macam penyakit seperti diare, lepra, tuberkulosis, dan *common cold*.

### Abstract

Zinc (Zn) is the second largest micromineral in human body and is involved in many important processes in the body including cell replication, growth, and immunity. Zn contained in dietary protein

especially animal protein. Unfortunately, the price of animal protein food is generally less affordable. On the other hand, vegetable protein foods contain relatively lower Zn and contain phytate in large quantities resulting in lower bioavailability of Zn. This causes Zn deficiency often occurs in developing countries. Zn deficiency's clinical manifestations varied ranging from decreased of appetite, growth impairment, diarrhea, and weight loss. Zn supplementation are known to provide benefits to the treatment of various diseases such as diarrhea, leprosy, tuberculosis, and the common cold.

## **Pendahuluan**

Tubuh manusia mengandung 1,5–2,5 g Zn yang tersebar di berbagai jaringan, organ, dan cairan tubuh utamanya hati, pankreas, ginjal, tulang, dan otot.<sup>1,2</sup> Sebagai mikromineral terbanyak kedua di dalam tubuh<sup>2</sup>, Zn berperan dalam berbagai macam proses dalam tubuh seperti pembelahan sel, pembentukan tulang, dan pertahanan tubuh.<sup>1</sup> Selain itu, Zn juga merupakan komponen dari sejumlah enzim seperti karbonik anhidrase, alkalin fosfatase, alkohol dehidrogenase, karboksipeptidase, aminopeptidase, superoksida dismutase, kolagenase, dan poliglutamat hidrolase.<sup>1</sup> Zn juga diketahui dapat mempengaruhi metabolisme karbohidrat. Adanya defisiensi Zn dapat menurunkan respon insulin yang menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Fungsi Zn lainnya berkenaan dengan laju metabolik basal.<sup>1</sup> Subjek dengan diet restriksi Zn diketahui mengalami penurunan hormon tiroid dan laju metabolisme basal.<sup>3</sup>

## **Digesti, absorpsi, dan ekskresi**

Proses digesti Zn dimulai bersamaan dengan protein sebab Zn umumnya terkandung dalam bahan makanan sumber protein.<sup>1</sup> Setelah terpisah dari protein, Zn akan diabsorpsi di sepanjang usus utamanya di bagian proksimal.<sup>1,4,5</sup> Terdapat dua mekanisme absorpsi Zn yakni

*carrier-mediated transport* dan difusi. *Carrier-mediated transport* merupakan proses absorpsi yang diperantarai oleh protein *Zrt- and Irt-like protein 4 (ZIP4)* yang berfungsi membawa Zn melewati membran *brush border* untuk masuk ke enterosit. Di sisi lain, difusi adalah proses absorpsi Zn melalui *tight junctions* enterosit yang akan terjadi jika asupan Zn  $\geq 20$  mg.<sup>1</sup>

Beberapa substansi seperti asam sitrat, prostaglandin, histidin, dan sistein diketahui berperan sebagai ligan untuk Zn sehingga dapat meningkatkan absorpsi Zn.<sup>1</sup> Sebaliknya, fitat<sup>1,4,5</sup> dan adanya penyakit saluran cerna<sup>6</sup> diketahui akan menurunkan absorpsi Zn. Faktor lain seperti usia dan kehamilan juga diduga dapat mempengaruhi absorpsi Zn. Suatu penelitian pada hewan coba menunjukkan bahwa absorpsi Zn menurun pada usia lanjut dan meningkat di akhir kehamilan.<sup>4</sup>

Di dalam sel, Zn berikatan dengan metalotionein.<sup>1</sup> Metalotionein adalah protein intraseluler yang banyak mengandung sistein<sup>7,8</sup> dan ditemukan di semua jaringan tubuh. Selain memfasilitasi penyimpanan Zn, metalotionein juga berkontribusi pada distribusi dan transfer Zn ke enzim, *gene-regulatory molecules*, atau akseptor protein lainnya.<sup>1</sup>

Sebagian besar Zn diekskresikan melalui saluran cerna sementara sisanya melalui kulit, rambut, ginjal, semen, dan menstruasi. Zn yang diekskresikan lewat saluran cerna berasal dari Zn yang tidak diabsorpsi, sumber endogen, dan pengelupasan sel intestinal. Jumlah Zn yang diekskresikan bergantung pada kadar Zn dalam tubuh.<sup>1</sup>

Terdapat mekanisme homeostasis yang menjaga agar kadar Zn dalam tubuh stabil. Jika asupan Zn rendah, sintesis ZIP 4 akan ditingkatkan sehingga lebih banyak Zn yang dapat diabsorpsi. Pada saat yang sama, sekresi Zn endogen ke dalam lumen usus diturunkan.<sup>4</sup>

Sebaliknya jika asupan tinggi, maka ZIP 4 akan didegradasi dengan cepat yang disertai dengan peningkatan sekresi Zn endogen ke dalam lumen usus.<sup>4</sup> Pada masa kehamilan, homeostasis Zn janin dijaga dengan meningkatkan ekspresi metalotionein hepar janin sehingga mencegah janin mengalami efek negatif defisiensi seng apabila asupan Zn ibu tidak adekuat. Sebelum hepar janin terbentuk dan berfungsi baik, fungsi hepar ini dipegang oleh plasenta.<sup>9</sup>

## **Fungsi**

Proses pertumbuhan terjadi melalui pembelahan sel dan membutuhkan sintesis *deoxyribonucleic acid* (DNA), *ribonucleic acid* (RNA), dan protein. Beberapa *zinc-dependent enzyme* diketahui berperan dalam proses sintesis DNA, RNA, dan protein seperti DNA polimerase<sup>3,10,11</sup>, RNA polimerase, *reverse transcriptase*, dan faktor transkripsi IIIA.<sup>12</sup>

Pertumbuhan juga dipengaruhi secara hormonal oleh *growth hormone* (GH) dan *insulin-like growth factor-I* (IGF-I). GH disekresi dari kelenjar pituitari anterior yang mengandung Zn dalam jumlah tinggi.<sup>12</sup> Sekresi GH akan memicu sintesis IGF-I dan glikogen di hepar, meningkatkan sintesis protein di otot, meningkatkan lipolisis di jaringan adiposa, dan merangsang pertumbuhan tulang. IGF-I lalu berikatan dengan reseptor IGF yang kemudian mengaktifasi *insulin response substrates-1/2* (IRS-1/2). Fosforilasi IRS-1/2 akan menginisiasi *mitogen-activated protein kinase* yang akan menginduksi faktor transkripsi dan memicu proliferasi sel.<sup>12</sup> Beberapa studi telah membuktikan bahwa defisiensi Zn dapat menyebabkan penurunan sekresi GH dan konsentrasi *circulating GH*.<sup>13,14</sup> Studi lain yang dilakukan oleh Oner dkk.<sup>15</sup> menemukan bahwa suplementasi Zn dapat memperbaiki pertumbuhan

tulang pada hewan coba yang mengalami defisiensi Zn. Hasil serupa juga didapatkan dari studi yang dilakukan oleh Hamza dkk.<sup>16</sup> Pada studinya, Hamza dkk.<sup>16</sup> menemukan bahwa anak yang mengalami defisiensi GH memiliki kadar IGF-I dan zink serum yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan anak normal. Kadar IGF-I dan zink serum ini kemudian meningkat secara signifikan setelah anak tersebut mendapatkan suplementasi Zn.<sup>16</sup>

Insulin merupakan salah satu hormon yang diperlukan dalam proses pertumbuhan, yang sekresi dan mekanisme kerjanya dipengaruhi oleh Zn. Adanya defisiensi Zn dapat menyebabkan penurunan kadar insulin serum, peningkatan degradasi insulin, dan penurunan sensitivitas jaringan terhadap kerja insulin.<sup>17</sup>

Zink diketahui berkaitan erat dengan sistem imun. Adanya defisiensi Zn diketahui dapat mempengaruhi proses fagositosis, pertumbuhan sel T dan sel B, serta sekresi dan fungsi dari sitokin.<sup>18</sup> Studi pada hewan coba menemukan bahwa defisiensi Zn menyebabkan atrofi timus, penurunan jumlah splenosit, dan penurunan respon antigen sel T.<sup>19</sup> Studi lain yang dilakukan pada manusia menemukan bahwa terjadi penurunan aktivitas serum timulin, penurunan aktivitas *NK-cell lytic*, dan penurunan aktivitas sel T-sitolitik pada keadaan defisiensi Zn ringan.<sup>20</sup>

### **Bahan makanan sumber dan toksisitas**

Zink terdapat dalam bahan makanan yang mengandung protein.<sup>1</sup> Daging dan organ mamalia, unggas, krustasea, dan ikan merupakan sumber Zn yang paling baik sebab memiliki kandungan Zn tinggi dan tidak mengandung fitat. Sereal dan polong-polongan memiliki kandungan Zn dalam jumlah sedang tetapi banyak mengandung fitat. Sayur dan buah umumnya memiliki kandungan Zn yang rendah.<sup>4,6</sup>

Zink juga tersedia dalam bentuk suplemen. Kandungan Zn pada suplemen berbeda-beda bergantung pada bentuk ikatan Zn pada suplemen tersebut. Suplemen zink glukonat memiliki kandungan Zn sebesar 14,3%, zink sulfat 23%, sedangkan zink klorida 48%. Zink klorida, zink sulfat, dan zink asetat sangat mudah diserap sedangkan zink karbonat dan zink oksida cenderung sulit untuk diserap.<sup>1</sup>

*Tolerable upper intake* untuk asupan Zn adalah 40 mg/ hari. Jika dikonsumsi berlebih, Zn akan menyebabkan toksisitas dengan manifestasi klinis berupa sakit kepala, mual, muntah, dan diare berdarah. Konsumsi Zn sebanyak 40 mg jangka panjang juga dapat menyebabkan defisiensi Cu, kelemahan, dan ataksia.<sup>1</sup>

### **Defisiensi**

Sekitar dua juta orang mengalami defisiensi Zn di seluruh dunia. Defisiensi Zn dapat disebabkan kurangnya konsumsi bahan makanan sumber, sindrom malabsorpsi, penyakit ginjal kronik, dan *alcoholic liver disease*. Di negara berkembang, faktor ekonomi menjadi salah satu alasan kurangnya konsumsi bahan makanan sumber Zn.<sup>18,21</sup> Manifestasi klinis defisiensi Zn moderat dapat berupa gangguan pertumbuhan, kulit kasar, penurunan nafsu makan, lambatnya penyembuhan luka, dan gangguan neuro-sensoris.<sup>18</sup>

### **Suplementasi Zn dalam tatalaksana penyakit**

Dalam tiga dekade terakhir, telah banyak studi eksperimental yang menguji Zn sebagai salah satu alternatif terapi pada berbagai penyakit yang diakibatkan oleh virus dan bakteri. Prasad dkk.<sup>22</sup> pada studinya menemukan bahwa suplementasi Zn dapat mempersingkat durasi *common cold* dan menurunkan *severity scores* secara signifikan dibandingkan dengan grup plasebo. Selain itu, Zn juga diketahui dapat

menurunkan durasi, *severity*, dan insidens diare pada anak-anak di negara berkembang. Koreksi Zn pada kasus defisiensi Zn dapat meningkatkan absorpsi air dan elektrolit sehingga mempercepat regenerasi epitel usus dan meningkatkan enzim *brush-border* enterosit.<sup>21,23</sup> Suplementasi Zn juga diketahui memberikan efek menguntungkan pada pasien lepra berupa penurunan insidens dan *severity* nodus eritema leprosum, penurunan ukuran granuloma, dan peningkatan limfosit secara berkala.<sup>24-26</sup> Suplementasi Zn pada pasien tuberkulosis juga memberikan hasil peningkatan konsentrasi retinol plasma, konversi sputum yang lebih cepat, dan perbaikan lesi paru.<sup>27</sup>

## **Kesimpulan**

Zink merupakan mikromineral yang memiliki berbagai fungsi krusial dalam tubuh. Adanya defisiensi Zn akan menimbulkan beberapa gangguan dan penyakit yang dapat ditangani dengan melakukan koreksi konsentrasi Zn melalui pemberian suplemen Zn.

## **Daftar Pustaka**

1. Gropper SS, Smith JL. *Advanced Nutrition and Human Metabolism*. Edisi ke-6. Wadsworth: Cengage Learning, 2012. hal.500–10.
2. Erick M. Nutrition in pregnancy and lactation. Dalam: Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL, editor. *Krause's Food and the Nutrition Care Process*. Edisi ke-13. Elsevier: Saunders, 2012. hal.340–65.
3. Wada L, King J. Effect of low zinc intakes on basal metabolic rate, thyroid hormones, and protein utilization in adult men. *J Nutr* 1986;116:1045–53.
4. King JC, Cousins RJ. Zinc. Dalam: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, editor. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Edisi ke-11. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014. hal.189–205.
5. Giles E, Doyle LW. Zinc in extremely low birth weight or very preterm infants. *Neoreviews* 2007;8:e165–72.

6. Brown KH, Wuehler SE, Peerson JM. The importance of zinc in human nutrition and estimation of the global prevalence of zinc deficiency. *Food and Nutrition Bulletin* 2001;22:113–25.
7. Donangelo CM, King JC. Maternal zinc intakes and homeostatic adjustment during pregnancy and lactation. *Nutrients* 2012;4:782–98.
8. King JC. Determinants of maternal zinc status during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1334S–43S.
9. Carey LC, Coyle P, Philcox JC, Rofe AM. Ethanol decreases zinc transfer to the fetus in normal but not metallothionein-null mice. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:1236–1240.
10. Salgueiro MJ, Zubillaga MB, Lysionek AE, Caro RA, Weill R, Boccio JR. The role of zinc in the growth and development of children. *Nutrition* 2002;18:510–9.
11. Rwebembera AAB. *Relationship between infant birthweight  $\leq 2000$  gms and maternal zinc levels at Muhimbili National hospital, Dar-es-Salaam Tanzania* (disertasi). Tanzania: University of Dar-es-Salaam, 2003.
12. MacDonald RS. The role of zinc in growth and cell proliferation. *J Nutr* 2000;130:1500S–8S.
13. Root AW, Duckett G, Sweetland M, Reiter EO. Effects of zinc deficiency upon pituitary function in sexually mature and immature male rats. *J Nutr* 1979;109:958–64.
14. Roth HP, Kiechgessner M. Course of concentration changes of growth hormone, IGF-I, insulin, and peptide in serum, pituitary, and liver of zinc-deficient rats. *J Anim Phys Anim Nutr* 1997;77:91–101.
15. Oner G, Bhaumick B, Bala RM. Effect of zinc deficiency on serum somatomedin levels and skeletal growth in young rats. *Endo* 1984;114:1860–3.
16. Hamza RT, Hamed AI, Sallam MT. Effect of zinc supplementation on growth hormone insulin growth factor axis in short Egyptian children with zinc deficiency. *Italian Journal of Pediatrics* 2012;38:21–7.
17. Brandao-Neto J, Stefan V, Mendonca BB, Bloise W, Castro AVB. The essential role of zinc in growth. *Nutrition Research* 1995;15:335–358.
18. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: 50 years later. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2012;26:66–9.

19. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* 1998;68:447–63.
20. Prasad AS, Meftah S, Abdallah J, Kaplan J, Brewer GJ, Bach JF, dkk. Serum thymulin in human zinc deficiency. *J Clin Invest* 1988;82:1202–10.
21. Negi KS, Kandpal SD, Kukreti M. Epidemiological factors affecting low birth weight. *JK Science* 2008;8:31–4.
22. Prasad AS, Beck FJW, Bao B, Snell D, Fitzgerald JT. Duration and severity of symptoms and levels of plasma interleukin-1 receptor antagonist, soluble tumor necrosis factor receptor, and adhesion molecules in patients with common cold treated with zinc acetate. *J Inf Dis* 2008;197:795–802.
23. Haque KM, Binder HJ. Zinc in the treatment of acute diarrhea: current status and assessment. *Gastroenterology* 2006;130:2201–05.
24. George J, Bhatia VN, Balakrishnan S, Ramu G. Serum zinc/ copper ratio in subtypes of leprosy and effect of oral zinc therapy on reactional states. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1991;59:20–24.
25. Mathur N, Bumb RA, Mangal HN. Oral zinc in recurrent erythema nodosum leprosum reaction. *Lepr India* 1983;55:547–52.
26. Mathur NK, Bumb RA, Mangal HN, Sharma ML. Oral zinc as an adjunct to dapsone in lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1984;52:331–8.
27. Karyadi E, West CE, Schultink W, Nelwan RH, Gross R, Amin Z, Dolmans WM, Schlebusch H, Vandermeer JW. A double-blind-placebo-controlled study of vitamin A and zinc supplementation in persons with tuberculosis in Indonesia: effects on clinical response and nutritional status. *Am J Clin Nutr* 2002;75:720–7.

## Deteksi Resistensi *Mycobacterium kusta* Secara Molekuler

Mudatsir

*Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala  
Banda Aceh. Email: mudatsir@unsyiah.ac.id*

### Abstrak

Penyakit kusta atau Morbus Hansen adalah penyakit kronik yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*. Basil ini pertama menyerang saraf tepi, selanjutnya dapat menyerang kulit, mukosa mulut dan saluran nafas atas, dan organ-organ lainnya. Sampai saat ini penyakit kusta masih merupakan masalah kesehatan terutama di negara-negara berkembang termasuk Indonesia. Sejak dimulainya pengobatan *Multydrug Therapy* (MDT) pada tahun 1980 banyak penderita kusta dapat disembuhkan dan dengan sendirinya jumlah penderita kusta terdaftar juga berkurang. Namun, munculnya laporan resistensi terhadap satu atau lebih antibiotik yang digunakan merupakan ancaman serius terhadap program pengendalian penyakit kusta karena MDT yang digunakan selama ini sangat efektif dalam pengobatan penyakit kusta. Uji resistensi *Mycobacterium leprae* secara konvensional sampai sekarang masih menjadi kendala karena bakteri tersebut belum berhasil dibiakkan dalam media buatan. Namun pada era biologi molekuler seperti sekarang ini kendala ini mulai dapat diatasi. Uji resistensi secara molekuler yang sering dilakukan untuk mendeteksi gen *rpoB*, *folP1* dan *gyrA* yang merupakan gen-gen yang berperan dalam resistensi *M. leprae* terhadap rifampisin, dapson dan golongan kuinolon

**Kata Kunci:** *Multydrug Therapy* (MDT), Resistensi, Kusta, gen *rpoB*, *folP1* dan *gyrA*

### Pendahuluan

Penyakit kusta merupakan penyakit menular yang masih menjadi masalah kesehatan di beberapa Negara didunia, termasuk Indonesia. Penyakit kusta banyak menimbulkan masalah bukan hanya dalam segi medis saja tetapi juga dari segi mental, sosial, ekonomi dan budaya penderita. Kusta termasuk salah satu dari 10 penyakit tropis yang terabaikan (*neglected tropical diseases*)<sup>(1)</sup>. Penderita kusta tersebut membutuhkan dukungan dari berbagai pihak seperti keluarga, tenaga kesehatan dan masyarakat sekitar dalam menghadapi dalam kehidupan sehari-hari yang penuh tekanan.

*World Health Organization* (WHO) telah mencanangkan program eliminasi kusta di seluruh dunia tahun 1990, dimana setiap negara harus menurunkan prevalensi kusta di bawah 1/10.000 penduduk pada tahun 2000. Dari semua kasus di dunia 82% terdapat di 5 negara, yaitu Brazil, India, Indonesia, Congo dan Bangladesh<sup>(2)</sup>. Di Indonesia sendiri masih terdapat sejumlah kantong-kantong kusta dengan angka prevalensi secara nasional 0,86/10.000 penduduk<sup>(3)</sup>.

Pengendalian kusta menunjukkan hasil yang cukup signifikan dengan dilaksanakannya *Multidrug Therapy* (MDT). Program Pengobatan MDT yang telah dimulai sejak tahun 1980 menunjukkan hasil yang luar biasa dengan menurunnya jumlah penderita kusta secara dramatik dari 5,4 juta orang yang terdaftar (dari estimasi total 10-12 juta) ditahun 1985, menjadi tinggal 770.000 orang (dari estimasi total 1,6 juta) di tahun 2000. Menurut WHO jumlah penderita kusta baru sampai akhir tahun 2013 di seluruh dunia berjumlah 215.656 orang<sup>(4)</sup>. Menurunnya penderita kusta baru menunjukkan keberhasilan dalam pengobatan penyakit kusta, namun beberapa tahun belakangan ini mulai dilaporkan

adanya resistensi agen penyebab kusta yaitu *Mycobacterium leprae* resisten terhadap MDT tersebut.

Sejumlah kasus kusta yang diobati dengan MDT mulai menunjukkan tidak adanya respon terhadap MDT. Adanya kasus resistensi MDT tersebut bila tidak dideteksi akan menjadi masalah baru dalam pengendalian penyakit kusta. Pemeriksaan resistensi terhadap *M. kusta* tidak dapat dilakukan dengan metode mikrobiologi konvensional karena bakteri ini tidak bisa dibiakkan pada medium artifisial. Metode konvensional untuk mendeteksi resistensi menggunakan hewan coba seperti tikus untuk uji resistensi terhadap obat tidak efektif. Kekeurangan dari metode tersebut adalah sangat rumit, memakan waktu dan hanya bisa dilakukan pada laboratorium tertentu serta tidak praktis<sup>(5)</sup>.

Artikel ini akan membahas tentang cara mendeteksi kasus resistensi terhadap MDT secara molekuler. Analisis resistensi molekuler ini yang akan dibahas mencakup epidemiologi kusta, regimen pengobatan MDT pada penderita kusta. Analisis mendalam juga akan dilakukan dengan metode deteksi resistensi MDT secara molekuler pada *M. leprae* khususnya pada gen *rpoB*, *folP1* dan *gyrA* yang merupakan gen-gen yang berperan dalam penentuan resistensi terhadap rifampisin, dapson dan golongan kuinolon.

### **Epidemiologi Penyakit Kusta**

Penderita kusta di seluruh dunia menurun drastis karena tahun 1993 WHO mencanangkan program “*Elimination of Leprosy by the year 2000*”, dimana seluruh negara di dunia harus menurunkan prevalensi kusta di bawah 1 per 10.000 penduduk agar kusta tidak lagi menjadi masalah kesehatan<sup>(6)</sup>. Dengan Program Pengobatan *Multi Drug Therapy* (MDT) yang telah dimulai sejak tahun 1980, jumlah keseluruhan

penderita kusta di seluruh dunia telah berkurang secara dramatik dari 5,4 juta orang yang terdaftar (dari estimasi total 10-12 juta) ditahun 1985, menjadi tinggal 770.000 orang (dari estimasi total 1,6 juta) di tahun 2000. Pada akhir tahun 2014 jumlah penderita kusta di seluruh dunia berjumlah 180.464<sup>(7)</sup>

Program eliminasi kusta tahun 2000 tersebut memang bisa dicapai oleh beberapa negara, namun Indonesia tidak bisa mencapai pada tahun tersebut karena beberapa kendala. Meskipun angka prevalensi kusta pada tahun 2000 telah turun sampai 1,09/10.000 penduduk, tercatat masih ada kabupaten dan propinsi di Indonesia yang angka prevalensinya di atas target Penyebaran penyakit ini di Indonesia tidak merata, sebagian besar kasus ditemukan di Indonesia Bagian Timur disertai adanya kantong-kantong endemik dengan prevalensi cukup tinggi<sup>(8)</sup>.

### **Regimen Pengobatan *Multidrug Therapy* pada Penderita Kusta**

Pada era sebelum tahun 1940 untuk mengobati penderita kusta menggunakan suntikan minyak *chaulmogra*, namun cara ini menimbulkan banyak efek samping dan perlu waktu sangat lama<sup>(8,9)</sup>. Sejak ditemukannya DDS (*Diamino-DiphenylSulphone*) tahun 1942 dimulailah era kemoterapi antikusta yang menunjukkan hasil yang nyata secara klinik dan bakteriologik. Pengobatan penderita bertujuan membunuh kuman kusta, dengan demikian pengobatan akan: 1) memutuskan mata rantai penularan, 2) menyembuhkan penyakit penderita dan, 3) mencegah terjadinya cacat atau mencegah bertambahnya cacat yang sudah ada sebelum pengobatan.<sup>(8)</sup>

Penggunaan *Multidrug Therapy* (MDT) dilakukan dengan mengkombinasi dua atau lebih obat anti kusta, yang salah satunya harus

terdiri atas rifampisin sebagai anti kusta yang sifatnya bakterisid kuat dengan anti kusta lain yang bersifat bakteriostatik. Rifampisin diberikan hanya sebulan sekali.<sup>(9,10)</sup> Beberapa laporan tidak menunjukkan ada efek toksik telah dilaporkan dalam kasus dari pemberian rifampisin ini. Biasanya penderita urin akan berwarna kemerahan sedikit selama beberapa jam setelah pemberian. Hal ini harus dijelaskan kepada pasien saat mulai MDT. Klofazimin paling aktif bila diberikan setiap hari. Obat ini ditoleransi dengan baik dan hampir tidak beracun dalam dosis yang digunakan untuk MDT. Obat ini menyebabkan perubahan warna hitam kecoklatan dan kekeringan kulit. <sup>(8,10)</sup> Namun, ini menghilang dalam waktu beberapa bulan setelah menghentikan pengobatan. Ini harus dijelaskan kepada pasien yang mulai MDT rejimen untuk kusta MB. Obat ini sangat aman dalam dosis yang digunakan dalam MDT dan efek samping yang jarang terjadi. Efek samping utama adalah reaksi alergi, menyebabkan ruam kulit gatal dan dermatitis eksfoliatif. Pasien yang diketahui alergi terhadap salah satu obat sulfa tidak boleh diberikan dapson.<sup>(1,8,11)</sup>

### **Metode Deteksi Resistensi *Multidrug Therapy* Secara Molekuler**

Terapi MDT diperkenalkan untuk pengendalian kusta dengan tujuan untuk meminimalkan terjadinya resistensi obat pada *Mycobacterium leprae*. Penggunaan MDT dalam pengendalian kusta secara nyata menurunkan prevalensi kusta secara global selama dua dekade terakhir. Namun, sekarang mulai dilaporkan adanya resistensi terhadap MDT ini diberbagai negara di dunia. Informasi adanya resistensi ini sangat penting untuk mengevaluasi kemanjuran MDT dan untuk menjaga efektivitas arus strategi pengendalian kusta. Oleh karena itu diperlukan

teknik secara molekuler untuk mendeteksi resistensi *M. leprae* terhadap antibiotik MDT tersebut.

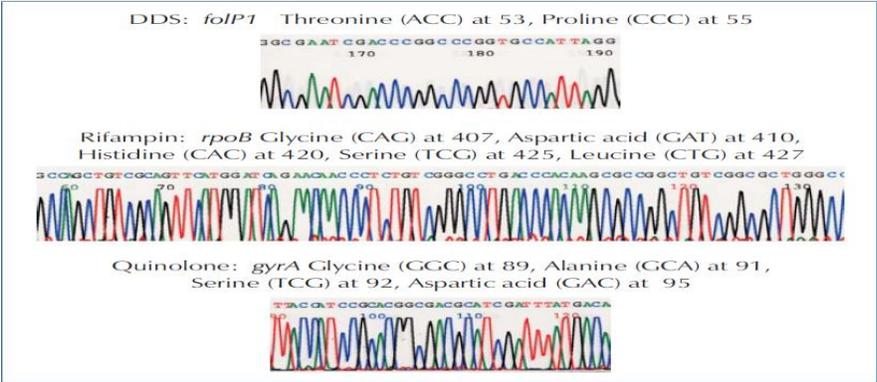
Deteksi resistensi secara konvensional dengan metode difusi atau dilusi tidak dapat dilakukan pada *M. leprae* karena bakteri ini tidak dapat dibiakkan pada media artifisial (media buatan). Sebelum berkembangnya teknik biologi molekuler untuk memeriksa adanya kekebalan atau resistensi terhadap obat kusta, hanya bisa lewat inokulasi *M. kusta* pada telapak kaki tikus. Tikus yang telah terinfeksi tersebut diberi obat anti kusta untuk melihat apakah jumlah kuman berkurang atau tidak. Prosedur ini memerlukan waktu minimal 6 bulan sebelum diketahui apakah ada resistensi atau tidak<sup>(12)</sup>. Metode pemeriksaan secara konvensional untuk mendeteksi resistensi menggunakan hewan coba ini untuk uji resistensi terhadap obat tidak efektif. Kekeurangan dari metode tersebut adalah sangat rumit, memakan waktu dan hanya bisa dilakukan pada laboratorium tertentu serta tidak praktis.

Kini dengan teknik biomolekuler, dalam waktu 3 hari sudah bisa diketahui adanya resistensi lewat analisis adanya mutasi pada DNA dari *M. leprae*<sup>(13,14)</sup>. Dari beberapa laporan hasil penelitian menunjukkan frekuensi mutasi *M. leprae* dalam resistensi obat menentukan wilayah gen yang berpengaruh pada resistensi MDR adalah gen *folP1*, *rpoB*, dan gen *gyrA*. Ketiga gen tersebut sekarang digunakan untuk mendeteksi resistensi resisten terhadap dapson, rifampisin, dan ofloxacin. Untuk mengetahui resistensi terhadap gen tersebut dilakukan sekuensing DNA terhadap *M. leprae*<sup>(15)</sup>.

Resistensi terhadap regimen MDT seperti dapson, rifampisin dan ofloxacin, berlangsung pada asam amino substitusi yang mengikat obat tersebut. Cara yang dapat dilakukan untuk mengetahui mekanisme

resistensi dapat dilakukan dengan menggunakan metode uji berbasis DNA sekuensing dan deteksi DNA dengan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) secara langsung. Untuk mengetahui resistensi terhadap gen tersebut dilakukan sekuensing DNA terhadap *M. kusta*.Lokus yang mengalami mutasi terhadap MDR dapat dilihat pada gambar berikut. Daerah gen yang digunakan untuk mendeteksi MDR secara molekuler adalah adalah gen folP1, rpoB, dan gen gyrA.<sup>(15,16,17)</sup>

Langkah pertama dalam deteksi resistensi adalah ekstraksi DNA sampel, kemudian diikuti oleh amplifikasi oleh Polymerase Chain Reaction (PCR) daerah menentukan resisten yaitu di gen rpoB, folP dan gen gyrA. Amplifikasi daerah target akan dikonfirmasi oleh agarosa elektroforesis . Produk PCR kemudian dimurnikan dan dilanjutkan dengan sekuensing fragmen pendek. Daerah mutasi yang diamati setelah sekuensing digunakan untuk mengetahui daerah mutasi terhadap gen folP1, rpoB, dan gen gyrA<sup>(15)</sup>. Daerah mutasi tersebut dapat dilihat pada gambar 1 berikut.



**Gambar 1.** Mutasi dan resistensi terhadap MDT<sup>(15)</sup>

Prinsip deteksi secara biologi molekuler adalah melihat urutan nukleotida pada gen yang menyandi enzim dimana obat anti kusta

bekerja. Sebagai contoh, DDS bekerja menghambat enzim dehydropteroat dimana enzim tersebut disandi oleh gen *folP*. Urutan nukleotida normal dari gen *folP* ini telah diketahui dari bank data. Dengan membandingkan urutan nukleotida hasil sekuensing isolat *M.leprae* yang dicurigai dengan urutan nukleotida yang normal, dapat dilihat terjadinya mutasi. Perubahan nukleotida ini menyebabkan perubahan asam amino yang selanjutnya merubah enzim yang dibentuknya. Akibatnya DDS tidak bisa lagi bekerja pada enzim dihydropteroate synthase yang telah berubah sifat ini <sup>(18)</sup>. Begitu pula mutasi pada gen *rpoB* akan menyebabkan terjadinya resistensi terhadap rifampisin karena enzim dimana obat tersebut bekerja telah berubah.<sup>(19)</sup> Dari beberapa laporan hasil penelitian secara molekuler menunjukkan frekuensi mutasi *M. leprae* dalam resistensi MDT berkisar 2% sampai 5%<sup>(20,21)</sup>

## **Kesimpulan**

Resistensi terhadap regimen MDT seperti dapson, rifampisin dan ofloxacin terjadi pada asam amino substitusi yang mengikat obat tersebut. Untuk mendeteksi resistensi resistensi tersebut dapat dilakukan dengan teknik biologi molekuler terhadap gen *rpoB*, *folP1* dan *gyrA* yang merupakan gen-gen yang berperan dalam resistensi *M. leprae* terhadap rifampisin, dapson dan golongan kuinolon.

## **Daftar Pustaka**

1. World Health Organization. WHO recommended MDT regimens.<http://www.who.int/lep/mdt/regimens/en/>. 2015. Diakses tanggal 12 Oktober 2015.
2. World Health Organization. Global Leprosy Situation 2012. *Weekly Epidemiological Record*. 2013. 34: 289- 296.
3. Lystiawan Y. Menuju Indonesia Bebas Kusta. *Bulletin Perdoksi*. 2013. 2: 1-6.

4. World Health Organization. Global Leprosy Situation 2012. *Weekly Epidemiological Record*. 2013. 34: 289- 296.
5. Ebenezer, G. J., G. Norman, G. A. Joseph, S. Daniel, and C. K. Job. Drug resistant Mycobacterium leprae—results of mouse footpad studies from a laboratory in south India. *Indian Journal Leprosy*. 2002. 74:301-312.
6. Britton, WJ. And Lockwood, DNJ. Leprosy. *The Lancet*. 2004. 363: 1209-1219
7. World Health Organization . *Leprosy Today*.<http://www.who.int/lep/en/>. 2015. Diakses tanggal 12 Oktober 2015.
8. Departemen Kesehatan RI. *Buku Pedoman Nasional Pengendalian Penyakit Kusta*. 2007. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan.
9. Truman, R. *Distinguishing Genotypic Variations of Mycobacterium leprae*. 2004. National Hansen's Disease Program BPHC/HRSA, Baton Rouge, USA.
10. William DL and Gillis TP. Drug-resistant leprosy: Monitoring and current Status. *Leprosy Review*. 2012. 83: 269–281.
11. World Health Organization. *Guide to Eliminate Leprosy as a Public Health Problem*. 2010. WHO. Geneva.
12. Ebenezer, G. J., G. Norman, G. A. Joseph, S. Daniel, and C. K. Job. Drug resistant Mycobacterium leprae—results of mouse footpad studies from a laboratory in south India. *Indian Journal of Leprosy*. 2002. 74:301-312. 42.
13. Musser, J. M. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: molecular genetic insights. *Clinical Microbiology Review*.1995. 8:496-514.
14. Indropo I, Penyakit Kusta Penyakit Tua dengan Segudang Misteri. *Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar*. 2003. Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, 19 April 2003
15. World Health Organization. *Guidelines for Global Surveillance of Drug Resistance in Leprosy*. 2009. WHO, Regional Office for South-East Asia, Indraprastha Estate, Mahatma Gandhi Marg, New Delhi, India.
16. Cambau E, Chauffour-Nevejans AI, Tejmar-Kolar L, Matsuoka M and Jarlier V. Detection of Antibiotic Resistance in Leprosy Using GenoType LepraDR, a Novel Ready-To-Use Molecular Test. . *PLoS. Neglected Tropical Diseases*. 2012. 6:1739-1745.

17. Kai M, Nhu HN, Hoang AN, Hoang BD, Khanh HN, Miyamoto N, Maeda Y, Fukutomi Y, Nakata N, Matsuo M, Makino M and Nguyen HT. Analysis of Drug-Resistant Strains of *Mycobacterium leprae* in an Endemic Area of Vietnam. ***Clinical Infection Diseases***. 2011. 52: 127-132.
18. Williams, D. L., L. Spring, E. Harris, P. Roche, and T. P. Gillis. Dihydropteroate synthase of *Mycobacterium leprae* and dapsone resistance. ***Antimicrobial Agents Chemotherapy***. 2000. 44:1530-1537.
19. Honore, N., E. Perrani, A. Telenti, J. Grosset, and S. T. Cole. A simple and rapid technique for the detection of rifampin resistance in *M.leprae*. 1993. ***International Journal Leprosy and Other Mycobacterium. Diseases***. 61:600-604.
20. Weil L., Matsuo M., Kai M., Thapa P., Khadge S., Hagge DA., Brennan PJ and Vissa V. Real-Time PCR and High-Resolution Melt Analysis for Rapid Detection of *Mycobacterium leprae* Drug Resistance Mutations and Strain Types. ***Journal of Clinical Microbiology***. 2012. 5: 742–753.
21. Kai M., Nakata N., Matsuo M. Sekizuka T., Kuroda M and Makino M. 2013. Characteristic mutations found in the ML0411 gene of *Mycobacterium leprae* isolated in Northeast Asian countries. 2013. ***Infection, Genetics and Evolution*** 19: 200–204.

## **Insidensi *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dari Mukosa Hidung Paramedis di Ruang Intensif RSUD Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh**

**<sup>1</sup>Zinatul Hayati, <sup>2</sup>Ridhia Putri**

*<sup>1</sup>RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh, <sup>2</sup>Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Syiah Kuala*

### **Abstract**

*Methicillin resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) is a strain of *S. aureus* that has resistance on betalactam antibiotics, including penicillin and its derivative. MRSA-carrier paramedics were concerned to be the spreading cause to patients, particularly in intensive care rooms. This research was aimed to isolate and identify MRSA from nose mucous of paramedics in intensive rooms of dr. Zainoel Abidin Regional Public Hospital (RSUD), Banda Aceh. Samples were collected from on duty paramedics in Intensive Care Unit (ICU), Intensive Cardiac Care Unit (ICCU), Neonatal Intensive Care Unit (NICU), Pediatric Intensive Care Unit (PICU), and Heart ICU rooms. Bacteria were identified using macroscopic identification, Gram-staining, microscopic identification, and advanced tests including catalase, coagulase, and antibiotic-sensitivity tests (using disc diffusion method). Parameters observed were number of positive- and negative-MRSA samples, as well as positive percentage comparison in different rooms. Total incidence was 26% positive-MRSA. The result showed that MRSA incidence were each 8,3% in ICU, 14,3% in Heart ICU, 14,3% in ICCU, 60% in PICU and 57,2% in NICU. This results indicated that MRSA incidence on paramedics in intensive rooms of RSUDZA was categorized as hazardous due to its possibility to be the spreading cause to patients.

**Keywords:** MRSA, *Staphylococcus aureus*, nosocomial infection, paramedic, hospital.

## Pendahuluan

Infeksi merupakan suatu penyakit penyebab kematian terbesar di dunia, terutama di Indonesia. Bakteri yang menyebabkan infeksi dapat disebabkan dari orang lain (*cross infection*) maupun oleh flora normal dari inang itu sendiri. Penyembuhan infeksi dapat dilakukan dengan pemberian antibiotik. Saat ini hampir semua jenis bakteri telah menjadi lebih kuat dan tidak terpengaruh oleh antibiotik (Noer, 2012). Bakteri mengalami resistensi terhadap antibiotik, disebabkan oleh bakteri yang memiliki daya penolakan dan dapat mengurangi atau bahkan menghilangkan efektivitas antibiotik serta terjadinya mutasi genetik pada bakteri (Nursidika, *et al.*, 2014).

Tahun 1961 di Eropa muncul galur *Staphylococcus aureus* yang membawa sifat resisten terhadap metisilin dan antibiotik dari golongan beta-laktam lain. Bakteri ini disebut *methicillin resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Infeksi MRSA nosokomial di rumah sakit mampu menyebar dengan cepat dan dikenal sebagai *hospital acquired methicillin resistant Staphylococcus aureus* (HA-MRSA). Sedangkan infeksi *S. aureus* di masyarakat disebut dengan *community acquired methicillin resistant Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) (Yuwono, 2010).

Virulensi dari bakteri *S. aureus* sebagian besar terjadi melalui infeksi silang karena penyebaran dari pasien ke pasien di rumah sakit dan tempat-tempat lainnya. Perbedaannya, individu sehat mempunyai risiko lebih kecil daripada kontak infeksi yang disebabkan oleh *S. aureus*, namun mereka dapat menjadi *carrier* dari bakteri ini sehingga terjadi risiko penularan kepada pasien lain. Paramedis yang terinfeksi MRSA

ditakutkan dapat menjadi penyebab penularan ke pasien terutama di ruang intensif (Mainous, *et al.*, 2006). Infeksi nosokomial terutama terjadi di *Intensive Care Unit* (ICU) dan ruang-ruang intensif lainnya dibandingkan dengan ruang perawatan lain di rumah sakit. Faktor lain yang juga mempengaruhi adalah ruangan yang relatif kecil dengan pasien yang memiliki kondisi umum kurang baik serta jumlah tenaga medis yang kurang memadai, mengakibatkan tingginya kemungkinan infeksi akibat kontak langsung orang ke orang (Kollef, 2006).

Berdasarkan uraian yang telah dijelaskan di atas, maka perlu untuk dilakukan penelitian guna mengetahui persentase MRSA sebagai upaya dalam melakukan pencegahan dan pengendalian infeksi (PPI) dari paramedis ke pasien di ruang intensif RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh.

### **Metode Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik Instalasi Laboratorium Klinik Terpadu RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh dan berlangsung dari bulan Februari hingga Juni 2015. Pengambilan sampel dilakukan terhadap paramedis yang bertugas di ruang ICU Dewasa, ICCU, NICU, PICU dan ICU jantung.

### **Alat Dan Bahan**

Alat yang digunakan pada penelitian ini ialah inkubator, mikroskop, *biosafety cabinet*, kapas lidi steril, cawan petri, jarum inokulasi 10  $\mu$ L, kaca objek, tabung reaksi, pemanas, Erlenmeyer, lampu

Bunsen, pinset, *tissue* serta perlengkapan standar laboratorium mikrobiologi.

Bahan utama yang digunakan pada penelitian ini adalah apusan hidung kiri dan kanan paramedis ruang intensif. Media yang digunakan ialah *Transport Swabs*, *Blood Agar (BA)*, *Mueller Hinton Agar (MHA)*. Bahan lainnya yang digunakan pada penelitian ini ialah darah steril, larutan 0,5 Mac Farland, bahan untuk uji pewarnaan Gram (kristal violet, lugol, alkohol 95% dan safranin), NaCl fisiologis steril, akuades, minyak imersi, *paper disk* antibiotik Oxacillin 30 µg (6 mm Oxoid, UK) serta reagen uji katalase dan uji koagulase.

### **Pengambilan Sampel**

Data Kepegawaian yang didapat dari RSUD dr. Zainoel Abidin, diperoleh total jumlah paramedis di ruang ICUD, ICCU, NICU, PICU dan ICU jantung masing-masing adalah 36, 20, 20, 15, dan 20 orang. Sampel pada penelitian ini diambil secara acak dan proporsional, sehingga diperoleh jumlah sampel di ruang ICUD, ICCU, NICU, PICU dan ICU jantung masing-masing ialah 12, 7, 7, 5, dan 7 orang. Sampel diambil sebanyak 1/3 bagian dari jumlah total paramedis pada setiap ruang.

### **Prosedur Penelitian**

#### **1. Sterilisasi Alat dan Bahan**

Semua alat dan bahan yang akan digunakan disterilkan dengan autoklaf pada temperatur 121°C pada tekanan uap 15 lb/in<sup>2</sup> selama 15-20

menit (Marlina, 2008). Perhitungan waktu sterilisasi dapat disesuaikan bila tekanan diinginkan telah tercapai.

## 2. Pembuatan Media

### a. Pembuatan Media *Blood Agar* (BA)

Media BA ditimbang sebanyak 20 g dan dimasukkan ke dalam Erlenmeyer, selanjutnya ditambahkan 500 ml akuades kemudian dipanaskan hingga larut atau homogen. Media disterilkan dalam autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit, dibiarkan dingin kira-kira pada suhu 45°C dan ditambahkan 5% darah steril. Larutan tersebut dituangkan ke dalam cawan petri yang steril, setelah mengeras cawan petri dibalik dan disimpan dalam lemari pendingin.

### a. Pembuatan Media *Mueller Hinton Agar* (MHA)

Media MHA ditimbang sebanyak 19 g dan dimasukkan kedalam Erlenmeyer, selanjutnya ditambahkan akuades sebanyak 500 ml kemudian dipanaskan hingga larut atau homogen. Media disterilkan dalam autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit. Larutan tersebut dituangkan ke dalam cawan petri yang steril, setelah mengeras cawan petri dibalik dan disimpan dalam lemari pendingin.

## 3. Teknik Pengambilan Mukosa Hidung

Mukosa hidung diambil dengan menggunakan *swab* steril yang dilakukan dengan cara memutar 360° keseluruhan *swab* steril di *nasal cavity* bagian dalam hidung kiri dan kanan. Kemudian *swab* steril tersebut dimasukkan ke dalam media *transport swabs*. Seluruh pengerjaan dilakukan secara aseptik.

## 4. Isolasi Bakteri

Proses pengisolasian bakteri dimulai dari melakukan pengambilan sampel apusan hidung pada paramedis (ruang ICU Dewasa, ICCU, NICU, PICU dan ICU jantung). Apusan hidung yang telah diperoleh tersebut segera dimasukkan ke dalam media *transport swabs* yang telah disiapkan untuk dilakukan proses pengkulturan. Kemudian bakteri diambil dari media *transport swabs* lalu digores pada media *Blood Agar* (BA) pada cawan petri. Selanjutnya diinkubasikan selama 24 jam dengan suhu 37°C.

## 5. Identifikasi bakteri

Isolat-isolat yang diperoleh kemudian diidentifikasi dengan berpedoman pada buku *Cowan and Steel's Manual For The Identification of Medical Bacteria* serta melakukan pengamatan morfologi sel yang meliputi bentuk sel dan uji pewarnaan Gram, pengamatan pada morfologi koloni yang meliputi warna, ukuran dan bentuk koloni, serta uji sifat fisiologis yaitu uji katalase, uji koagulase, serta uji sensitivitas.

### 5.1. Identifikasi makroskopis

Pengamatan morfologi koloni dilakukan setelah mendapatkan biakan murni. Pengamatan ini meliputi bentuk, warna, tepian, ukuran dan permukaan koloni (elevasi) yang berbeda (Pelczar dan Chan, 2006).

### 5.2. Pewarnaan Gram

Pengecatan Gram dilakukan dengan preparat olesan bakteri difiksasi pada pembakar spirtus. Kemudian ditetaskan larutan kristal violet sebanyak 2-3 tetes selama 1 menit. Dicuci dengan air mengalir, dikeringkan dengan *tissue*. Lalu ditetaskan larutan lugol dan dibiarkan selama 1 menit. Kemudian dicuci dengan air mengalir, dikeringkan dengan *tissue*. Setelah itu ditetesi dengan larutan alkohol 96% dan dibiarkan selama 15-30 detik. Dicuci dengan air mengalir dan dikeringkan dengan *tissue*. Ditetaskan dengan larutan safranin, dibiarkan selama 1 menit lalu dicuci dengan air mengalir dan dikeringkan dengan *tissue*. Selanjutnya diamati di bawah mikroskop dengan perbesaran 100x menggunakan minyak imersi.

### 5.3. Identifikasi Mikroskopis

Pengamatan morfologi bakteri dapat dilakukan dengan melihat bentuk dan warna bakteri pada kaca preparat hasil pewarnaan Gram.

### 5.4. Uji Lanjutan

#### a. Uji katalase

Uji katalase pada sampel dilakukan dengan cara penyiapan reagen sebanyak 1-2 tetes pada gelas objek, kemudian dengan menggunakan jarum inokulasi, koloni bakteri diambil dari media *Blood Agar* (BA) lalu dicampurkan dengan reagen tadi. Kemudian diamati, jika terdapat gelembung udara berarti positif yakni bakteri tersebut menghasilkan enzim katalase yang dapat menguraikan  $H_2O_2$ . Sebaliknya jika tidak terdapat gelembung udara berarti negatif yakni bakteri tersebut tidak menghasilkan enzim katalase yang dapat menguraikan  $H_2O_2$ .

## b. Uji Koagulase

Uji koagulase dilakukan dengan penyiapan reagen sebanyak 1-2 tetes pada gelas objek, kemudian dengan menggunakan jarum inokulasi, koloni bakteri diambil dari media BA (*Blood Agar*) lalu dicampurkan dengan reagen tadi. Setelah itu, diamati langsung reaksi yang terjadi. Hasil dikatakan positif bila terjadi aglutinasi atau penggumpalan yang berarti bakteri tersebut mempunyai potensi menjadi patogen invasif.

## c. Uji Sensitivitas Antibiotik dengan Oxacillin

Uji sensitivitas bakteri merupakan uji yang dilakukan untuk mengetahui resistensi bakteri terhadap antibiotik Oxacillin. Bakteri disuspensikan ke dalam larutan NaCl steril, untuk melihat kekeruhan koloni yang disesuaikan dengan larutan Mac Farland 0,5 sebelum dilakukan uji sensitivitas. Setelah kekeruhannya sama, maka isolat ditanam pada media MHA dan dilakukan uji sensitivitas. Isolat tersebut kemudian di-*swab* ke medium MHA. Setelah itu, diberikan *paper disk* antibiotik Oxacillin lalu diinkubasi pada inkubator dengan suhu 37°C selama 24 jam. Hasil pengujian metode ini, ditunjukkan dengan adanya daerah bening/jernih di sekeliling *paper disk* ( kertas cakram), sebagai daerah hambatan (zona inhibisi) pertumbuhan bakteri. Zona inhibisi hasil penelitian dianalisis dengan interpretasi zona inhibisi CLSI (*Clinical and Laboratory Standard International*) yaitu untuk oxacilin  $\leq 21$  mm diameter zona bening yang terbentuk (resisten) dan  $\geq 22$  mm (sensitif), dan selanjutnya hasil dicatat.

## **Analisis data**

Data yang disajikan akan dijabarkan secara deskriptif dan ditampilkan dalam bentuk tabel dan gambar.

## *Movement Of The Thorax : Pendekatan Kinesiologi*

<sup>1</sup>Hidayaturrahmi, <sup>2</sup>Reza Maulana

<sup>1</sup>*Bagian Anatomi Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala Banda Aceh,*

<sup>2</sup>*Bagian Anatomi Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala Banda Aceh*

### **Pendahuluan**

Kinesiologi merupakan ilmu yang mempelajari tentang gerakan tubuh manusia. Kinesiologi menyatukan bidang anatomi, fisiologi, fisika, dan geometri, serta hubungannya dengan gerakan manusia, dengan demikian kinesiologi dalam aplikasinya menggunakan prinsip-prinsip mekanika, anatomi muskuloskeletal, dan neuromuskular.<sup>(1)</sup>

Secara anatomi, toraks merupakan bagian dari trunkus yang terletak antara regio colli dan abdomen. Rongga toraks berhubungan dengan regio colli melalui *apertura thoracis superior* yang dibentuk oleh sebelah depan oleh manubrium sterni, sebelah belakang oleh vertebra torakalis I dan sebelah lateral oleh kostae I beserta kartilagonya. Rongga toraks kearah bawah yang akan berhubungan dengan rongga abdomen melalui *apertura thoracis inferior* yang dibatasi oleh sebelah depan oleh processus xypoides, sebelah belakang oleh vertebra thoracis XII,

sebelah lateral oleh costae XII dan ditutupi oleh diafragma. Didalam rongga toraks terdapat struktur penting yaitu jantung dan paru-paru.<sup>(2)</sup>

Pergerakan toraks berhubungan dengan pergerakan trunkus yang termasuk didalamnya kolumna vertebralis torakalis dan lumbalis, kombinasi yang tepat dari kolumna vertebralis torakali dan lumbalis dapat menciptakan gerakan fleksi, ekstensi, rotasi dan lateral fleksi dari trunkus.<sup>(3)</sup> Demikian pula dengan proses pernafasan sangat erat kaitannya dengan pergerakan toraks dan tekanan negatif serta elastisitas dari cavum pleura.<sup>(1)</sup> selain proses pernafasan juga berkaitan dengan abdomen.<sup>(6)</sup> Selain itu aspek usia, jenis kelamin dan bentuk tubuh sangat berpengaruh pada proses pernafasan dangkal dan dalam.<sup>(7)</sup>

## **Bahasan**

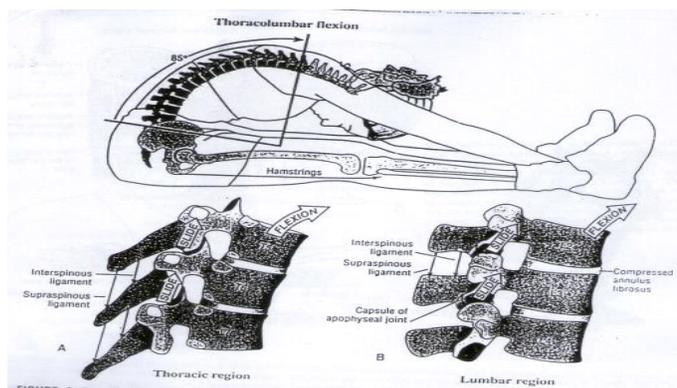
Regio toraks terdiri dari kerangka toraks yang pergerakannya relatif kakukarena terbentuk dari costae, vertebra torakalis dan sternum, regio toraks memiliki 3 fungsi utama, yaitu sebagai dasar yang stabil untuk pergerakan regio kranioservikalis, proteksi organ intratorakalis dan berhubungan dengan pergerakan pada proses pernafasan.<sup>(4)</sup>

### **Kinematik fleksi dan ekstensi regio toraks**

Meskipun *Range of Motion* pergerakan pada masing-masing sendi intervertebralis relatif kecil namun dengan gerakan bersama dapat menghasilkan gerakan yang maksimal. Pergerakan fleksi dan ekstensi pada regio toraks selalu bersamaan dengan pergerakan lumbal sehingga sering disebut dengan gerakan torakolumbal.<sup>(4)</sup>

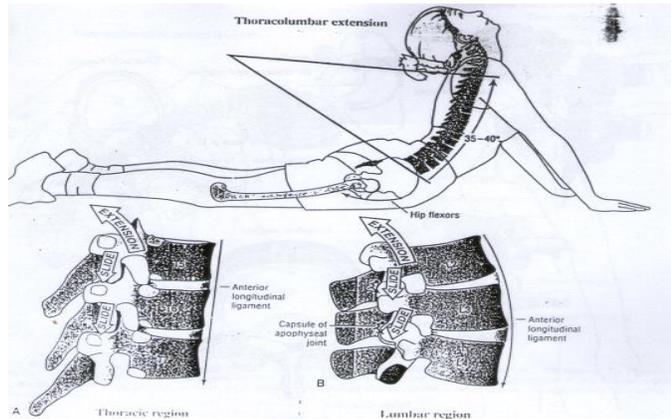
Gerakan fleksi torakolumbal maksimal dapat mencapai 85<sup>0</sup> pada

potongan sagital, gerakan ini merupakan penggabungan dari gerakan fleksi sendi intervertebralis torakalis mencapai  $35^{\circ}$  dan lumbalis mencapai  $50^{\circ}$ , gerakan ini diperkuat dengan ligamentum interspinosum dan supraspinosum <sup>(4)</sup>serta otot-otot yang membantu gerakan fleksi torakolumbal adalah m. rectus abdominis, m. obliquus external dan internal. <sup>(3)</sup>



**Gambar 1.** Gerakan fleksi toracolumbal <sup>(4)</sup>

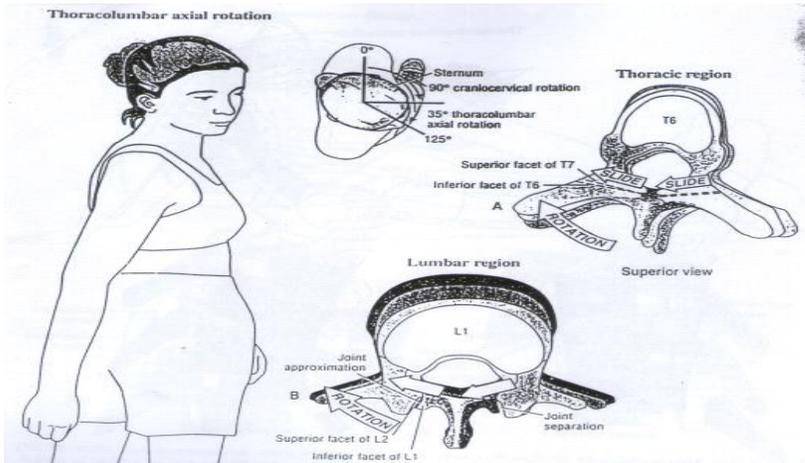
Gerakan ekstensi torakolumbal maksimal pada potongan sagital dapat mencapai  $35-40^{\circ}$ , sudut ini terbentuk dari ekstensi sendi intervertebralis torakalis maksimal mencapai  $20-25^{\circ}$  dan lumbalis  $15^{\circ}$ , gerakan ini diperkuat dengan ligamentum longitudinalis anterior <sup>(4)</sup>dan otot-otot ekstensi torakolumbal. <sup>(1)</sup>



**Gambar 2** Gerakan ekstensi torakolumbal <sup>(4)</sup>

### **Kinematik axial rotasi pada regio toraks**

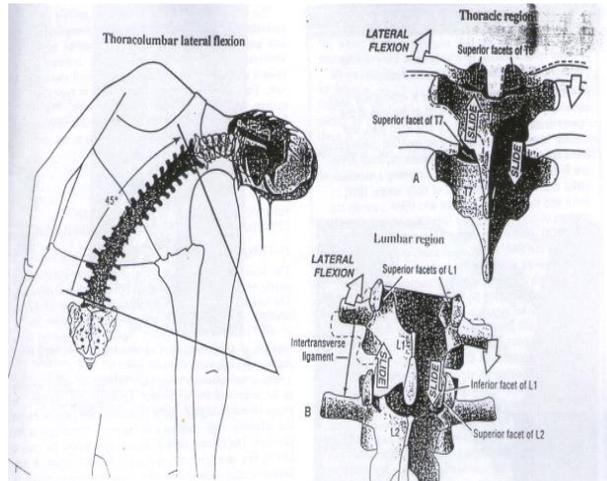
Gerakan axial rotasi torakolumbal dapat dilihat pada bidang horizontal, gerakan ini maksimal dapat mencapai  $35^{\circ}$ , dimana gerakan axial rotasi toraks menyumbang  $30^{\circ}$  dan lumbal  $5^{\circ}$ . sebagai contoh, gerakan rotasi axial pada diantara T6-T7 akan terjadi geseran pada fovea kostalis superior T7 dan fovea kostalis dari T6 berseberangan dengangerakan dari korpus vertebra (lihat gambar 3). Gerakan rotasi trunkus akan maksimal bila dibantu dengan pergerakan rotasi craniocervical sejauh  $90^{\circ}$ .<sup>(4)</sup> Rotasi toracolumbal dibantu dengan kontraksi dari otot kelompok transversospinalis yaitu m. multifidus, m. rotatores dan m. semispinalis.<sup>(3)</sup>



**Gambar 3** Gerakan axial rotasi torakolumbal <sup>(4)</sup>

### **Kinematik fleksi lateral regio toraks**

Pergerakan fleksi lateral torakolumbal dapat dilihat pada bidang frontal, potensial pergerakan ini tidak dapat dijelaskan dengan sempurna karena terkait dengan pergerakan yang lainnya. Pada fleksi lateral torakolumbal maksimal mencapai  $45^0$ , dimana fleksi lateral dari toraks sebesar  $25^0$  dan lumbal  $20^0$ . Sebagai contoh, pada gerakan fleksi lateral T6 dan T7 fovea kostalis inferior dari T6 bergerak ke superior menjauhi fovea kostalis superior T7 pada sisi yang sama, dan pada sisi kontralateral fovea kostalis inferior T6 akan berdekatan dengan fovea kostalis T7 (lihat gambar 4).<sup>(4)</sup> Otot yang membantu pergerakan fleksi lateral toracolumbal terdiri dari kelompok erector spina, m. intercostalis, m. quadratus lumborum dan m. intertransversarii.<sup>(1)</sup>



**Gambar 4** Fleksi lateral toracolumbal <sup>(4)</sup>

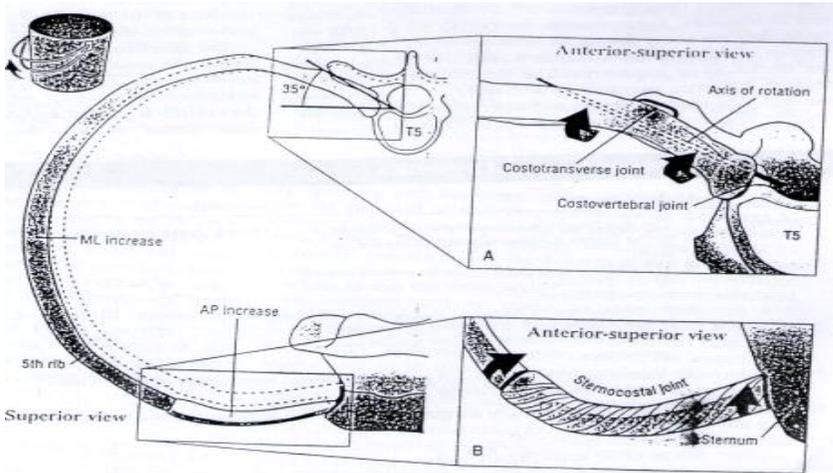
### **Gerakan Toraks Pada Proses Pernafasan**

Pergerakan yang timbul pada artikulasio kostovertebralis sangat minimal disebabkan artikulationya hanya melekatkan vertebrae pada sternum dengan kostae yang hanya menimbulkan ikatan nonaxial, diarthodial dan *gliding joints*.<sup>(5)</sup> Namun tarikan dan tekanan pada kostae dapat terjadi pergerakan yang lebih besar, dimana pergerakan ini dapat berhubungan dengan proses inspirasi dan ekspirasi pada paru.<sup>(1)</sup>

### **Inspirasi**

Pada saat inspirasi sendi kostotransversalis dan sendi kostovertebralis akan mengadakan gerakan axis rotasi *upward* dan *outward* membentuk sudut 25-35<sup>0</sup> terjadi pada kostae I-VI dimana kostae akan elevasi, selain itu terjadi torsio (putaran) pada sendi sternokostalis yang menyebabkan sternum *forward* dan *upward*.<sup>(4)</sup>

*Cavitas thoracis* akan melebar, diameter medial lateral bertambah besar, angulus infrasternalis bertambah lebar, m. intercostalis juga akan mengangkat ujung-ujung sterna arcus costalis sehingga corpus sternum akan terdorong kearah ventral dan menyebabkan diameter anterior posteriornya juga melebar. Spatium intercostalis akan lebih melebar.<sup>(1)</sup>



**Gambar 5** Gerakan pernafasan pada sendi kostotransversarium, sendi kostovertebralis dan sendi sternokostalis <sup>(4)</sup>

Diaphragma sangat berperan pada saat inspirasi, pergerakan diafragma menyebabkan peninggian costae dan menggerakakan sternum kedepan yang mengakibatkan pelebaran rongga toraks sehingga udara dapat masuk ke dalam paru, dan diaphragma akan turun sampai level T8-T9 untuk mencegah tekanan *visceral* abdomen. Pergerakan pada kostae sering disebut sebagai *bucket handle* atau *pump handle* terjadi secara berturut-turut dan terjadi pada sendi kostovertebral, sendi kostotransversa dan sendi sternocostalis. Pada pernafasan dangkal diaphragma akan turun 1.5 cm dan pada pernafasan dalam akan turun lebih dari 10 cm.<sup>(1)</sup>



**Gambar 6** Gerakan kostae A. *pump handle* B. *bucket handle*<sup>(1)</sup>

Otot yang terlibat pada proses inspirasi adalah diaphragma, m. intercostalis, m. levator costarum, dan m. seratus posterior superior. Apabila terjadi inspirasi paksa terdapat lebih banyak otot-otot yang mungkin akan membantu melebarkan rongga toraks pada saat usaha memasukkan lebih banyak udara ke paru diantaranya adalah Musculus pectoralis minor dan dibantu dengan m. pectoralis major serta m. seratus anterior akan membantu mengangkat sternum dan kostae, agar maksimal pergerakannya dibutuhkan pula otot-otot yang dapat memfiksasi scapula seperti m. levator scapula, m. rhomboideus dan m. trapezius.<sup>(3)</sup>

## Ekspirasi

Proses ekspirasi terjadi secara pasif, kostae kembali ke posisi semula, diameter medial lateral toraks kembali menyempit (*ekstrinsik elastic recoil*) dan jaringan paru-paru kembali mengempis (*instrinsik elastic recoil*).<sup>(3)</sup> Otot yang akan membantu pada saat terjadi ekspirasi paksa termasuk otot abdomen disamping otot-otot toraks, beberapa otot yang berperan untuk menarik kostae dan sternum sehingga ekspresi maksimal terjadi.<sup>(3)</sup>

## **Simpulan**

Kinesiologi merupakan ilmu yang mempelajari tentang gerakan tubuh manusia, yang menyatukan bidang anatomi, fisiologi dan geometri serta hubungannya dengan gerakan tubuh manusia.

Pada dasarnya pergerakan toraks relatif sangat kaku karena terbentuk dari kostae, vertebra torakalis dan sternum dan memiliki pergerakan sendi yang sangat terbatas. Gerakan kolumna vertebralis torakalis tidak dapat dipisahkan dengan gerakan vertebralis lumbalis sehingga sering disebut dengan gerakan torakolumbalis. Kombinasi yang indah dan tepat dari gerakan torakolumbalis akan menciptakan gerakan fleksi, ekstensi, rotasi dan lateral fleksi dari tubuh manusia.

Selain itu, pergerakan toraks juga sangat berkaitan dengan proses pernafasan yakni pada proses inspirasi dan ekspirasi. Pada proses ini, pergerakan pada kostae sering disebut sebagai *bucket handle* atau *pump handle*, bentuk dari pergerakan ini dapat terjadi pada sendi kostovertebral, sendi kostotransversa dan sendi sternocostalis.

## **Daftar Pustaka**

1. Lippert LS, Clinical Kinesiology and Anatomy. 5<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: F.A. Davis Company; 2011.
2. John VB, Charles ES, Grant Anatomi Klinik. Alih bahasa staf bagian Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. Binarupa Aksara; 2002.
3. Nigel P, Roger S. Anatomy and Human Movement, structure &Function. 6<sup>th</sup> Edition. London: Elsevier; 2012.
4. Neumann AD, Kinesiology of the Musculoskeletal System Foundation for Physical Rehabilitation. Mosby: Elsevier; 2002.
5. Drake RL, et al. Gray's Basic of Anatomy. Philadelphia: Elsevier; 2011.
6. Fishwick, et al. Respiratory Symptom And Lung Function

- Change In Welders, Are They Associated With Workplacel With Workplace Exposure?. The New Zealand Medical Journal; 2004;117:1193.
7. Hideo K, Jun H. Breathing Movement Of The Chest and Abdominal Wall In Heathy Subjects. The Netherlands Journal; 2012; 57: 9.
  8. Netter HF, Atlas of Human Anatomy. 4<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Elsevier; 2006.