

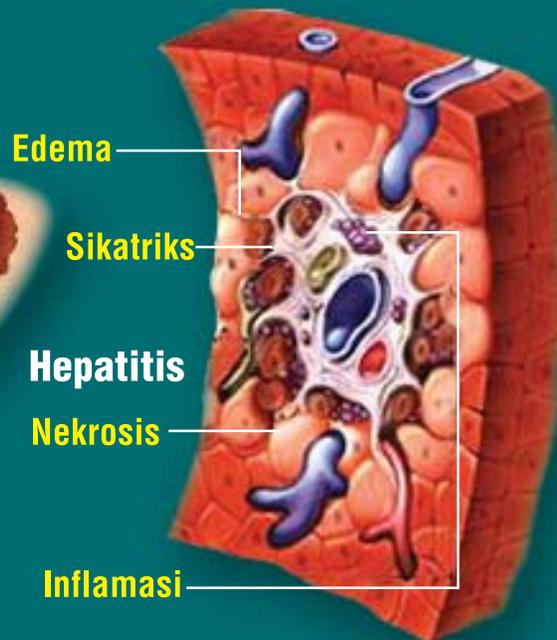
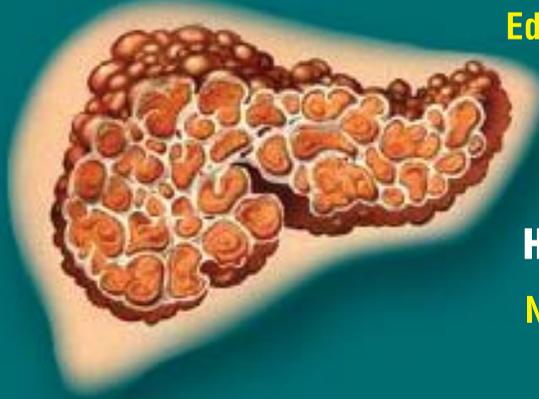
DEXA MEDIA

jurnal kedokteran dan farmasi

No. 2 Vol. 19 April - Juni 2006

ISSN 0215 - 7551

Sirosis Berat (tahap lanjut)



57 Pengalaman
dengan Glisirizin Injeksi
di RSPAD Gatot
Soebroto - Jakarta

66

83

88

Penasehat

Ir. Ferry A. Soetikno, M.Sc., M.B.A.

**Ketua Pengarah/
Penanggung Jawab**

Dr. Raymond R. Tjandrawinata

Pemimpin Redaksi

dr. Grace V.J., M.M.

Redaktur Pelaksana

Tri Galih Arviyani, S.Kom.

Staf Redaksi

dr Adam Iskandarmudasyah

dr. Della Manik Worowerdi Cintakaweni

Gunawan Raharja, S.Si., Apt.

Drs. Karyanto, MM

dr. Leecarlo Millano

dr. Marini Johan

Puji Rahayu, S.Farm, Apt.

dr. Ratna Kumalasari

Rosalia Hanesthi Kurniasari, S.F., Apt.

Stefani, S.Si, Apt.

dr. Lydia Fransisca H. Tambunan

Yosi Krisyanti, S.Si, Apt

Peer Review

Prof. dr. Arjatmo Tjokronegoro, Ph.D., Sp.And.

Dr. dr. Darmono, Sp.PD-KEMD

Prof. Dr. dr. Djokomoeljanto, Sp.PD-KEMD

Jan Sudir Purba, M.D., Ph.D.

Prof. Dr. Med. Puruhito, M.D., F.I.C.S., F.C.T.S.

Prof. dr. Sudradji Soemapraja, Sp.OG.

dr. Sidartawan Soegondo, Sp.PD-KEMD

Prof. dr. Wiguno Prodjosudjadi, Ph.D., Sp.PD-KGH

Redaksi/Tata Usaha

Jl. R.S. Fatmawati Kav. 33

Telp. (021) 7509575

Fax. (021) 75816588

Email: tri.galih@dexa-medica.com**Rekomendasi Depkes RI**

0358/AA/III/88

Ijin Terbit

1289/SK/Ditjen PPG/STT/1988

**Cover:**

Sirosis Berat (tahap lanjut)

SUMBANGAN TULISAN

Redaksi menerima partisipasi berupa tulisan, foto, dan materi lainnya sesuai dengan misi majalah ini. Tulisan yang tidak dimuat akan dikembalikan. Redaksi berhak mengedit atau mengubah metode penulisan, tanpa mengubah tulisan yang dimuat apabila dipandang perlu.

Sidang Pembaca yang terhormat,

Pada edisi April - Juni 2006 ini kami membahas mengenai beberapa masalah mengenai hepatitis sebagai topik utama kami yang disertai dengan pengobatannya.

Pada tinjauan pustaka ada beberapa artikel yang kami tampilkan, yaitu mengenai pengawet kosmetik, pankreatitis, reaksi simpang makanan dan gangguan neurologi.

Gambaran pasien demam berdarah dengue di bangsal anak RSUD Dr. Abdul Aziz, Singkawang merupakan artikel penelitian yang membahas mengenai penelitian demam berdarah dengue selama tahun 2005 di bangsal anak di RSUD Dr. Abdul Aziz dan analisis terhadap pasien demam berdarah dengue di bawah lima tahun. Tujuan dari artikel ini agar dapat dibuat perencanaan yang lebih baik dalam kegiatan pencegahan maupun penatalaksanaan penyakit demam berdarah dengue di kemudian hari. Selain itu fenomena sosial operasi cesarean section di salah satu RS swasta besar Surabaya selama tahun 2000 sampai 2005 merupakan artikel penelitian kami yang kedua. Untuk lebih jauhnya silakan baca artikel ini.

Kami tetap menyediakan kolom berisi pengumuman kegiatan-kegiatan seminar/simposium dalam tahun 2006 baik yang diadakan di dalam negeri maupun di luar negeri. Penelusuran Jurnal merupakan rubrik tetap yang kami tampilkan sehingga pembaca dapat turut menikmatinya sebagai penambah wawasan untuk terus mengikuti perkembangan ilmu terbaru dalam bidang kedokteran dan farmasi.

Tak lupa kami terus mengundang partisipasi dokter untuk turut mengisi majalah ini dalam bentuk Artikel Penelitian, Artikel Bebas dan *Case Report*.

Terima kasih kami kepada para penulis yang bersedia untuk ikut berpartisipasi dalam mengisi lembaran majalah DEXA Media.

Akhir kata kami ucapkan selamat menyimak edisi kali ini dan kami tunggu partisipasinya.

Salam! **DM****DAFTAR ISI**

Pengantar Redaksi	57
Petunjuk untuk Penulisan DEXA Media	58
Artikel Utama:	
● Pengalaman dengan Glisirizin Injeksi di RSPAD Gatot Soebroto - Jakarta	59
Artikel Penelitian:	
● Gambaran Pasien Demam Berdarah Dengue di Bangsal Anak RSUD Dr. Abdul Aziz, Singkawang Tahun 2005	66
● Fenomena Sosial Operasi <i>Sectio Caesarea</i> di Salah Satu Rumah Sakit Swasta Besar Surabaya Periode 1 Januari 2000 - 31 Desember 2005	72
Sekilas DEXA Medica Group	
● DEXA Medica, KPI <i>Winner</i> 2005	80
● DXM Peringkat 7 dan AAM Peringkat 5 Top 10 "2006 Indonesian Employer of Choice"	81
● Fasilitas Baru Cephalosporin DEXA Medica	82
Tinjauan Pustaka:	
● Hepatitis B	83
● Hepatitis Virus	86
● Reaksi Simpang Makanan dan Gangguan Neurologi	88
● Interaksi Antara Antimikroba Dengan Sistem Fagosit Neutrofil Dan Monosit/Makrofag	94
● Manajemen Pankreatitis Akut	99
● Berbagai Pengawet Kosmetik Sebagai Penyebab Dermatitis Kontak Alergi	105
● Penanganan Sepsis	110
Profil:	
Prof. dr. H. Nurul Akbar, SpPD-KGEH	117
Penelusuran Jurnal	119
Kalender Peristiwa	120
Daftar Iklan: SNMC, Haemacel	

Redaksi menerima tulisan asli/tinjauan pustaka, penelitian atau laporan kasus dengan foto-foto asli dalam bidang Kedokteran dan Farmasi.

1. Tulisan yang dikirimkan kepada Redaksi adalah tulisan yang belum pernah dipublikasikan di tempat lain dalam bentuk cetakan.
2. Tulisan berupa ketikan dan diserahkan dalam bentuk disket, diketik di program MS Word dan *print-out* dan dikirimkan ke alamat redaksi atau melalui *e-mail* kami.
3. Pengetikan dengan point 12 spasi ganda pada kertas ukuran kuarto (A4) dan tidak timbal balik.
4. Semua tulisan disertai **abstrak dan kata kunci** (*key words*). Abstrak hendaknya tidak melebihi 200 kata.
5. Judul tulisan tidak melebihi 16 kata, bila panjang harap dipecah menjadi anak judul.
6. Nama penulis harap disertai alamat kerja yang jelas.
7. Harap menghindari penggunaan singkatan-singkatan
8. Penulisan rujukan memakai sistem nomor (*Vancouver style*), lihat contoh penulisan daftar pustaka.
9. Bila ada tabel atau gambar harap diberi judul dan keterangan yang cukup.
10. Untuk foto, harap jangan ditempel atau di jepit di kertas tetapi dimasukkan ke dalam sampul khusus. Beri judul dan keterangan yang lengkap pada tulisan.
11. Tulisan yang sudah diedit apabila perlu akan kami konsultasikan kepada *peer reviewer*.
12. Tulisan disertai data penulis/*curriculum vitae*, juga alamat *email* (jika ada), no. *tel/fax* yang dapat dihubungi dengan cepat.

Contoh Penulisan Daftar Pustaka

Daftar pustaka di tulis sesuai aturan *Vancouver*, diberi nomor sesuai urutan pemunculan dalam keseluruhan tulisan, bukan menurut abjad. Bila nama penulis lebih dari 6 orang, tulis nama 6 orang pertama diikuti et al. Jumlah daftar pustaka dibatasi tidak lebih dari 25 buah dan terbitan satu dekade terakhir.

Artikel dalam jurnal

1. Artikel standar

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. **Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease.** *Ann Intern Med* 1996; 124(11):980-3. Lebih dari 6 penulis: Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Freidl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 years follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73:1006-12

2. Suatu organisasi sebagai penulis

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. **Clinical Exercise Stress Testing. Safety and performance guidelines.** *Med J Aust* 1996; 164:282-4

3. Tanpa nama penulis

Cancer in South Africa (editorial). *S Afr Med J* 1994; 84:15

4. Artikel tidak dalam bahasa Inggris

Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. **Bilateral infrapatellar seneruptur hos tidligere frisk kvinne.** *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996; 116:41-2

5. Volum dengan suplemen

Shen HM, Zhang QE. **Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer.** *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82

6. Edisi dengan suplemen

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. **Women's psychological reactions to breast cancer.** *Semin Oncol* 1996; 23(1 Suppl 2):89-97

7. Volum dengan bagian

Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. **Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus.** *Ann Clin Biochem* 1995;32(Pt 3):303-6

8. Edisi dengan bagian

Poole GH, Mills SM. **One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients.** *N Z Med J* 1990; 107(986 Pt 1):377-8

9. Edisi tanpa volum

Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. **Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis.** *Clin Orthop* 1995; (320):110-4

10. Tanpa edisi atau volum

Browell DA, Lennard TW. **Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses.** *Curr Opin Gen Surg* 1993;325-33

11. Nomor halaman dalam angka romawi

Fischer GA, Sicik BI. **Drug resistance in clinical oncology and hematology.** *Introduction Hematol Oncol Clin North Am* 1995; Apr; 9(2):xi-xii

Buku dan monograf lain

12. Penulis perseorangan

Ringsven MK, Bond D. **Gerontology and leadership skills for nurses.** 2nd ed. Albany (NY):Delmar Publishers; 1996

13. Editor sebagai penulis

Norman IJ, Redfern SJ, editors. **Mental health care for elderly people.** New York:Churchill Livingstone; 1996

14. Organisasi sebagai penulis

Institute of Medicine (US). **Looking at the future of the medicaid program.** Washington:The Institute; 1992

15. Bab dalam buku

Catatan: menurut pola *Vancouver* ini untuk halaman diberi tanda p, bukan tanda baca titik dua seperti pola sebelumnya).

Phillips SJ, Whisnant JP. **Hypertension and stroke.** In: Laragh JH, Brenner BM, editors. **Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management.** 2nded. New York:Raven Press; 1995.p.465-78

16. Prosiding konferensi

Kimura J, Shibasaki H, editors. **Recent Advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology;** 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam:Elsevier; 1996

17. Makalah dalam konferensi

Bengtsson S, Solheim BG. **Enforcement of data protection, privacy and security in medical information.** In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, editors. **MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics;** 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam:North-Holland; 1992. p.1561-5

18. Laporan ilmiah atau laporan teknis

Diterbitkan oleh badan penyanggah dana/sponsor:

Smith P, Golladay K. **Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays.** Final report. Dallas(TX):Dept.of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSIGOEI69200860

Diterbitkan oleh unit pelaksana:

Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, editors. **Health Services Research: Work Force and Education Issues.** Washington:National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research

19. Disertasi

Kaplan SJ. **Post-hospital home health care: The elderly's access and utilization [dissertation].** St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995

20. Artikel dalam koran

Lee G. **Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually.** *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sept A:3 (col.5)

21. Materi audio visual

HIV + AIDS: **The facts and the future [videocassette].** St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995

Materi elektronik

22. Artikel jurnal dalam format elektronik

Morse SS. **Factors in the emergence of infection diseases.** *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL:HYPERLINK

23. Monograf dalam format elektronik

CDI, **Clinical dermatology illustrated** [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995

24. Arsip komputer

Hemodynamics III: **The ups and downs of hemodynamics** [computer program]. Version 2.2. Orlando [FL]: Computerized Educational Systems

Pengalaman Dengan Glisirizin Injeksi Di RSPAD Gatot Soebroto – Jakarta*

Syafruddin A.R. Lelosutan

Sub SMF Gastroenterologi-Hepatologi
Departemen Penyakit Dalam
RSPAD Gatot Soebroto – Jakarta

Makalah disampaikan dalam Temu Ilmiah Penyakit Dalam (TIPD)
RSPAD Gatot Soebroto Jakarta tanggal 14 Maret 2006.

Abstrak. Glisirizin (*Glycyrrhizin*) sudah dikenal di Indonesia dan dunia sebagai preparat obat yang secara biokimiawi memberikan manfaat amat besar bagi perbaikan fungsi dan histologi hati. Banyak pakar bidang ilmu penyakit hati (hepatologist) telah mengakui manfaat glisirizin dalam pengobatan penyakit hati kronik.

Di Indonesia, Ali Sulaiman, dkk. (2002)⁹ melaporkan pengalaman pemakaian SNMC[®] secara multicenter; HSAR Lelosutan, (2005)¹⁰ melaporkan kasus Hepatitis B kronik non-responders IFN yang membaik dengan SNMC[®].

Pada tulisan ini dilaporkan pengalaman beberapa kasus penyakit hati kronik yang mendapat glisirizin di RSPAD Gatot Soebroto, Jakarta.

Kata kunci: Glisirizin, hepatitis C

Pendahuluan

Glisirizin (*glycyrrhizin*) sudah dikenal di Indonesia dan dunia sebagai preparat obat yang secara biokimiawi memberikan manfaat amat besar bagi perbaikan fungsi dan histologi hati. Banyak pakar bidang ilmu penyakit hati (*hepatologist*) telah mengakui manfaat glisirizin dalam pengobatan penyakit hati kronik. Di Jepang, Suzuki, dkk. (1983)¹ menerangkan tentang efek glisirizin pada tes biokimia pasien-pasien dengan hepatitis kronik; Hino, dkk. (1986)² menerangkan gambaran histopatologik hepatitis kronik aktif akibat pemberian glisirizin cair; Fujisawa, dkk. (1987)³ menceritakan tentang efikasi pemakaian intermiten jangka panjang glisirizin pada hepatitis kronik aktif HBe-Ag positif; Arase, dkk. (1997)⁴ melaporkan efikasi jangka panjang glisirizin pada pasien-pasien hepatitis C; Kumada, (2002)⁵ melaporkan pula pencegahan sirosis hati dan kanker hati dengan pengobatan SNMC[®] pada hepatitis C kronik; serta Karino, dkk. (2004)⁶ menceritakan pengobatan hepatitis C dengan SNMC[®]. Di Eropa, Wildhirt, (1994)⁷ menceritakan pengalamannya dengan glisirizin cair untuk pengobatan hepatitis viral kronik di Jerman; Van Rossum, dkk. (2001)⁸

menerangkan tentang penurunan ALT pada pasien-pasien hepatitis C kronik di Eropa. Di Indonesia, Ali Sulaiman, dkk. (2002)⁹ melaporkan pengalaman pemakaian SNMC[®] secara multisenter; HSAR Lelosutan, (2005)¹⁰ melaporkan kasus hepatitis B kronik *non-responders* IFN yang membaik dengan SNMC[®].

Di RSPAD Gatot Soebroto glisirizin dalam bentuk preparat oral mulai dikenal sejak akhir dekade tahun sembilan puluhan (1990-2000) dan khususnya dipakai oleh spesialis penyakit dalam secara terbatas, sehingga pengalaman pemakaiannya masih amat sedikit. Kemudian menyusul pada awal tahun 2003 dalam bentuk preparat cair yang diperkenalkan dengan nama *Stronger Neo-Minophagen C* (SNMC[®]) menandai alternatif baru pengobatan penyakit hati kronik. Berbagai bentuk penyakit hati kronik seperti hepatitis viral kronik, sirosis hati (viral maupun kriptogenik) dan non-alkoholik steato-hepatitis (NASH) menunjukkan perbaikan yang bermakna dengan pemberian glisirizin.

Berikut ini ini dilaporkan pengalaman beberapa kasus penyakit hati kronik yang mendapat glisirizin di RSPAD Gatot Soebroto, Jakarta. Semoga bermanfaat.

Pengalaman Kasus

Sejak Januari 2003 hingga Desember 2005 (3 tahun) di RSPAD Gatot Soebroto, didapatkan 23 pasien dalam berbagai bentuk penyakit hati kronik (PHK) yang menerima glisirizin cair (SNMC®). Sebanyak 5 kasus di antaranya meninggal dalam masa tersebut. Delapan belas kasus lainnya hingga saat ini masih menjalani terapi SNMC® secara rutin sesuai protokol yang disiapkan. Gambaran 18 pasien penerima SNMC® tersebut dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Gambaran pasien penyakit hati kronik (PHK) penerima SNMC® di RSPAD Gatot Soebroto – Jakarta pada periode 2003–2005

PROFIL PHK	2003	2004	2005	Jumlah
1. Hepatitis virakronik(HVK)	2	1	3	6
2. Sirosis hati(SH)	2	1	3	6
3. Hepatoma(HCC)	1	-	4	5
4. NASH	-	-	1	1
Total	5	2	11	18

Protokol SNMC® yang diberikan adalah 80 mg glisirizin cair per hari (1 ampul SNMC® berisi 40 mg/20 ml glisirizin aktif) selama 14 hari (2 minggu) dengan istirahat (*fasted*) pada hari ke-7, disebut dosis awal (*initial*); kemudian dilanjutkan 80 mg 2x/minggu sampai 24 minggu, disebut dosis perbaikan (*recovery*). Setelah itu dosis pemeliharaan (*maintenance*) 1x/minggu @ 40 mg SNMC® (1 ampul) terus menerus.

Gambaran klinis kasus PHK yang menerima SNMC® tersebut sejak awal tahun 2003 sampai akhir tahun 2005 dicatat dalam parameter demografi (usia, jenis kelamin, pekerjaan) yang dapat dilihat pada tabel 2; profil darah tepi (hemoglobin, hematokrit, leukosit, trombosit, waktu protrombin); kimia darah (*bilirubin serum, transaminase, albumin/globulin, ALP (alkaline phosphatase), γ -GT (gamma-glutamyltranspeptidase), AFP (alfa-feto protein)*); serologi virus (HBs-Ag, anti-HCV) dan gambaran ultrasonografi (USG) hati. Data perubahan klinis pasien PHK berdasarkan parameter darah dan serologi yang berkaitan dengan efek pemberian SNMC® adalah transaminase (ALT/AST, *alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase*), ALP, γ -GT, AFP, dapat dilihat pada tabel 3.a. tentang nilai rerata parameter dan tabel 3.b. tentang nilai median parameter darah dan serologi pasien PHK penerima SNMC®. Penilaian terhadap parameter darah dan serologi pasien yang dilaporkan, dilakukan setelah mengukur perubahan rerata parameter laboratorium sebelum mendapat terapi (SBL), sesudah mendapat terapi initial SNMC® selama 2 minggu (SSD-i) dan sesudah terapi perbaikan (*recovery*) 24 minggu (SSD-r), dengan metoda penghitungan *excell automatically calculate circular reference*.¹¹

Setelah terapi perbaikan 24 minggu, pasien diprogram dengan terapi pemeliharaan (*maintenance*) secara terus menerus, tetapi hasil penilaian laboratoriumnya (SSD-m) tidak dimasukkan dalam laporan ini.

Tabel 2. Gambaran demografi pasien PHK penerima SNMC® di RSPAD Gatot Soebroto – Jakarta periode 2003–2005

PROFIL PHK	USIA				SEKS		PEKERJAAN	
	16-30	31-45	46-60	>60	LK	PR	SWT	PNS/TNI
1. HVK (6)	16-30	-	3	2	6	-	4	2
2. SH (6)	-	-	2	4	3	3	3	3
3. HCC (5)	-	-	3	2	5	-	3	2
4. NASH (1)	-	-	1	-	1	-	-	1
TOTAL (18)	1	-	9	8	15	3	10	8

Keterangan :

HVK : Hepatitis viral kronik; SH: Sirosis hati; HCC: *Hepatocellular carcinoma*; NASH: Nonalkoholic steato-hepatitis; LK: Laki-laki; PR: Perempuan; SWT: Swasta; PNS/TNI: Pegawai negeri sipil / Tentara Nasional Indonesia.

Terlihat profil demografik adalah sebagai berikut: usia penerima SNMC® yang dominan adalah 46-60 tahun (9 orang), jenis kelamin (seks) laki-laki (15 orang) dan pekerjaan swasta (10 orang).

Tabel 3.a. Gambaran rerata parameter laboratorium pasien penyakit hati kronik (PHK) penerima glisirizin (SNMC®) di RSPAD Gatot Soebroto – Jakarta periode 2003–2005

PARAMETER	NILAI RERATA LABORATORIUM KLINIK */		
	SBL**/	SSD-i**/	SSD-r**/
1. ALT (SGPT)	326,00	150,33	45,64
2. AST (SGOT)	288,22	137,69	49,70
3. ALP	269,50	141,66	111,43
4. γ -GT	161,33	120,83	70,92
5. AFP	29,60	21,51	14,43

*/ Penghitungan memakai *microsoft excell automatically calculate circular reference*.

**/ SBL = Sebelum menerima SNMC®; SSD-i = Sesudah menerima SNMC®-initial 80 mg/hari selama 2 minggu; SSD-r = Sesudah menerima SNMC®-recovery 80 mg 2x/minggu selama 24 minggu.

Tabel 3.b. Nilai median parameter laboratorium darah dan serologi fungsi hati pasien PHK penerima SNMC® di RSPAD Gatot Soebroto – Jakarta periode Januari 2003 s/d Desember 2005. */

A. Sebelum menerima terapi SNMC® (SBL).

SUBJEK	ALT	AST	γ -GT	ALP	AFP
1	314	212	161	216	7,6
2	1220	805	226	413	7,9
3	644	320	161	92	6,8
4	68	77	161	92	3,1
5	1235	980	161	92	4,6
6	314	212	161	216	7,6
7	540	452	161	92	66,8
8	129	212	161	92	54,9
9	65	122	155	122	54
10	56	45	61	2333	18
11	25	101	27	126	235,6
12	129	112	342	413	4,86
13	88	112	161	92	13,4
14	334	452	161	92	3,8
15	334	330	161	92	13,95
16	29	112	161	92	13,4
17	129	212	161	92	9,72
18	215	320	161	92	6,8
JUMLAH	5868	5188	2904	4851	532,83
RERATA	326	288,2222	161,3333	269,5	29,60167

B. Sesudah menerima SNMC® initial-dose (SSD-i)

SUBJEK	ALT	AST	γ -GT	ALP	AFP
1	53,5	95	114,5	187	5,95
2	281	138,5	118	188,5	5,1
3	306	174,5	131	108,5	6
4	72,5	131,5	133,5	108,5	4
5	553,5	304,5	90	108,5	7,65
6	53,5	95	114,5	187	4,6
7	317	250	131	118	50,3
8	53,5	95	114,5	108,5	59,15
9	64	93	123,5	138,5	42,75
10	21	26	58	201	13,5
11	55,5	89,5	112	223,5	138,2
12	53,5	67	233,5	195,5	1,88
13	73	87,5	112	121	12,75
14	218	261,5	114,5	108,5	1,45
15	271,5	202,5	114,5	108,5	7,93
16	64	78	112	121	13,4
17	95	127,5	114,5	108,6	6,98
18	100	162	133,5	108,5	5,55
JUMLAH	2706	2478,5	2175	2549,1	387,14
RERATA	150,3333	137,6944	120,8333	141,6167	21,50778

C. Sesudah menerima SNMC® recovery-dose (SSD.r)

SUBJEK	ALT	AST	γ -GT	ALP	AFP
1	29,7	34,3	73	103,7	6,5
2	34,3	36,7	52,3	129,7	4,85
3	79,7	68,3	73	103,7	4,02
4	39	45,3	57,3	94,3	2,7
5	52,3	46,7	63,7	81,7	7,6
6	31	41	96	101	7,3
7	79	96,7	73	103,7	17,2
8	29,7	34,3	73	103,7	33,6
9	79	96,7	73	103,7	42,3
10	26,5	25,5	64	190,5	12,5
11	34	47,3	62	133,3	76,6
12	27,3	32	73	103,7	1,9
13	34,3	36,7	55	122	9,96
14	29,7	34,3	73	108,25	1,8
15	79,7	68,3	73	103,7	4,6
16	27	28	112	121	13,4
17	29,7	34,3	73	103,7	8,1
18	79,7	88,3	57,3	94,3	4,73
JUMLAH	821,6	894,7	1276,6	2005,65	259,66
RERATA	45,64444	49,70556	70,92222	111,425	14,42556

*J/ Sesuai Microsoft Excell automatically calculate circular reference.

Terlihat pada tabel 3 adanya penurunan ALT/AST (U/ml) yang bermakna dari nilai SBL (sebelum pasien menerima SNMC®), nilai SSD-i (sesudah terapi SNMC®-initial selama 2 minggu) sampai ke nilai SSD-r (sesudah terapi SNMC®-recovery 24 minggu). Nilai rerata ALT/AST sebelum terapi SNMC® adalah > 2-5 x BANN (batas atas nilai normal) (SBL 326/288, BANN 41/43 U/ml), sesudah 2 minggu menerima SNMC® 80 mg/hari ALT/AST menjadi 150/138 U/ml dan akhirnya 46/50 U/ml setelah terapi recovery selama 24 minggu. ALP dan γ -GT pun (U/ml) menunjukkan penurunan yang bermakna seiring dengan perbaikan gambaran ALT/AST, yakni dari 269 dan 161 pada saat belum menerima SNMC® (SBL) menjadi 142 dan 121 setelah terapi initial

(SSD-i) serta menjadi 111 dan 71 sesudah terapi perbaikan 24 minggu. Empat parameter di atas secara konsisten terlihat menunjukkan perbaikan menjadi normal setelah terapi perbaikan (SNMC®-recovery) 24 minggu dengan didahului terapi SNMC®-initial 2 minggu.

Satu parameter lain adalah AFP yang pada awal terapi memperlihatkan nilai rerata melebihi nilai normal (SBL AFP <30 ug/ml, BANN < 15 ug/ml), meski tetap diatas BANN setelah SSD-i (<22 mg/ml), namun tetap memberikan kecenderungan penurunan setelah mendapat terapi SNMC® selama 24 minggu berikutnya.

Diskusi

Glisirizin sebagai antiinflamasi telah digunakan secara luas di Asia dalam bentuk obat tradisional dengan nama *Glycyrrhiza glabra*, *glycyrrhetic acid diglucuronide* dan *Glycyrrhizae radix* yang membentuk *triterpenoid saponins* yang pada fase awal umumnya dipakai untuk mengobati penyakit-penyakit kulit. Ternyata komponen efektif-nya berupa *glycyrrhetic acid diglucuronide* memberikan juga efek antialergik dan efek detoksikasi, yang kemudian dikenal dengan nama *Glycyrrhizin*. Diketahui kemudian ternyata bahan aktif glisirizin adalah *licorice* yang awalnya sebagai anti-ulseratif pada lambung.1-3 Pertama kali adalah Minouchi (peneliti asam amino) di Jepang yang pada tahun 1936 meneliti efek detoksifikasi glisirizin pada kulit dan kemudian memberi nama produknya itu sebagai Minophagen (Minouchi + phagocyte). Tahun 1940 Minouchi menambahkan *glycine* pada Minophagen untuk memperkuat efek detoksifikasi pada dermatofit, diberi nama Minophagen C. Setelah kemudian konsentrasi *glycine*-nya ditetapkan menjadi *glycine* 1%, diperjelas nama tersebut menjadi Neo-Minophagen C (1942). Pada tahun 1943 ditambahkan dengan *cystein* untuk membantu efek detoksifikasi dan efek antialergik, sekaligus dengan prediksi memberikan efek juga di hati selain di kulit. Tahun 1948, namanya diperbaharui menjadi *Stronger Neo-Minophagen® C* (SNMC®). Setelah melalui penelitian dan uji klinik, pada tahun 1958 SNMC® diresmikan untuk indikasi pada penyakit hati kronik.12 Yamamoto (1958) adalah dokter pertama di Jepang yang memakai SNMC® dan membuktikan adanya perbaikan profil tes fungsi hati khususnya transaminase. Pada penelitian Suzuki (1983) didapatkan pemberian intravena SNMC® selama satu bulan telah menunjukkan perbaikan level transaminase serum.1,2

Stronger Neo-Minophagen® C (SNMC®) adalah cairan dalam ampul 20 ml untuk pemakaian intravena yang berisi glisirizin 40 mg (0,2%), glisin 400 mg (2,0%) dan L-sistein 20 mg (0,1%) tiap ampul-nya. Fujisawa (1987) mencatat bahwa efikasi terapeutik telah dapat dicapai pada pemberian 40 ml SNMC® per hari/iv selama minggu pertama untuk perbaikan transaminase dan setelah 4 minggu untuk γ -GT. Akan tetapi akan memberikan efek *rebound/withdrawal* (balik/mundur) apabila SNMC® dihentikan. Untuk mengatasi

hal ini disarankan pemberian dengan penghentian secara bertahap.³

Sebagai *anti-hypertransaminase*, Hino, et al. (1986) menunjukkan bahwa SNMC[®] dapat memutuskan ikatan enzim transaminase dalam sirkulasi darah pada penderita kerusakan/radang parenkim hati (*hepatocyte necrosis*). Kemudian untuk menunjukkan bahwa perbaikan transaminase serum adalah atas dasar perbaikan bentuk histologik hati (*hepatohistological amelioration*), dilakukan penilaian terhadap perubahan bentuk gangguan jaringan hati (*histopathological patterns*) dengan mengambil spesimen biopsi hati sebelum dan sesudah terapi SNMC[®]. Ternyata didapatkan perbaikan yang signifikan dari histopatologik parenkim hati, dengan *markedly improved* dan *improved* masing-masing 35,0% dan 40,0%; 10% dan sisanya (15%) dalam kategori *aggravated* dan *unchanged*.²

Uji klinik tentang efek prevensi jangka panjang SNMC[®] pada hepatitis C kronik mencegah *hepatocellular carcinoma* dilakukan oleh Arase et al,⁴ Kumada,⁵ Karino et al,⁶ dan van Rossum et al,⁸ dengan kesimpulan bahwa terapi SNMC[®] jangka panjang dapat secara efektif mencegah karsinogenesis hati. Efek ini ditunjukkan oleh perbaikan profil transaminase serum atas dasar bahwa SNMC[®] dapat menyebabkan efek protektif pada membran selular hepatik, sehingga tidak terjadi kerusakan hepatosit pada hepatitis kronik. Wildhirt selama kurun waktu 12 tahun melaporkan pengalamannya memakai SNMC[®] dengan kesimpulan bahwa SNMC[®] secara signifikan efektif mengobati hepatitis kronik dan sirosis hati termasuk menghilangkan virus.⁷

Pengalaman demikian di Indonesia ditunjukkan pula oleh penelitian multisenter Ali Sulaiman, dkk.⁹ yang menyimpulkan bahwa SNMC[®] mampu menurunkan ALT

serum secara signifikan tanpa efek samping dan laporan kasus HSAR Lelosutan,¹⁰ yang menunjukkan perbaikan yang nyata terhadap peradangan hati pada pasien hepatitis B kronik *non-responders* IFN.

Pada pemakaian SNMC[®] selama 3 tahun di RSPAD Gatot Soebroto, secara klinis Penulis mendapatkan fakta bahwa pasien-pasien yang menerima SNMC[®] – dengan protokol terapi SNMC[®]-*initial* 80 mg/hari selama 2 minggu dengan masa istirahat (*fasted*) 1 hari pada hari ke-7, diikuti dengan terapi SNMC[®]-*recovery* 2x80 mg/minggu selama 24 minggu–memperlihatkan kualitas kesehatan dan kenyamanan pasien yang lebih baik dan dari rekam medik yang dicatat ditemukan kenyataan perbaikan ALT dan AST, g-GT, ALP serta AFP secara bermakna pada semua kasus. Pemberian SNMC[®] setelah minggu ke-24 menunjukkan penurunan ALT <1,5xBANN. Dengan demikian efek SNMC[®] sebagai antiinflamasi (*induction of endogenous cortisone production*), antialergik (*antiphlogistic*), antiviral (*induction of endogenous interferon production*) serta efek proteksi membran hepatosit (*protective effect against cytotoxic damage*) semakin meyakinkan Penulis.

Pada kasus-kasus yang Penulis kelola, protokol yang dipakai sesungguhnya adalah rekayasa Penulis pribadi dengan dasar pemahaman efek antiinflamasi yang sudah bekerja efektif mulai minggu pertama sampai 4 minggu berikutnya danantisipasi terhadap efek *rebound* seperti yang dilaporkan Fujisawa (1987) jika dihentikan secara cepat, serta efektivitas yang lebih baik pada pemberian 6x/minggu dibanding 3x/minggu dari Ali Sulaiman (2002). Untuk kontrol fungsi hati, dilakukan pemeriksaan darah tiap minggu pada 2 minggu pertama dan selanjutnya tiap 2 minggu (pada minggu ganjil).

Diagram 1. Sistem stepwise regimen standar SNMC[®] di Jepang

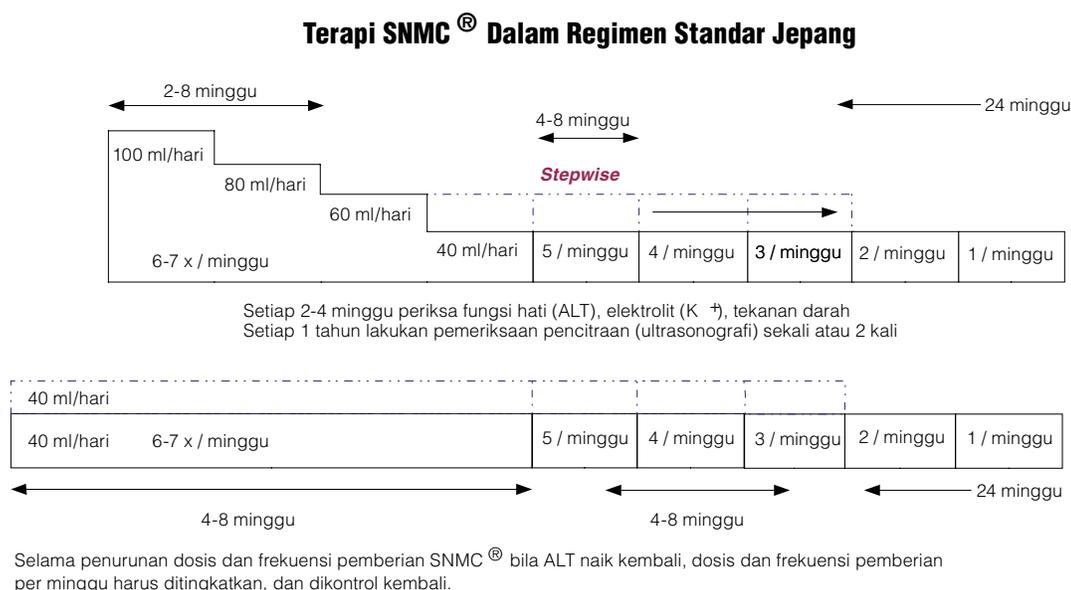
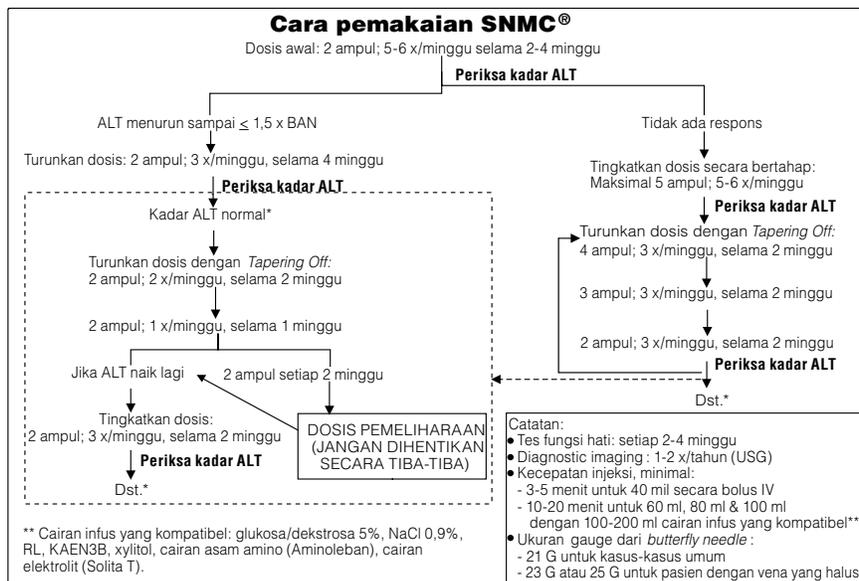


Diagram 2. Regimen SNMC® Dexa Medica



Sebagai perbandingan, protokol yang lazim dilakukan di Jepang adalah 100 ml/hari (5 ampul/hari) selama 6 hari pertama, 4 ampul/hari selama 6 hari ke-II, 3 ampul/hari selama 6 hari ke-III dan 2 ampul/hari selama 6 hari ke-IV, diikuti oleh 2 ampul/hari setiap hari pada minggu-minggu berikutnya dengan jumlah hari/minggu-nya dikurangi 1 hari tiap minggu sehingga akhirnya hanya 2 ampul/hari 1x/minggu sampai 24 minggu.

Standar regimen terapi SNMC® seperti di Jepang ini disebut sistem stepwise (lihat diagram 1). Cara pemakaian SNMC® di Indonesia yang disarankan Dexa Medica juga atas rekomendasi Minophagen dapat dilihat pada diagram 2.12

Kesimpulan

Selama 3 tahun penerimaan pasien penyakit hati kronik (PHK) di RSPAD Gatot Soebroto dengan SNMC®, sebanyak 18 kasus telah merasakan manfaat SNMC® dengan keadaan klinis dan serologis yang membaik secara nyata.

Pengalaman Penulis ini barangkali masih memberikan hasil yang bisa mengingatkannya yang sederhana, serta jumlah kasus yang masih sedikit; namun data yang ada dapat saja – memacu Sejawat lain yang berkenan menelaahnya untuk – dijadikan sebagai sumber pengkajian yang lebih akurat.^{DM}

Daftar Pustaka

1. Suzuki H, Ohta Y, Takino T, et al. Reprinted from the Asian Medical Journal 1983; 26(7)
2. Hino K, Miyakawa H, Takahashi A, et al. **The effects on hepatohistological patterns of massive administration of Stronger Neo-Minophagen C for the treatment of chronic active hepatitis.** Kan Tan Sui 1986; 13:797-807
3. Fujisawa K, Watanabe Y, Kawase H, et al. **The Efficacy of long-term intermittent administration of glycyrrhizin in HBe antigen-positive**

chronic active hepatitis. Reprinted from New Trends in Peptic Ulcer and Chronic Hepatitis-Part II. Chronic Hepatitis. Excerpta Medica, Stockholm 1987:127-32

4. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. **The Long-Term efficacy of Glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients.** Reprinted from Cancer 1979; 79(8)
5. Kumada H. **Long-term treatment of chronic hepatitis C with Glycyrrhizin (Stronger Neo-Minophagen C / SNMC) for preventing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.** Department of Gastroenterology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan. Oncology 2002; 62(suppl 1):94-100
6. Karino A, Naito T, Inoue H, et al. **Stronger Neo-Minophagen C (SNMC) for the treatment of Chronic Hepatitis C.** Department of Medical Information, Research Laboratory: Minophagen Pharmaceutical Co, Ltd, Tokyo, Japan. Venture 8-10-22 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052, Japan. The Cell 2004; 36(8):37-43
7. Wildhirt E. **Experience in Germany with Glycyrrhizic acid for the treatment of chronic viral hepatitis.** In: Viral Hepatitis and liver Disease. Germany:Medical Clinic I, Kassel University Hospital, Kassel;1944. p.658-61
8. Van Rossum TGJ, Vulto AG, Hop WCJ, et al. **Glycyrrhizin-induced reduction of ALT in European patients with chronic hepatitis C.** The American Journal of Gastroenterology Official Publication of The American College of Gastroenterology. Reprinted from Volume 96, Number 8, August 2001
9. Ali Sulaiman, Laurentius L, Unggul B, et al. **Experience of using Stronger Neo-Minophagen C (SNMC) for chronic hepatitis C: a multicentres study.** Hepatology Division Department Internal Medicine, Faculty of Medicine University Indonesia; 2002
10. Lelosutan, HSAR. **Laporan kasus hepatitis B kronik non-responders IFN yang membaik dengan SNMC.** Jurnal Ilmiah Kesehatan RSPAD Gatot Soebroto 2005; III(1):75-80
11. P Series Lifebook Fujitsu. Microsoft Windows XP Intel Inside Centrino Mobile Technology; 2004
12. Kumalasari R. Product profile: Stronger Neo-Minophagen C agent for liver diseases for improvement of liver function. Powerpoint presentation. Dexa Medica Group
13. Iino, Hino, Kumada. Minophagen Med. Rev. 1996; 41(18):227-8

SNMC®

Cepat Dalam Menurunkan Kadar Aminotransferase dan Memperbaiki Histologi Hati

HEPATITIS merupakan salah satu penyakit di Indonesia yang mempunyai prevalensi yang cukup tinggi. Sampai saat ini dikenal banyak sekali hepatitis dari mulai hepatitis A, B, C dan hepatitis non-A, non-B, non-C. Penyebab penyakit hepatitis antara lain adalah virus, alkohol, obat-obatan, perlemakan hati dan autoimun. Dari berbagai sebab tersebut yang paling banyak adalah virus.

Hepatitis ada yang bersifat akut, ada juga yang berkembang menjadi kronik. Saat ini yang paling sering berkembang menjadi kronik adalah hepatitis B dan C, dan keduanya memerlukan penanganan khusus.

Tujuan dari pengobatan hepatitis adalah: *viral clearance, seroconversion, reduce inflammation.*

Saat ini standar pengobatan hepatitis adalah menggunakan antivirus. Tetapi terapi dengan menggunakan antivirus ini ternyata banyak sekali kendalanya, yaitu:

1. Tingkat respons pasien yang rendah,
2. Efek samping yang cukup besar,
3. *Cost* terapinya yang sangat mahal.

Hal inilah yang menyebabkan banyak pasien hepatitis tidak terobati dengan maksimal sesuai harapan pasien dan juga dokter yang merawatnya.

Oleh karena itu apabila *viral clearance* dan *seroconversion* tidak tercapai, hal yang harus dilakukan adalah menurunkan terjadinya proses inflamasi, sehingga tidak semakin parah.

Untuk memenuhi kebutuhan pasien yang non eligible terhadap antivirus, maka Dexa Medica memasarkan suatu produk yang menjadi pilihan tepat bagi para pasien tersebut yaitu SNMC® (Stronger Neo-Minophagen®C).

SNMC® tersedia dalam bentuk ampul 20 ml dengan komposisinya adalah *glycyrrhizin* 40 mg, *glycine* 400 mg, L-cystein 20 mg. SNMC® diindikasikan sebagai obat untuk memperbaiki fungsi hati yang abnormal pada penyakit hati yang kronik. SNMC® mempunyai beberapa efek terapi antara lain:

1. Efek antiinflamasi
2. Efek modulasi respons imun
3. Menghambat cedera hepatosit yang diinduksi secara eksperimental
4. Efek proliferasi hepatosit
5. Efek menghambat pertumbuhan atau menginaktivasi virus (dalam percobaan mencit)

SNMC® diberikan dengan cara intravena dengan dosis harian 40-60 ml sekali sehari dengan dosis maksimal

harian 100 ml sekali sehari. Dengan tingkat keamanan yang tinggi SNMC® bisa diberikan dengan jangka panjang. Pemberian jangka panjang memberikan suatu keuntungan, yaitu dapat menghambat terjadinya proses inflamasi pada hati yang ditandai dengan angka ALT/AST pada tingkat yang normal sehingga kemungkinan terjadinya fibrosis, sirosis dan kanker hati dapat diminimalkan, dengan demikian kualitas hidup pasien menjadi lebih baik. **DM**

Daftar Pustaka

1. Fujisawa K, Watanabe Y, Kawase H, et al. **The efficacy of long-term intermittent administration of glycyrrhizin in HBe antigen positive chronic active hepatitis.** New Trends in Peptic Ulcer and Chronic Hepatitis-Part II Chronic Hepatitis. First Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan
2. Tandon A, Tandon BN, Bhujwala RA. **Treatment of subacute hepatitis with lamivudine and intravenous glycyrrhizin: a pilot study.** Hepatology Research 2001; 20:1-8
3. van Rossum TGJ, Schalm SW, et al. **Glycyrrhizin-induced reduction of ALT in European patients with chronic hepatitis C.** American Journal of Gastroenterology 2001; 96:2432-7
4. Ali Sulaiman, et al. **Pengalaman klinik dengan Stronger Neo-Minophagen®C (SNMC®) pada hepatitis virus kronik C.** Multicentre Study Indonesia, 2001-2002
5. Hino K, et al. **The effects on hepatohistological pattern of massive administration of SNMC® for treatment of chronic active hepatitis.** Kan-Tan-Sui 1986; 13:797-807
6. Arase Y, et al. **The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients.** Cancer 1997; 79(8):1494-500
7. Suzuki H, et al. **Effects of glycyrrhizin on biochemical tests in patients with chronic hepatitis (double blind trial).** Asian Medical Journal 1983; 26(7):423-38
8. Wildhirt E. **Experience in Germany with glycyrrhizin acid for the treatment of chronic viral hepatitis.** Viral Hepatitis and Liver Disease 1994:658-61
9. Kumada H. **Long term treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin (Stronger Neo-minophagen®C/SNMC®) for preventing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.** Oncology 2002; 62(suppl1):94-100
10. Karino A, Naito T, Inoue H, et al. **Stronger Neo-Minophagen®C (SNMC®) for the treatment of chronic hepatitis C.** The Cell 2004; 36(8):37-43
11. Pompei R, Flore O, Marccials MA, et al. **Glycyrrhizic acid inhibits virus growth and inactivates virus particles.** Nature 1979; 281(5733):689-90. Abstract
12. Baba M, Shigeta S. **Antiviral activity of glycyrrhizin against varicella-zoster virus *in vitro*.** Antiviral Res 1987; 7(2):99-107. Abstract

Gambaran Pasien Demam Berdarah Dengue Di Bangsal Anak

RSUD Dr. Abdul Aziz, Singkawang Tahun 2005

Ahmad Dian Siregar

Dokter Anak RSUD Dr. Abdul Aziz Singkawang

Abstrak. Abstrak. Telah diteliti seluruh kasus demam berdarah dengue (Dengue Hemorrhagic fever/DHF) pada anak yang dirawat di bangsal anak RSUD Dr. Abdul Aziz, Singkawang selama tahun 2005. Dari 1.835 pasien yang dirawat, 518 (28,2%) adalah DHF dengan kematian pada 3 kasus (0,5%), pulang paksa 34 kasus (6,6%) dan sisanya 481 kasus (92,9%) sembuh. Ada 4 anak yang berulang kena DHF dalam tahun tersebut. Usia termuda pasien adalah 2 bulan. Puncak kasus adalah pada bulan Agustus sampai Desember. Umumnya pasien dirawat 3-5 hari. Analisis terhadap pasien DHF usia di bawah 5 tahun (202 kasus), ternyata 105 kasus (52%) adalah gizi baik, 68 kasus (33,7%) gizi kurang, 27 kasus (13,4%) gizi lebih dan 2 kasus gizi buruk. Pada kelompok usia di bawah 5 tahun ini, ternyata 2 kasus gizi lebih yang meninggal dengan DSS (*Dengue Shock Syndrome*) dan 1 kasus gizi buruk yang meninggal karena DHF *grade* I.

Kesimpulan: 1. kasus DHF masih merupakan penyumbang terbanyak untuk pasien rawat inap, 2. perlu perhatian yang lebih besar dalam menghadapi kasus DHF pada anak berusia di bawah 5 tahun dengan gizi lebih atau gizi buruk.

Pendahuluan

Demam berdarah dengue (*Dengue Hemorrhagic Fever* / DHF) sampai saat ini masih merupakan penyakit endemis di daerah Singkawang dan umumnya di seluruh Indonesia. Di seluruh dunia, di daerah endemis, 50-100 juta kasus DHF terjadi setiap tahun dan selalu dalam bentuk yang berat.¹

Munculnya kasus DHF pertama kali di Indonesia dicurigai di Surabaya pada tahun 1968 dan konfirmasi virologis diperoleh pada tahun 1970. Usia penderita DHF terbanyak adalah pada anak berusia 5-11 tahun, tetapi akhir-akhir ini terjadi peningkatan pada kelompok dewasa. Pengaruh musim terhadap kasus DHF tidak begitu jelas tapi umumnya meningkat pada musim kemarau.

Penyakit DHF adalah penyakit menular yang disebabkan

virus dengue dan ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *famili Stegomyia*.¹ Mengingat obat dan vaksin pencegah penyakit DHF hingga saat ini belum tersedia maka upaya pengendalian penyakit DHF dititikberatkan pada pemberantasan nyamuk penularnya (*Aedes aegypti*), dan kewaspadaan dini terhadap munculnya kasus DHF untuk membatasi angka kematian.

Mengingat penyakit DHF ini timbulnya akut dan dalam waktu singkat keadaan dapat memburuk dan menimbulkan kematian, maka diagnosis penderita DHF / tersangka DHF ditegakkan dengan kriteria yang longgar yaitu: panas tinggi tanpa sebab yang jelas (mendadak), terus menerus, disertai dengan tanda-tanda perdarahan, sekurang-kurangnya uji Rumpel Leede positif dan atau jumlah trombosit lebih kecil dari 100.000 atau hematokrit meningkat 20%.

Virus dengue mempunyai empat serotipe, yaitu Den 1, Den 2, Den 3, Den 4 yang termasuk dalam kelompok Arbovirus grup B bersama-sama dengan penyakit *Yellow Fever*, *West Nile* dan *Japanese Encephalitis*. Di antara sesama virus dengue terdapat reaksi silang pada uji laboratorium dan ke-4 tipe virus tersebut dapat menimbulkan penyakit dengan gejala yang sama. Untuk diagnosis pasti penyakit adalah dengan isolasi virus, tetapi ini sulit, karena membutuhkan waktu dan peralatan khusus yang mahal, di samping itu pengambilan sampel harus dilakukan pada stadium viremia.

Virus Den 3 sejak tahun 1983 telah diketahui berhubungan dengan kasus DHF berat di negara-negara Asia Tenggara, dengan gejala ensefalopati, hipoglikemia dan gangguan fungsi hati.¹

Morbiditas dan mortalitas infeksi dengue dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain status imunologis pejamu, kepadatan vektor nyamuk, transmisi virus dengue, faktor keganasan virus dan kondisi geografis setempat.

Patogenesis penyakit DHF sampai saat ini masih belum jelas.¹ Infeksi virus dengue memperlihatkan spektrum klinis penyakit yang bervariasi dari derajat ringan sampai derajat berat. Infeksi dengue yang paling ringan dapat tidak menimbulkan gejala atau demam tanpa manifestasi klinis yang jelas. Infeksi dengue yang ringan akan sembuh dengan sendirinya tanpa pengobatan.

Sebagai respons terhadap infeksi dengue, di dalam tubuh akan terjadi:

1. Aktivasi sistem komplemen sehingga akan keluar zat anafilatoksin yang menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler dan terjadi perembesan plasma dari ruang intravaskular ke ekstrasvaskular (*plasma leakage*).
2. Depresi sumsum tulang dan agregasi trombosit yang menyebabkan jumlah trombosit menurun. Hitung trombosit yang menurun sering terjadi pada hari ke-3-8 demam dan umumnya pada hari ke-6.
3. Kerusakan sel endotel pembuluh darah yang akan merangsang faktor pembekuan.

Akibat ketiga hal di atas akan menyebabkan hipovolemia dan syok, vaskulopati, trombositopenia, dan koagulopati yang pada akhirnya dapat mengakibatkan perdarahan hebat.

Pengobatan DHF bersifat suportif. Harus diusahakan untuk mendeteksi adanya perembesan plasma secara dini sehingga dapat mencegah syok yang mungkin terjadi. Pemberian cairan kristaloid isotonik merupakan pilihan sebagai pengganti volume plasma yang pindah. Jumlah cairan yang diberikan harus dihitung secara cermat dan direncanakan dengan jelas. Pemakaian obat-obat yang lain harus diberikan atas indikasi yang tepat sehingga diharapkan angka kematian dapat diturunkan.

Tanda perdarahan pada DHF mungkin tidak terjadi pada semua kasus. Perdarahan yang paling ringan adalah uji *tourniquet* (Rumple Leede) yang positif, yang berarti terjadi peningkatan fragilitas kapiler. Walaupun tes yang positif

juga dapat terjadi pada penyakit virus (campak, demam Chikungunya), infeksi bakteri (tifus abdominalis) dan lain-lain. Uji *tourniquet* positif pada 70,2% kasus DHF di awal perjalanan penyakit.

Syok merupakan tanda kegawatan yang harus mendapat perhatian serius karena dapat menyebabkan kematian dengan cepat. Empat puluh sampai lima puluh persen kasus DSS biasanya sulit tertolong.¹ Syok dapat terjadi dalam waktu singkat, pasien dapat meninggal dalam waktu 12-24 jam atau sembuh cepat setelah mendapat penggantian cairan dengan tepat. Syok umumnya dapat terjadi saat suhu badan turun, yaitu antara hari sakit ke-3-7.

Penyembuhan DHF yang baru dengan atau tanpa syok akan terjadi secara cepat, akan tetapi kadang-kadang sulit diramalkan. Timbulnya nafsu makan, diuresis yang cukup, fungsi jantung, paru dan kesadaran yang stabil merupakan tanda prognosis yang baik.² Pada saat penyembuhan akan timbul ruam petekie yang menyeluruh dengan bagian kulit sehat berupa bercak putih di antaranya, terutama terdapat pada daerah distal (kaki dan tangan). Penyembuhan umumnya tanpa ada gejala sisa.⁴

Derajat penyakit DHF diklasifikasikan dalam 4 derajat:

- Derajat I : Demam disertai gejala tidak khas dan satu-satunya manifestasi perdarahan adalah uji *tourniquet* yang positif.
- Derajat II : Seperti derajat I, disertai perdarahan spontan pada kulit dan atau perdarahan lain.
- Derajat III : Didapatkan kegagalan sirkulasi, yaitu nadi cepat dan lembut, tekanan nadi menurun (20 mmHg atau kurang) atau hipotensi, sianosis di sekitar mulut, kulit dingin dan lembap, dan anak tampak gelisah.
- Derajat IV : Syok berat (*profound shock*), nadi tidak dapat diraba dan tekanan darah tidak dapat diukur.

Pembagian derajat penyakit di atas juga dapat dipergunakan untuk kasus dewasa.

Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui gambaran penderita DHF yang dirawat di RSUD Dr. Abdul Aziz, Singkawang dan faktor-faktor yang mungkin terkait dengannya, sehingga dapat dibuat perencanaan yang lebih baik dalam kegiatan pencegahan maupun penatalaksanaan penyakit DHF di kemudian hari.

Bahan dan Cara

Penelitian dilakukan secara analisis deskriptif secara retrospektif terhadap data seluruh pasien DHF yang dirawat di RSUD Dr. Abdul Aziz, Singkawang selama periode tahun 2005, yaitu dengan menganalisis catatan medis pasien tersebut terutama pada pasien yang dirawat inap. Dari catatan tersebut diambil data usia, berat badan, diagnosis pasien, lama rawatan dan cara keluar dari rumah sakit.

Kriteria

Diagnosis DHF *grade I* ditegakkan dengan dijumpainya demam, test Rumpel Leede yang positif, diperkuat dengan adanya hemokonsentrasi yang dibuktikan dengan nilai hematokrit yang tinggi dan disertai dengan kecenderungan penurunan hitung trombosit pada darah tepi tanpa disertai dengan adanya perdarahan dan komplikasi penyakit lainnya.

DHF *grade II* ditegakkan jika pada kasus DHF tersebut ditemukan baik pada waktu masuk rumah sakit atau selama dalam perawatan, adanya hemokonsentrasi, kecenderungan penurunan hitung trombosit dan manifestasi perdarahan, seperti epistaksis, hematemesis, melena atau hematoma yang luas pada tempat suntikan.

Diagnosis DSS ditegakkan jika pada kasus DHF dijumpai adanya tanda-tanda kegagalan sirkulasi seperti nadi halus sampai tak teraba, tensi yang rendah sampai tak terukur, gelisah dan pada suhu tubuh yang turun (tidak demam). Kegagalan sirkulasi ini dapat terjadi pada kasus pasien yang baru masuk atau yang dialami selama perawatan di rumah sakit. Diagnosis DHF dengan komplikasi, yaitu kasus DHF *grade I* yang disertai dengan penyakit penyerta lainnya, seperti malaria, tifus abdominalis dan pneumonia yang terdiagnosis sejak pertama masuk rumah sakit.

Infeksi virus dengue memperlihatkan spektrum klinis penyakit yang bervariasi dari derajat ringan sampai derajat berat.

Status gizi hanya dianalisis pada kasus dengan kelompok usia di bawah 5 tahun dengan menggunakan standar Harvard, yaitu dengan menilai hubungan berat badan terhadap usia, pada saat pasien masuk rumah sakit, dan diklasifikasikan sebagai gizi lebih, gizi baik, gizi kurang dan gizi buruk.

Pasien dinyatakan sembuh, jika bebas demam dalam 2 hari perawatan, stabil dan tanpa adanya komplikasi lain serta nafsu makan yang meningkat. Pasien pulang atas permintaan sendiri (APS) berarti belum dinyatakan sembuh, tetapi umumnya sudah ada perbaikan penyakitnya.

Pada semua pasien DHF dilakukan pemberian cairan intravena dengan larutan RL, minum cairan oralit dengan jumlah dan cara pemberian sesuai protokol yang ada. Untuk demam diberikan parasetamol atau kompres. Untuk DHF dengan komplikasi diberikan antibiotik atau drug of choice terhadap penyakit komplikasinya. Selain cairan pada DSS diberikan antibiotika injeksi terhadap bakteri Gram (+) dan Gram (-), injeksi kortikosteroid, oksigen dan larutan koloid (*dextran*). Pada perdarahan diberikan injeksi vitamin K dan injeksi asam traneksamat.

Analisis Data

Selama tahun 2005, telah dirawat sebanyak 518 pasien anak dengan diagnosis DHF yang merupakan 28,2% dari 1.835 pasien yang dirawat. Karakteristik pasien dapat dilihat dalam tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik pasien DHF yang dirawat di RSUD Dr. Abdul Aziz, Singkawang selama tahun 2005

Jumlah kasus (orang)	518
Seks (L : P)	1,02 : 1
Usia :	
< 1 tahun	21 (41,%)
1 - < 5 tahun	181 (34,9%)
5 - < 10 tahun	221 (42,7%)
≥ 10 tahun	95 (18,3%)
Keadaan saat keluar RS	
Sembuh	481 (92,9%)
Pulang paksa	34 (6,6%)
Mati	3 (0,5%)
Alamat	
Singkawang Barat	94 (18,1%)
Singkawang Tengah	212 (40,9%)
Singkawang Utara	47 (9,1%)
Singkawang Timur	12 (2,3%)
Singkawang Selatan	57 (11,0%)
Kab. Sambas	79 (15,3%)
Kab. Bengkayang	15 (2,9%)
Lain daerah	2 (0,4%)
Diagnosis / seks	
DHF grade I / L / P	383 / 194 / 189
DHF grade II / L / P	49 / 24 / 25
DHF + komplikasi / L / P	52 / 27 / 25
DHF grade III + DSS / L / P	34 / 16 / 18
Status Gizi kasus < 5 tahun	
Gizi lebih	27 (13,4%)
Gizi baik	105 (52%)
Gizi kurang	68 (33,7%)
Gizi buruk	2 (0,9%)

Jenis diagnosis DHF, jumlah pasien anak dan jumlah kematian dihubungkan dengan bulan kejadian terlihat pada tabel 2 berikut.

Tabel 2. Jumlah kasus DHF berdasarkan diagnosis dihubungkan dengan jumlah pasien dan kematiannya

Bln	DHF grade I	DHF grade II	DHF + Komplikasi	DSS	Jml Pasien DHF	DHF Mati	Total Pasien Anak	Jumlah Pasien Mati
Jan	22	6	3	1	32	0	135	3
Feb	26	2	5	2	35	0	147	3
Mar	18	1	2	1	22	1	191	3
Apr	6	0	1	0	7	0	132	3
Mei	7	2	3	2	14	0	101	2
Jun	20	3	1	3	27	0	106	2
Jul	27	15	8	4	54	1	147	4
Agu	63	5	4	2	74	1	176	3
Sep	43	2	11	7	63	0	157	2
Okt	39	4	7	5	55	0	197	4
Nov	46	6	3	6	61	0	160	5
Des	66	3	4	1	74	0	186	3
Total	383	49	52	34	518	3	1835	37

Hubungan usia dengan jenis diagnosis kasus, terlihat dalam tabel 3 berikut ini.

Tabel 3. Hubungan usia kasus dengan derajat penyakit DHF

Usia	DHF grade I	DHF grade II	DHF + Komplikasi	DSS	Total
< 1 tahun	12	5	0	4	21
1 - < 5 tahun	123	21	22	15	181
5 - < 10 tahun	175	16	21	9	221
≥ 10 tahun	73	7	9	6	95
Total	383	49	52	34	518

Hubungan usia terkena penyakit DHF dengan lokasi tempat tinggal di Singkawang, terlihat dalam tabel 4 berikut ini.

Tabel 4. Hubungan usia kasus DHF dengan lokasi tempat tinggal

Tempat	Usia (Tahun)				Total
	< 1	1 - < 5	5 - < 10	≥ 10	
Singkawang Selatan	1	16	26	14	57
Singkawang Utara	2	9	25	11	47
Singkawang Timur	0	4	5	3	12
Singkawang Tengah	6	77	96	33	212
Singkawang Barat	3	40	30	21	94
Sambas	8	32	30	9	79
Bengkayang	0	4	7	4	15
LuarSingBebas	0	0	2	0	2
Total	20	182	221	95	518

Hubungan lama rawatan dengan jenis diagnosis penyakit DHF terlihat dalam tabel 5.

Tabel 5. Hubungan derajat penyakit kasus DHF yang hidup dengan lama rawatan di RS

Diagnosis	Hari											Total	Rata-rata
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
DHF <i>grade</i> I	2	17	84	129	90	41	14	3	2	0	0	383	4,3
DHF <i>grade</i> II	1	1	8	14	15	5	1	3	1	0	0	49	4,7
DHF + Komplikasi	0	2	5	12	11	9	5	4	3	0	1	52	5,4
DSS	2	0	2	7	4	5	5	3	1	3	0	34	5,8
Total	5	20	99	162	120	60	25	13	7	3	1	515	

Hubungan derajat penyakit DHF dengan cara keluar dari RS dapat terlihat pada tabel 6.

Tabel 6. Hubungan derajat penyakit DHF dengan cara keluar dari RS

Diagnosis	CARA KELUAR DARI RS			
	Sembuh	APS	Mati	Total
DHF <i>grade</i> I	358	24	1	383
DHF <i>grade</i> II	43	6	0	49
DHF + Komplikasi	50	2	0	52
DSS	30	2	2	34
Total	481	34	3	518

Hubungan antara jenis kelamin kasus dengan derajat penyakit DHF terlihat pada tabel 7 berikut.

Tabel 7. Hubungan jenis kelamin dengan derajat penyakit DHF

Jenis Kelamin	Diagnosis DHF				Total
	DHF <i>grade</i> I	DHF <i>grade</i> II	DHF + komplikasi	DSS	
Laki	194	24	27	16	261
Perempuan	189	25	25	18	257
Total	383	49	52	34	518

Hubungan antara jenis kelamin kasus DHF dengan cara keluar dari RS terlihat pada tabel 8 berikut.

Tabel 8. Hubungan jenis kelamin kasus DHF dengan cara keluar dari RS

Jenis Kelamin	CARA KELUAR DARI RS			
	Sembuh	APS	Mati	Total
Laki	243	17	1	261
Perempuan	238	17	2	257
Total	481	34	3	518

Hubungan antara status gizi kasus DHF di bawah 5 tahun dengan derajat penyakit DHF dapat terlihat pada tabel 9 berikut.

Tabel 9. Hubungan antara status gizi kasus DHF di bawah 5 tahun dengan derajat penyakit DHF

Diagnosis	Gizi lebih	Gizi baik	Gizi kurang	Gizi Buruk	Total
DHF <i>grade</i> I	19	71	43	2	135
DHF <i>grade</i> II	4	12	10	0	26
DHF dengan komplikasi	0	14	8	0	22
DSS	4	8	7	0	19
Total	27	105	68	2	202

Hubungan status gizi dengan cara keluar dari RS pada kasus DHF *grade* I usia di bawah 5 tahun dapat terlihat pada tabel 10.

Tabel 10. Hubungan status gizi dengan cara keluar dari RS pada kasus DHF *grade* I usia di bawah 5 tahun

Status Gizi	CARA KELUAR DARI RS			
	Sembuh	APS	Mati	Total
Gizi lebih	18	1	0	19
Gizi baik	67	5	0	72
Gizi kurang	39	3	0	42
Gizi buruk	1	0	1	2
Total	125	9	1	135

Hubungan status gizi dengan cara keluar dari RS pada kasus DHF *grade* II usia di bawah 5 tahun dapat terlihat pada tabel 11 berikut.

Tabel 11. Hubungan status gizi dengan cara keluar dari RS pada kasus DHF *grade* II usia di bawah 5 tahun

Status Gizi	CARA KELUAR DARI RS			
	Sembuh	APS	Mati	Total
Gizi lebih	3	1	0	4
Gizi baik	8	4	0	12
Gizi kurang	9	1	0	10
Gizi buruk	0	0	0	0
Total	20	6	0	26

Kriteria kasus DHF dibuat cukup longgar, yaitu adanya demam dan bukti adanya perdarahan (minimal tes Rumpel Leede positif)

Hubungan status gizi dengan cara keluar dari RS pada kasus DHF dengan komplikasi usia di bawah 5 tahun dapat terlihat pada tabel 12 berikut.

Tabel 12. Hubungan status gizi dengan cara keluar dari RS pada kasus DHF dengan komplikasi usia di bawah 5 tahun

Status Gizi	CARA KELUAR DARI RS			Total
	Sembuh	APS	Mati	
Gizi lebih	0	0	0	0
Gizi baik	13	1	0	14
Gizi kurang	8	0	0	8
Gizi buruk	0	0	0	0
Total	21	1	0	22

Hubungan status gizi dengan cara keluar dari RS pada kasus DSS usia di bawah 5 tahun dapat terlihat pada tabel 13 berikut ini.

Tabel 13. Hubungan status gizi dengan cara keluar dari RS pada kasus DSS usia di bawah 5 tahun

Status Gizi	CARA KELUAR DARI RS			Total
	Sembuh	APS	Mati	
Gizi lebih	2	0	2	4
Gizi baik	7	1	0	8
Gizi kurang	7	0	0	7
Gizi buruk	0	0	0	0
Total	16	1	2	19

Diskusi

Rumah sakit Dr. Abdul Aziz, Singkawang, walaupun sarana dan prasarananya masih terbatas, merupakan rumah sakit rujukan untuk beberapa kabupaten di sekitarnya. Semua pasien baru yang masuk ke RS melalui instalasi gawat darurat (IGD) ditangani oleh dokter umum dan setelah diatasi kedaruratannya dimasukkan ke ruang perawatan. Kemudian pasien segera dikonsulkan ke dokter ahli Anak untuk penegakan diagnosis dan pemberian terapi selanjutnya. Sementara untuk poliklinik Anak ditangani langsung oleh dokter anak.

Sampai saat ini, kriteria kasus DHF dibuat cukup longgar, yaitu adanya demam dan bukti adanya perdarahan (minimal tes Ruple Leede positif). Sebenarnya kriteria WHO dalam menegakkan kasus DHF mulai banyak diperdebatkan, oleh karena dijumpainya kasus-kasus DHF yang telah terbukti secara serologis, ternyata hitung trombositnya tetap normal, atau tanpa adanya hemokonsentrasi. Ditemui pula kasus DHF dengan perdarahan yang hebat tetapi tanpa adanya bukti hemokonsentrasi.⁵

Kasus DHF yang dirawat di bangsal anak rumah sakit cukup tinggi (28,2% dari seluruh kasus anak), dan tetap ada sepanjang tahunnya. Banyaknya kasus yang dirawat kemungkinan karena kasus DHF di masyarakat yang cukup tinggi, adanya motivasi yang cukup kuat dari petugas kesehatan di lapangan atau dari masyarakat yang sudah mengetahui bahayanya penyakit DHF ini, agar penderita yang dicurigai terkena DHF, segera dibawa ke rumah sakit

untuk pemeriksaan lebih lengkap dan umumnya mereka siap untuk di rawat inap. Adanya keputusan Walikota Singkawang bahwa penanganan kasus DHF di rumah sakit tidak dipungut biaya pengobatan dan ditanggung oleh Pemda juga merupakan penyebab banyaknya kasus DHF yang ingin dirawat inap. Penyakit ini cukup ditakuti di masyarakat, sehingga walau baru demam 1 hari, keluarga penderita sudah membawanya ke petugas kesehatan untuk memastikan apakah terkena DHF atau bukan. Hal ini juga disebabkan karena masyarakat kurang percaya dengan keberhasilan tindakan pencegahan penularan penyakit DHF di lapangan seperti kegiatan *fogging*, dll, oleh karena walaupun telah di-*fogging* kasus DHF tetap saja mungkin terjadi di tempat tersebut. Kegiatan pemeriksaan test Ruple Leede juga sudah lumrah dilakukan di lapangan, yang dilakukan oleh tenaga paramedis dan dokter praktik.

Kasus DHF termuda dijumpai pada kasus usia 2 bulan pada anak dengan gizi lebih dan didiagnosis DSS.

Pada periode ini juga dijumpai adanya 4 anak yang berulang terkena DHF, tetapi tidak menyebabkan kematian, mungkin *strain* virus dengue yang menyerang adalah sama.

Dari tabel 1 terlihat bahwa jumlah kasus DHF pada kelompok laki-laki dan perempuan tidak berbeda jumlahnya. Kasus DHF terutama menyerang kelompok usia 5-<10 tahun (42,7%), dan hanya 4,1% mengenai bayi di bawah 1 tahun. Sembilan puluh dua koma delapan persen kasus DHF keluar dari rumah sakit dalam keadaan sembuh tetapi kematian hanya pada 3 kasus (0,5%). Dilaporkan bahwa di Nicaragua saat terjadi epidemik DHF tahun 1980, dari 614 kasus DHF dijumpai kasus DSS sebanyak 3%.⁵

Kasus DHF menyerang terutama pada lokasi kecamatan Singkawang Tengah (40,9%) dan Singkawang Barat. Di antara kecamatan yang ada di Singkawang, kecamatan Singkawang Barat mempunyai penduduk terpadat seperti perumnas, daerahnya datar dan dengan sistem pengairan yang kurang baik, dimana terdapat genangan air di mana-mana sehingga berkembangbiaknya nyamuk *Aedes* sangat besar terjadi. Singkawang Timur merupakan daerah pinggiran, dengan penduduk yang jarang dan daerah yang bergunung. Pasien dari luar Singkawang yang terkena adalah dari Kota Pontianak dan Mempawah, yang kebetulan sedang berada di Singkawang dan terkena penyakit DHF, bukan kasus DHF di wilayahnya yang sengaja berobat ke RSUD Dr. Abdul Aziz.

Kasus DHF dirawat rata-rata selama 4-7 hari, dengan derajat penyakit yang terbanyak adalah DHF *grade* I (73,9%). Analisis kasus di bawah 5 tahun yang dihubungkan dengan keadaan gizi, menunjukkan bahwa ternyata kasus kasus DHF lebih banyak menyerang kelompok usia gizi baik (35,1%), dan gizi buruk yang mengalami penyakit DHF hanya terjadi pada 2 kasus saja.

Dari tabel 2, terlihat bahwa kasus puncak DHF terjadi pada bulan Desember dan mulai naik sejak bulan Agustus, dan kasus paling sedikit di bulan Maret sampai Juni. Kasus DSS terbanyak juga pada bulan September sampai

November, ketika kasus puncak DHF terjadi. Kasus DHF dengan komplikasi seperti dengan penyakit tifus abdominalis, malaria, pneumonia puncaknya terjadi pada Juli sampai Oktober. Jumlah pasien yang dirawat secara keseluruhan juga meningkat pada bulan Agustus sampai Desember, yang menunjukkan kontribusi pasien DHF terhadap jumlah pasien rawat inap. Secara nasional, jumlah kasus DHF meningkat antara bulan September sampai Februari dan mencapai puncaknya pada bulan Januari, tetapi di daerah urban berpenduduk padat, puncak penderita adalah pada bulan Juni/Juli bertepatan dengan awal musim kemarau.⁶

Angka kematian di ruang rawat inap rata-rata 3 kasus per bulan, tetapi kematian karena DHF hanya 3 kasus dalam tahun 2005 (*case death ratio* adalah 0,081).

Pada tabel 3 terlihat bahwa kasus DHF *grade* II, DHF dengan komplikasi dan DSS terbanyak pada kelompok usia 1-<5 tahun.

Pada tabel 4 terlihat bahwa sebaran usia kasus DHF hampir merata di setiap kecamatan di kota Singkawang dan umumnya terbanyak pada usia 5-≤10 tahun.

Pada tabel 5, terlihat bahwa rata-rata DHF *grade* I dirawat di RS selama 4,3 hari, sedangkan DHF *grade* II, DHF dengan komplikasi dan DSS yang sembuh rata-rata dirawat selama 4,7 sampai 5,8 hari. Dari kepustakaan, umumnya kasus DSS dirawat selama 7-10 hari.²

Pada tabel 6, terlihat bahwa angka kesembuhan penyakit DHF yang rawat inap 93% dengan 3 kematian dari 518 kasus (0,58%). Pasien pulang atas permintaan sendiri berjumlah 34 kasus (6,6%). Umumnya pulang karena alasan kekurangan dana untuk berobat atau kurang biaya untuk menyokong keluarga yang menjaganya, tetapi umumnya sudah ada perbaikan yang nyata dibanding saat pertama masuk rumah sakit. Besarnya biaya yang diperlukan untuk perawatan DHF adalah rata-rata Rp 800.000,- (delapan ratus ribu rupiah).

Pada tabel 7 terlihat bahwa jumlah kasus DHF tidak berbeda secara bermakna di antara kelompok anak laki-laki dan perempuan, demikian juga pada tabel 9, terlihat bahwa cara keluar dari RS baik yang sembuh maupun yang mati, tidak berbeda secara bermakna di antara kedua kelompok seks. Ini menunjukkan bahwa seks tidak berpengaruh terhadap angka kesakitan atau kematian pada penyakit DHF.

Pada tabel 9 terlihat bahwa dari 202 anak-anak di bawah 5 tahun yang terkena DHF, 52,5% adalah gizi baik, 13,4% gizi lebih, 33,2% gizi kurang dan hanya 0,9% gizi buruk. Keadaan ini tidak dapat menggambarkan apakah ada hubungan antara status gizi dengan derajat penyakit DHF, hanya umumnya DHF menyerang anak di bawah 5 tahun dengan status gizi baik.

Pada tabel 10 terlihat bahwa dari 135 anak di bawah 5 tahun yang terkena DHF *grade* I, 125 anak sembuh (92,6%) dan yang mati hanya 1 kasus (0,7%). Tetapi jika dianalisis, kematian tersebut terjadi pada 100% penderita gizi buruk dikelompok kasus DHF *grade* I tersebut. Ini menunjukkan

bahwa terhadap anak usia di bawah 5 tahun dengan gizi buruk yang menderita DHF, harus dilakukan pengawasan yang ketat dalam perawatannya, dan mungkin perlu diberikan protokol terapi tersendiri dalam pengelolaan pemberian cairannya.

Pada tabel 11 terlihat bahwa dari 26 kasus anak di bawah 5 tahun yang terkena DHF *grade* II 20 kasus sembuh (76,9%), tanpa ada kematian. Pada tabel 12 terlihat bahwa dari 22 kasus anak <5 tahun dengan diagnosis DHF disertai komplikasi, 21 kasus sembuh (95,5%), tanpa ada kematian. Pada tabel 13 terlihat bahwa dari 19 kasus DSS anak <5 tahun, 16 kasus dapat pulang sembuh (84,2%), dengan kematian pada 2 kasus (10,5%). Pada gizi lebih terdapat 4 kasus DSS pada anak berusia di bawah 5 tahun, yang angka kematiannya cukup tinggi, sehingga perlu perhatian dan penanganan yang lebih ketat. Anak dengan gizi lebih sering sulit untuk dilakukan pemasangan infus perifer, di samping kesulitan memonitor keadaan cairan tubuhnya.

Kesimpulan

Dari studi retrospektif ini, terlihat bahwa kasus DHF yang dirawat di bangsal anak rumah sakit Dr. Abdul Aziz cukup tinggi dan merupakan 28,2% dari seluruh kasus yang dirawat, dengan angka kematian yang cukup rendah (0,5%). Kasus DHF terbanyak yang dirawat, dengan angka kematian yang cukup rendah (0,5%). Kasus DHF terbanyak yang dirawat inap berasal dari kecamatan Singkawang Tengah. Kasus DHF terutama mengenai anak dengan gizi baik. Kasus DHF *grade* I dengan gizi buruk dan kasus DSS dengan gizi lebih memerlukan penanganan yang lebih hati-hati, oleh karena angka mortalitasnya tinggi.

Kriteria DHF perlu tetap diperlonggar, di mana pasien dengan demam dan tes Rumpel Leede yang positif harus diduga sebagai DHF dan dirawat di rumah sakit untuk observasi selanjutnya.

Dengan diketahuinya pola munculnya kasus DHF di Singkawang, maka kesiapan rumah sakit atau Dinas Kesehatan setempat dapat lebih terarah dan terfokus. Rumah sakit, perlu mempersiapkan sarana obat dan cairan yang cukup untuk penatalaksanaan kasus DHF, sedangkan Dinas Kesehatan perlu mempersiapkan tindakan antisipatif pencegahan penularan kasus di lapangan.^{DM}

Daftar Pustaka

1. Halstead SB. **Dengue fever and dengue hemorrhagic fever.** In: Nelson Textbook of Paediatric. 17ed. Behrman, Kliegman; Jensen, 2004.p.1092-4
2. Darwis D. **Kegawatan demam berdarah dengue pada anak.** Sari Pediatrik 2003; 4(4):156-62
3. Novriani H. **Respon imun dan derajat kesakitan DHF dan DSS.** Majalah CDK 2002; 134:46-9
4. Levin MJ, et al. **Infections: Viral and rickettsial.** In: Current Pediatric Diagnosis & Treatment. 17ed. McGraw Hill; 2005.p.1160-1
5. Soedarmo SP. **Masalah demam berdarah dengue di Indonesia.** In: Demam Berdarah Dengue. FKUI, 1999.p.1-12
6. Setiabudi D. **Evaluation of clinical pattern and pathogenesis of dengue hemorrhagic fever.** KONIKA XIII. Bandung 4-7 Juli 2005

Fenomena Sosial Operasi *Sectio Caesarea* di Salah Satu Rumah Sakit Swasta Besar Surabaya Periode 1 Januari 2000 - 31 Desember 2005

Harry Kurniawan Gondo

Dosen Fakultas Kedokteran
Universitas Wijaya Kusuma
Surabaya

Abstrak. Saat ini prosedur operasi *caesarea* merupakan salah satu alternatif yang sering dilakukan di bidang kedokteran obstetri dan ginekologi dalam pelaksanaan kelahiran, terutama bila terdapat komplikasi, misalnya *cephalo pelvic disproportion* (CPD), *fetal distress*, distosia karena kelainan tenaga ibu yang melahirkan, atau ibu dengan penyakit jantung. Seiring dengan kemajuan teknologi dan informasi, kemajuan kedokteran anestesi, peningkatan strata perekonomian, maka operasi *caesarea* menjadi trend “fenomena” tersendiri saat ini. Pada penatalaksanaan ibu melahirkan angka operasi semakin naik, dan ini bila dikaitkan dengan angka pelayanan pemantauan ibu hamil (*antenatal care/ANC*), merupakan gagalnya ANC, tetapi pada masyarakat perkotaan ini operasi *caesarea* ini dilakukan banyak bukan lagi dipertimbangkan hanya dalam bidang medis, tetapi banyak faktor yang ikut berperan, antara lain: sosial, ekonomi, ingin bebas dari rasa sakit, rasa nyaman, dan mungkin ini menjadi fenomena sosial dalam proses melahirkan di saat ini.

Kata kunci: Operasi *caesarea*, fenomena sosial, masyarakat rural

Pendahuluan

Perubahan pola penanganan obstetrik banyak mempengaruhi metode kelahiran operatif. Selama 60 tahun pertama dari abad ke-20, dokter yang tidak mau melakukan kelahiran dengan cunam (*forcep*) yang sukar disebut “pengecut obstetri”, dan *sectio caesarea* dianggap sebagai titik akhir dari kegagalan obstetrik.

Dalam praktek obstetrik modern, kelahiran lewat perut dengan mudah dipilih bila kelahiran operatif per vaginam akan membahayakan ibu, anak atau keduanya. Perbaikan yang meluas dalam bidang anestesi, teknik pembedahan, antibiotika dan transfusi darah yang aman, telah menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat operasi *sectio caesarea*, sehingga menjadikannya sebagai pilihan yang relatif aman. Tetapi jenis, teknik dan waktu intervensi operasi masih merupakan salah satu di antara banyak keputusan paling penting yang terlibat dalam praktek obstetri modern.

Penerimaan penggunaan *sectio caesarea* secara bebas pada

masa sekarang ini, masih menjadi fenomena yang masih sangat baru dalam kehidupan sosial di masyarakat modern, terutama pada masyarakat urban di mana menuntut serba cepat, serba baik (bebas dari rasa nyeri), dan hasil yang maksimal (tanpa komplikasi yang besar).

Bagi peneliti, yang menarik untuk diteliti adalah di mana pada saat ini sudah *trend* bahwa *sectio caesarea* bukan dianggap sebagai sesuatu yang tabu dalam tindakan obstetrik modern, bahkan mungkin dengan berjalannya waktu *sectio caesarea* akan menjadi sesuatu yang biasa dalam kelahiran, dimana *sectio caesarea* dilakukan atas permintaan penderita, dikarenakan juga pesatnya informasi yang tidak terbatas pada era saat ini di mana para ibu dapat dengan mudah memperoleh informasi tentang *sectio caesarea*. Mungkin di saat mendatang beberapa instansi pemerintah Republik Indonesia yang erat hubungannya dengan kebijaksanaan mengenai pembatasan tindakan dan pengendalian terhadap tindakan *sectio caesarea*, perlu menyesuaikan kebijaksanaannya dengan perubahan

dan tuntutan masyarakat. Bagi peneliti, yang terpenting adalah yang terbaik bagi masyarakat, dan tidak bertentangan dengan norma sebagai manusia dan tetap menjunjung tinggi etika dan moral kedokteran, suatu perubahan yang lebih baik memang seharusnya terjadi.

Metode dan Jenis Penelitian

Jenis Penelitian

Ditinjau dari macam atau asal datanya, penelitian ini adalah penelitian dengan data sekunder, yaitu penelitian yang datanya berasal dari catatan medik ibu hamil yang proses kelahirannya melalui tindakan operasi *caesarea* di salah satu rumah sakit swasta di Surabaya. Sedangkan bila ditinjau dari sifat permasalahannya maka penelitian ini adalah penelitian observasional, karena sifat masalah yang akan diteliti tidak perlakuan terhadap subjek penelitian.

Lokasi

Salah satu rumah sakit swasta Surabaya, di mana yang dapat dipertanggungjawabkan catatan medisnya (*medical record*). Rumah sakit tempat penelitian sudah mendapat standar ISO 9002 dalam bidang rekam medis (*medical record*).

Populasi

Semua ibu hamil yang proses kelahirannya, di salah satu rumah sakit swasta Surabaya, periode 1 Januari 2000 sampai dengan 31 Desember 2005.

Sampel

Ibu hamil yang proses kelahirannya melalui tindakan operasi *caesarea*, di salah satu rumah sakit swasta di Surabaya, periode 1 Januari 2000 sampai dengan 31 Desember 2005.

Pengambilan Data

- Data yang diambil, merupakan data sekunder dari rekam medis dari salah satu rumah sakit swasta di Surabaya, dalam periode 1 Januari 2000 - 31 Desember 2005.
- Instrumen yang digunakan adalah rekam medis (catatan medis) salah satu rumah sakit swasta di Surabaya periode 1 Januari 2000 sampai 31 Desember 2005

Jenis Data

Data sekunder dari rekam medis (*medical record*) rumah sakit swasta di Surabaya yang meliputi:

- Waktu, meliputi tanggal dari sampel melakukan proses kelahiran
- Catatan keperawatan, meliputi usia ibu, usia janin, jumlah paritas, dan indikasi medis, dan proses kelahiran dari sampel penelitian
- Catatan administrasi, meliputi pendidikan ibu, kelas perawatan di rumah sakit.

Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

1. Operasi *caesarea* adalah kelahiran janin cukup bulan hidup melalui insisi (sayatan) pada dinding perut dan rahim bagian depan.
Insisi pada dinding abdomen dalam bidang obstetri dan

ginekologi yang tidak memenuhi kriteria di atas tidak termasuk *sectio caesarea*.

2. Lahir per vaginam adalah proses kelahiran normal melalui alat kelamin perempuan, yaitu keluar melalui vagina.
3. Indikasi medis operasi *caesarea* adalah kriteria dalam bidang kedokteran obstetri dan ginekologi untuk dilakukan operasi *sectio caesarea*.
Dalam penelitian ini yang dimasukkan dalam indikasi medis untuk operasi *caesarea*, antara lain:
 - ▶ Partus dengan bekas sikatriks (post SC, myomektomi, dll)
 - ▶ Kala II memanjang
 - ▶ Janin lebih dari 1 (*Gemelli, Triple*)
 - ▶ *Fetal distress* (gawat janin)
 - ▶ Primi tua atau primi muda
 - ▶ Preeklamsia atau eklamsia
 - ▶ CPD (*Cephalo Pelvic Disproportion*)
 - ▶ Kelainan letak/situs janin (lintang, sungsang, dll)
 - ▶ Partus dengan komplikasi, yaitu:
 - ▶ Penyakit jantung
 - ▶ Asma
 - ▶ Herpes genitalis
 - ▶ Ketuban pecah dini (*premature rupture membrane*)
 - ▶ *Placenta previa*
 - ▶ Epilepsi
 - ▶ Hemoroid *grade* > III
 - ▶ Inersia uterus
 - ▶ HNP (*hernia nukleus pulposus*), kelainan *vertebrae*, dll
4. *Cephalo pelvic disproportion* (CPD) adalah suatu keadaan yang ditimbulkan karena kepala janin yang besar sehingga tidak memungkinkan untuk lahir per vaginam.
5. Populasi adalah semua ibu yang melahirkan di salah satu rumah sakit swasta Surabaya, pada tanggal 1 Januari 2000 (terhitung mulai pukul 00.01 WIB) sampai dengan 31 Desember 2005 (terhitung sampai pukul 00.00 WIB).
6. Sampel adalah semua ibu yang melahirkan secara operasi *caesarea* di salah satu rumah sakit swasta Surabaya, pada tanggal 1 Januari 2000 (terhitung mulai pukul 00.01 WIB) sampai dengan 31 Desember 2005 (terhitung sampai pukul 00.00 WIB).
7. Instrumen: dokumen rekam medis (*medical record*) salah satu rumah sakit swasta di Surabaya, periode 1 Januari 2000 - 31 Desember 2005.
8. Sosial ekonomi adalah berdasarkan rawat inap ibu melahirkan di salah satu rumah sakit swasta Surabaya, pada penelitian ini kelas sosial ekonomi dibagi menjadi:
 - ▶ Menengah: rawat inap kelas III dan IIIa
 - ▶ Menengah ke atas: rawat inap kelas II dan IIa
 - ▶ Atas: rawat inap kelas I, VIP dan SVIP

Latar belakang yang mendasari pembagian di atas adalah biaya kamar rawat inap per hari di rumah sakit.

Hasil Penelitian

Tabel 1. Data penelitian antara partus spontan dengan operasi caesarea

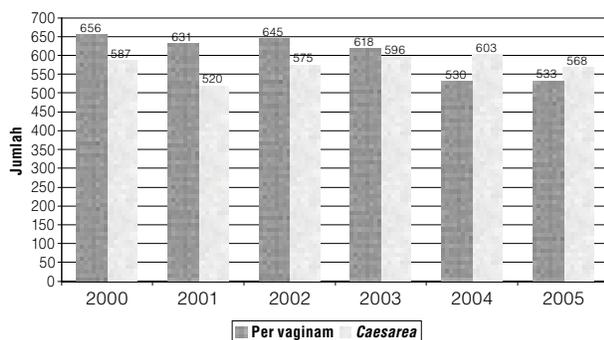
Ibu Partus Spontan							
Jumlah	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total
Usia							
<20 tahun	9	18	9	6	4	3	59
21-30 tahun	429	440	414	399	360	310	2.352
31-41 tahun	213	172	221	211	165	214	1.186
>41 tahun	5	1	1	2	1	6	16
Total	656	631	645	618	530	533	3.613
Kelas rawat							
III - IIIa	323	314	288	318	266	302	1.811
II - I	238	236	288	238	161	111	1.272
VIP - SVIP	95	81	69	62	103	120	530
Total	656	631	645	618	530	533	3.613
Gravida							
G1 PO-0	292	411	387	258	252	214	1.814
>G1	364	220	258	360	278	319	1.799
Total	656	631	645	618	530	533	3.613
Ibu Operasi Caesarea							
Jumlah	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total
Usia							
<20 tahun	4	9	6	4	4	8	35
21-30 tahun	364	300	333	358	360	340	2.055
31-41 tahun	217	204	193	229	227	217	1.326
>41 tahun	2	7	4	5	12	3	33
Total	587	520	575	596	603	568	3.449
Kelas rawat							
III - IIIa	239	225	261	293	265	308	1.591
II - I	239	185	213	197	191	154	1.188
VIP - SVIP	110	110	101	96	147	106	670
Total	587	520	575	596	603	568	3.449
Gravida							
G1 PO-0	251	214	219	246	229	256	1.415
>G1	336	306	356	350	474	312	2.034
Total	587	520	575	596	603	568	3.449
Indikasi operasi caesarea							
Medis	319	323	416	391	564	435	2.448
Non medis	268	197	159	205	39	133	1.001
Total	587	520	575	596	603	568	3.449
Total Partus	1.243	1.151	1.220	1.214	1.133	1.101	7.062

Analisis Penelitian

Penelitian ini deskriptif, maka data yang didapatkan dianalisa dengan berbagai teori yang berhubungan dengan obstetri sosial.

1. Tingginya operasi caesarea

Jumlah ibu melahirkan periode 1 Januari 2000 sampai 31 Desember 2005 di RS swasta tempat penelitian, 7.062 pasien, di mana dibagi secara besar menjadi 2 proses kelahiran, yaitu kelahiran per vaginam, didapatkan sebanyak 3.613 kasus dan operasi caesarea sebanyak 3.449 kasus.



Grafik 1. Perbandingan proses ibu melahirkan per vaginam dan operasi caesarea periode tahun 2000-2005

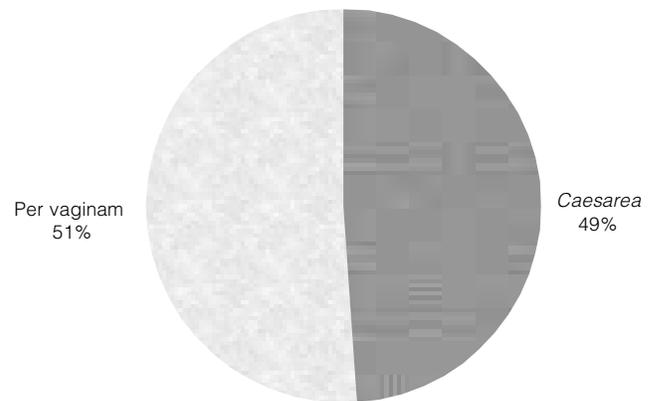


Diagram 1. Jumlah ibu melahirkan periode 2000-2005

Dari data di atas dapat diperoleh persentase yang cukup besar dari ibu yang melakukan operasi caesarea dalam melahirkan, yaitu:

$$= \frac{3449}{7062} \times 100\% = 48,838558\%$$

$$= 48,84\% = 49\%$$

Angka ini jauh di atas angka yang diharapkan dari Departemen Kesehatan, yaitu untuk rumah sakit (RS) seyogjanya di bawah 20% untuk tindakan operasi caesarea. Keadaan ini sangat menarik karena terdapat kesenjangan yang sangat mencolok. Apakah ini berarti di RS tempat penelitian berarti tinggi juga kegagalan ANC (Antenatal Care)?

Menurut peneliti, TIDAK. Rumah sakit penelitian di atas merupakan RS swasta yang cukup baik ANC-nya, sarana dan prasarana mendukung serta bila dilihat dari kondisi sosial ekonomi pasien yang datang untuk memeriksa ANC berasal dari kalangan cukup, hal ini dapat dilihat dari biaya yang harus dikeluarkan untuk membayar jasa dokter dalam pemeriksaan ANC.

Sehingga boleh dikatakan semakin tinggi tingkat perekonomian ibu melahirkan ada kecenderungan untuk lebih memilih operasi caesarea dalam proses melahirkannya. Keadaan ini sangat erat dengan kenyamanan dan bebas nyeri selama melahirkan, di mana keadaan ini juga lebih membutuhkan biaya yang lebih besar.

Jadi tingginya angka *sectio caesarea* (SC) di RS ini bukan karena kegagalan ANC, tetapi sosioekonomi ibu melahirkan mempunyai pengaruh yang cukup besar. Keadaan ini dapat dilihat dari indikasi medis pada tabel lain penelitian ini.

Angka SC ini dari tahun ke tahun menunjukkan peningkatan, yaitu:

$$\text{Tahun 2000} = \frac{587}{1243} \times 100\% = 47,22\%$$

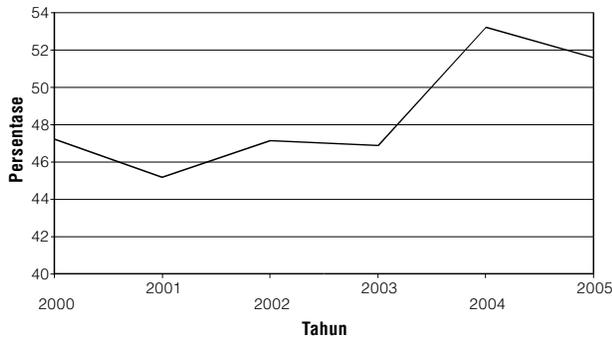
$$\text{Tahun 2001} = \frac{520}{1151} \times 100\% = 45,18\%$$

$$\text{Tahun 2002} = \frac{575}{1220} \times 100\% = 47,13\%$$

$$\text{Tahun 2003} = \frac{596}{1214} \times 100\% = 46,87\%$$

$$\text{Tahun 2004} = \frac{603}{1133} \times 100\% = 53,22\%$$

$$\text{Tahun 2005} = \frac{568}{1101} \times 100\% = 51,59\%$$



Grafik 2. Menunjukkan persentase SC dari tahun 2000-2005, tampak adanya *trend* peningkatan

Dari data di atas, dapat dilihat bahwa adanya *trend* “fenomena” peningkatan SC dari tahun ke tahun, terutama pada tahun 2004, mencapai 53,22%. Fenomena peningkatan SC ini bukan karena kegagalan ANC tetapi “*influence*” dari faktor sosio-ekonomi-budaya masyarakat. Masyarakat perkotaan dengan strata perekonomian yang cukup, tentulah apabila SC tidak akan kesulitan dalam hal pendanaannya, terbalik pada masyarakat pedesaan, di mana pada umumnya masih belum mengerti IPTEK (ilmu pengetahuan dan teknologi) di bidang kedokteran. Bila melihat grafik di atas menunjukkan peningkatan SC dari tahun 2003 ke tahun 2004, dan dari tahun 2004 ke tahun 2005 terdapat penurunan sedikit, tetapi persentase SC tetap di atas 50%.

Sebenarnya fenomena sangat menarik untuk diikuti terus, bagaimana *trend* fenomena untuk SC di tahun 2006? Diharapkan tahun 2006 bisa ada penurunan SC, kondisi ini bisa terjadi dengan edukasi dan pembekalan kepada ibu hamil mengenai keamanan dan kenyamanan partus spontan dengan baik.

2. Usia ibu melahirkan

Pada penelitian ini dikelompokkan menjadi 4 kelompok usia ibu melahirkan:

1. Usia <20 tahun (primi muda)
2. Usia 21-30 tahun
3. Usia 31-41 tahun
4. Usia >41 tahun (primi tua)

Pada ibu dengan partus spontan didapatkan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \text{Usia } <20 \text{ tahun} &= (59/3613) \times 100\% \\ &= 1,63\% \\ \text{Usia } 21-30 \text{ tahun} &= (2352/3613) \times 100\% \\ &= 65,09\% \\ \text{Usia } 31-40 \text{ tahun} &= (1186/3613) \times 100\% \\ &= 32,82\% \\ \text{Usia } >40 \text{ tahun} &= (16/3613) \times 100\% \\ &= 0,46\% \end{aligned}$$

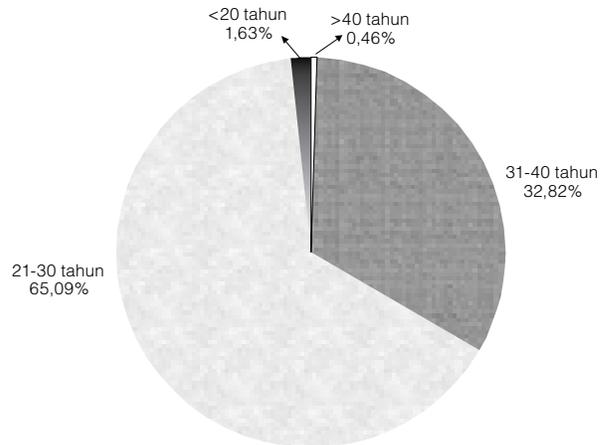


Diagram 2. Persentase usia ibu melahirkan per vaginam periode tahun 2000-2005

Apabila dibandingkan dengan ibu melahirkan dengan SC, maka pada ibu SC prosentase usia sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \text{Usia } <20 \text{ tahun} &= (35/3449) \times 100\% \\ &= 1,01\% \\ \text{Usia } 21-30 \text{ tahun} &= (2055/3449) \times 100\% \\ &= 58,73\% \\ \text{Usia } 31-40 \text{ tahun} &= (1326/3449) \times 100\% \\ &= 38,44\% \\ \text{Usia } >40 \text{ tahun} &= (33/3449) \times 100\% \\ &= 1,82\% \end{aligned}$$

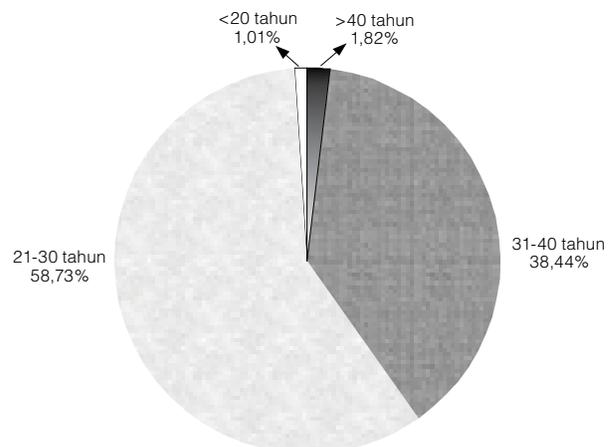
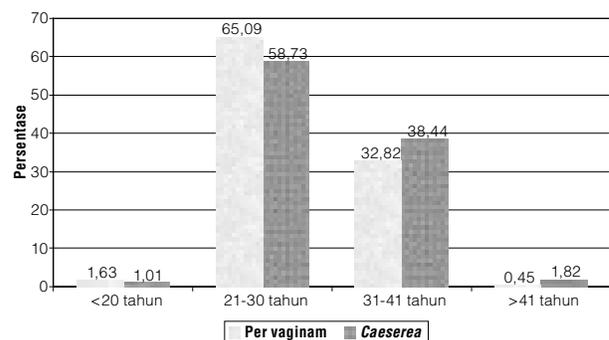


Diagram 3. Persentase usia ibu melahirkan SC periode tahun 2000-2005



Grafik 3. Perbandingan usia ibu melahirkan per vaginam dan SC periode tahun 2000-2005

Pada tabel 6 terlihat, bahwa angka SC meningkat sesuai dengan usia ibu melahirkan. Pada usia ibu di atas 40 tahun yang melahirkan per vaginam hanya didapatkan 0,46%, sedangkan SC terlihat 4 kali peningkatan, yaitu sebesar 1,82%.

SC juga didapatkan lebih besar persentasenya pada usia antara 31-40 tahun, di mana salah satu indikasi yang mungkin adalah faktor usia, misalnya: primi tua (usia ibu di atas 32 tahun).

3. Sosioekonomi ibu melahirkan

Pada penelitian ini, untuk melihat strata perekonomian ibu melahirkan, dilihat dari pemilihan kelas perawatan ibu melahirkan. Tetapi karena RS penelitian merupakan salah satu RS swasta yang cukup baik standar perawatannya (standar internasional), maka dapat dianggap sebenarnya ibu yang melahirkan di RS ini adalah dari kalangan ekonomi yang cukup.

Data ini didukung karena biaya kelas perawatan terendah (kelas III) masih di atas biaya kelas perawatan RS daerah. Pada saat penelitian, biaya-biaya perawatan di RS sebagai berikut:

Kelas III	Rp	75.000,00
Kelas IIIa	Rp	110.000,00
Kelas II	Rp	130.000,00
Kelas I	Rp	175.000,00
Kelas VIP	Rp	550.000,00
Kelas SVIP	Rp	950.000,00

Berdasarkan data di atas, maka penelitian ini membedakan 3 strata ekonomi, yaitu:

Kelas III-IIIa	Cukup
Kelas II-I	Baik
Kelas VIP-SVIP	Atas

Adapun pembagian ini juga dikaitkan dengan estimasi rata-rata pembiayaan rawat inap di RS.

Maka dari penelitian diperoleh persentase untuk ibu melahirkan secara per vaginam dengan strata ekonomi sebagai berikut:

$$\text{Strata ekonomi cukup} = (1811/3613) \times 100\% = 50,12\%$$

$$\text{Strata ekonomi baik} = (1272/3613) \times 100\% = 35,20\%$$

$$\text{Strata ekonomi atas} = (530/3613) \times 100\% = 14,68\%$$

Sedangkan untuk ibu melahirkan SC, persentase strata ekonominya sebagai berikut:

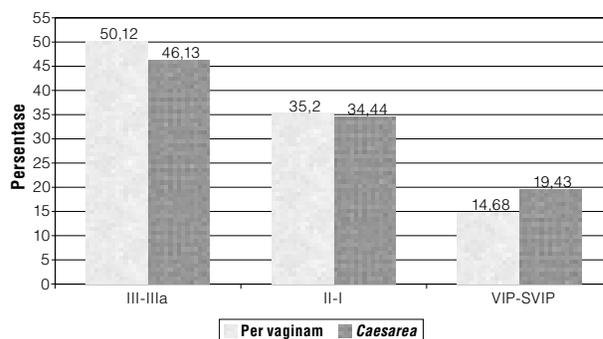
$$\text{Strata ekonomi cukup} = (1591/3449) \times 100\% = 46,13\%$$

$$\text{Strata ekonomi baik} = (1188/3449) \times 100\% = 34,44\%$$

$$\text{Strata ekonomi atas} = (670/3449) \times 100\% = 19,43\%$$

Dari pengolahan data di atas didapatkan perbedaan kelas

strata ekonomi, di mana pada ibu melahirkan dengan SC memang lebih tinggi, ini tampak dalam persentase yang memilih kelas perawatan VIP atau SVIP. Sedangkan untuk ibu yang melahirkan per vaginam, yang memilih kelas perawatan III-IIIa mencapai 50,12%, dimana pada ibu yang melahirkan dengan cara SC yang memilih kelas perawatan III-IIa hanyalah 46,13%. Sedangkan untuk ibu yang melahirkan per vaginam maupun SC yang memilih kelas perawatan kelas II-I hampir tipis perbedaannya.



Grafik 4. Perbandingan persentase kelas perawatan antara ibu melahirkan per vaginam dengan SC

Sehingga dari data kelas perawatan ibu melahirkan ini tampak pada ibu yang melakukan SC memang dari kalangan ekonomi yang cukup mampu.

4. Gravida ibu melahirkan

Pada gravida ini, penelitian hanya difokuskan pada jumlah kehamilan (gravida), bukan pada jumlah melahirkan (partus).

Misalkan (contoh kasus):

- ▶ Pada wanita pada kehamilan kedua (G2 P1-0), tetapi pada kehamilan yang pertama keguguran, maka pada penelitian ini sudah dimasukkan dalam kriteria bukan paritas pertama, tetapi gravida lebih dari satu tetapi masih *nullipara* (G2 atau lebih).
- ▶ Pada wanita pernah hamil yang pertama dengan KET (kehamilan ektopik terganggu), dan kehamilan kedua dengan abortus, maka wanita tersebut dimasukkan gravida lebih dari satu dengan tidak pernah mengalami proses melahirkan (*nullipara*), G3 P2-0.

Bukan jumlah proses melahirkan yang digunakan dalam penelitian ini, dikarenakan kemungkinan indikasi SC juga dapat karena indikasi sosial, misalkan: "anak mahal" (*high value baby*), pada pasangan yang lama mendambakan anak, atau pada bad history obstetric.

Pada ibu yang melahirkan per vaginam, didapatkan sebagai berikut:

$$\text{Gravida pertama (G1)} = (1841/3613) \times 100\% = 50,95\%$$

$$\text{Gravida bukan pertama (G>1)} = (1799/3613) \times 100\% = 49,05\%$$

Sedangkan pada ibu melahirkan melalui SC didapatkan:

Gravida pertama (G1)

$$= (1415/3449) \times 100\% = 41,03\%$$

Gravida bukan pertama (G>1)

$$= (1799/3613) \times 100\% = 58,97\%$$

Pada studi penelitian variabel ini, apabila dilihat dari jumlah ibu gravida yang pertama dan melahirkan per vaginam, maka didapatkan persentase sebagai berikut:

$$= \{1814/(1814+1415)\} \times 100\%$$

$$= (1814/3229) \times 100\% = 56,18\%$$

Pada ibu gravida lebih dari satu yang melahirkan secara per vaginam didapatkan persentase sebesar:

$$= \{1799/(1799+3833)\} \times 100\%$$

$$= (1799/3833) \times 100\% = 46,94\%$$

Dari data di atas dapat diketahui bahwa ibu dengan gravida yang bukan pertama, kemungkinan untuk melakukan SC lebih besar, yaitu:

$$= 100-46,94\% = 53,06\%$$

Tingginya angka SC pada ibu gravida lebih dari satu, memang berkaitan dengan riwayat kehamilan yang pertama. Ini sangat menarik untuk diteliti lebih mendalam. Angka ibu gravida yang lebih dari satu ini (53,06%) juga diperkuat pada wanita yang melakukan SC didapatkan sebesar 58,97% bukan merupakan kehamilan yang pertama.

5. Indikasi operasi caesarea

Pada variabel ini tampak jumlah pada ibu melahirkan dengan SC yang atas indikasi medis atau bukan medis. Di dalam masyarakat perkotaan banyak faktor yang mempengaruhi pemilihan SC sebagai cara melahirkan, misalnya faktor ekonomi, faktor kepercayaan atau adat istiadat mengenai tanggal kelahiran anak, dll.

Maka didapatkan persentase SC untuk SC dengan indikasi medis sebagai berikut:

$$= (2248/3449) \times 100\% = 65,18\%$$

Angka ini merupakan bukti konkret, bahwa saat ini SC bukan lagi hanya indikasi medis, tetapi banyak faktor bukan medis yang dapat mempengaruhi, inilah bagi penulis menangkap sebagai suatu fenomena baru dalam bidang obstetrik, khususnya obstetrik sosial, mengapa fenomena ini timbul?

Operasi caesarea yang bukan merupakan indikasi medis didapatkan sebesar:

$$= (100-65,18)\% = 34,82\%$$

Maka jelas SC pada saat ini banyak faktor yang mempengaruhi, khususnya pada masyarakat perkotaan, sosioekonomi yang baik dan faktor budaya etnis juga mempunyai peran di dalamnya.

Kesimpulan dan Saran

Tingginya angka SC pada saat ini tidak dapat dianggap

lagi sebagai sesuatu yang "tabu" karena menurut peneliti asumsi SC merupakan kegagalan dari ANC untuk saat ini seyogjanya lebih berhati-hati dalam mengungkapkan, karena ini dapat memberikan citra yang jelek pada dunia obstetri Indonesia. Mengapa?

SC saat ini banyak yang mempengaruhi, dari penelitian ini juga memberikan informasi betapa tingginya angka SC saat ini. Tingginya angka SC pada penelitian juga dapat dikarenakan pemilihan tempat penelitian adalah rumah sakit yang:

1. Terletak di kota besar (urban).
2. Merupakan RS swasta, di mana pasiennya berasal dari kalangan strata ekonomi yang cukup.
3. Tingkat pendidikan ibu yang melahirkan di RS penelitian ini cukup baik.
4. Ibu melahirkan pada umumnya berasal dari strata ekonomi mampu.

Bila hendak digeneralisatakan, maka dapat dikatakan ada beberapa faktor nonmedis yang mempengaruhi pemilihan SC ibu yang melahirkan, yang pada penelitian ini disebutkan sebagai "fenomena sosial" dalam pemilihan SC, yaitu:

1. Keadaan ekonomi

Semakin tinggi perekonomian ibu melahirkan maka tidak ada permasalahan mengenai pendanaan dalam SC. Sehingga ibu melahirkan dengan SC banyak berasal dari strata ekonomi mampu. Keadaan ini dapat dimengerti karena biaya untuk SC jelas lebih tinggi atau mahal daripada proses kelahiran tanpa operasi. Dari segi sewa kamar operasi, biaya dokter anaestesi, jasa tindakan dokter operator, sewa peralatan medis, obat-obatan, dll.

2. Keadaan masyarakat sekitarnya

Termasuk masyarakat perkotaan atau pedesaan. Ibu melahirkan di kota lebih memilih yang nyaman, bebas dari rasa sakit, cepat dan bila perlu tetap terjaga estetika kewanitaannya. Fenomena ini mau tak mau diterima atau tidak tetapi faktanya memang ada dan mulai berkembang terutama pada ibu melahirkan dari kalangan sosioekonomi yang baik.

Selain lingkungan perkotaan, beberapa etnis tertentu juga memanfaatkan kemajuan di bidang kedokteran ini sebagai sarana untuk menjalankan adat istiadatnya. Misalkan: pemilihan hari lahir bahkan jam lahir yang sama sekali terlepas dari indikasi medis.

3. Psikologis ibu melahirkan

Tak dapat dipungkiri, semakin tinggi strata ekonomi ibu melahirkan, semakin ingin nyaman ibu tersebut dalam melahirkan. Psikologis ibu yang berasal dari sosioekonomi baik, umumnya kurang bisa mentoleransi rasa nyeri alamiah yang timbul pada saat keadaan akan melahirkan

Bila hendak digeneralisatakan, maka dapat dikatakan ada beberapa **faktor nonmedis yang mempengaruhi pemilihan SC ibu yang melahirkan**, yang pada penelitian ini disebutkan sebagai **“fenomena sosial”** dalam pemilihan SC, yaitu: keadaan **ekonomi**, keadaan **masyarakat sekitarnya**, **psikologis ibu melahirkan, gravida**.

(inpartu). Sehingga keadaan ini, menambah atau menyumbang tingginya angka SC.

4. Gravida

Jumlah kehamilan ini bisa masuk indikasi medis maupun sosial, sehingga diperlukan penelitian yang lebih mendetail lagi.

Misalkan pada kasus pasangan suami istri yang sudah lama menikah dan sang istri lama tidak mempunyai anak, maka janin yang akan dilahirkan tersebut mempunyai nilai sosial yang tinggi, sehingga dokter pastilah mempertimbangkan faktor sosial ini.

Sebaliknya pada riwayat obstetrik yang jelek, jumlah gravida ini jelas memiliki nilai indikasi medis yang tinggi dalam pelaksanaan SC.

Penelitian diharapkan dapat memberikan cakrawala baru bagi kita, bahwa tingginya angka SC tidak lagi menunjukkan ANC atau pelayanan obstetri yang jelek, tetapi saat ini memang sudah menjadi suatu fenomena yang menarik untuk dipelajari dan diteliti terus, terutama dalam perspektif sosialnya.

Pada akhirnya, semua kita kembalikan kepada hubungan antara dokter dan pasien, di mana dokter tetap haruslah berprinsip yang terbaik bagi kesehatan dan kesembuhan pasien, demikian pula pasien berhak mendapatkan hak-

haknya. Tetapi bila sang dokter sudah beritikad baik, tetapi pasien tetaplah memaksa dengan berbagai alasan (kesakitan, adat, dll) untuk melaksanakan SC tanpa indikasi medis, kembali sang dokter haruslah bijaksana dalam menyikapi kondisi ini. Dokter tetaplah manusia, yang juga memiliki faktor psikososial dalam menentukan suatu tindakan.^{DM}

Daftar Pustaka

1. Buku Acuan Nasional Pelayanan Maternal dan Neonatal. **Seksio sesarea**. Jakarta:JNPKKR-POGI, Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2001
2. Buku Panduan Praktis Pelayanan Kesehatan Maternal dan Neonatal. Jakarta:Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2002
3. Bunga Rampai Obstetri dan Ginekologi Sosial. Jakarta:Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2005
4. Callahan TL. **Blue print in obstetric and gynaecology**. Australia: Blackwell Science; 1998.p.30-3
5. Elder G, Murdoch. **Obstetric and gynaecology clinical and basic science aspect: abnormal labour**. London:Imperial College Press; 2002.p.175-204
6. Ilmu Kebidanan. Jakarta:Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 1991
7. Impley L. **Obstetric and gynaecology: special circumstances**. London:Blackwell Science Ltd; 1988.p.205-8
8. Kasdu D. **Operasi sesar masalah dan solusinya**. Jakarta: Puspa Swara; 2003
9. Manuaba, Ida Bagus. **Kapita selekta: Penatalaksanaan rutin obstetri ginekologi dan keluarga berencana**. Jakarta:EGC Penerbit buku kedokteran; 2001.p.206-7
10. Manuaba, Ida Bagus. **Operasi kebidanan kandungan dan keluarga berencana untuk dokter umum: seksio sesarea**. Jakarta:EGC Penerbit buku Kedokteran; 1995.p.228-54
11. Mochtar R. **Sinopsis obstetri operatif dan sosial**. Edisi 2. Jakarta:EGC Penerbit Buku Kedokteran; 1998
12. Narbuko C, Achmadi. **Metodologi penelitian**. Cetakan kedua. Jakarta: Bumi Kasara; 1999
13. Nasir M. **Metodologi penelitian**. Cetakan ketiga. Jakarta:Ghalia Indonesia; 1988
14. Pratiknya AW. **Dasar-dasar metodologi penelitian kedokteran dan kesehatan**. Edisi I, Cetakan ke-4. Jakarta:Raja Grafindo Persada; 2001
15. Tjokronegoro A, Sudarsono S. **Metodologi penelitian bidang kedokteran**. Edisi pertama, Cetakan ketiga. Jakarta:Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1999
16. Willocks J, Philips K. **Obstetri and gynaecology: intrapartum care**. Singapore:Churchill Livingstone; 1997.p.66-70

DEXA MEDICA, KPI WINNER 2005

Sepanjang Tahun 2005, team BJUM DEXA MEDICA dari semua cabang berlomba menunjukkan “*performance*” terbaiknya untuk memenangkan Program yang diluncurkan sejak awal tahun, yaitu *INCENTIVE TOUR SINGAPURA* selama 3 hari.

Cabang dibagi menjadi 4 kriteria, yaitu Cabang Type A+, A, B, dan C. Adapun kriteria penilaian dibagi menjadi 4 *perspective*: *Financial* (A/T% HNA, *Evolution index*), *Customer* (CLC dan CM), *Internal Process* (SP2, *Discount*, A/T *New Product*, A/T *Product focus*, slide presentasi), *Learning & Growth* (SDM, *Fullfillment MR*).

CABANG yang berhasil memenangkan “pertempuran” adalah Jakarta-3 (type A+), Tangerang (Type A), Cirebon (Type B) dan Jember (Type C).



Tentu saja wajah penuh kegembiraan dan kemenangan terpancar dari wajah team Pemenang. Dan puncaknya tanggal 3-5 Maret 2006 yang lalu, beramai-ramai team DEXA MEDICA menjelajahi kota Singapura. Aktivitas sangat padat, hari pertama dimulai dengan Singapore City tour, lanjut ke *Merlion Park*, lunch di *Clark Quay*, sore ke *Sentosa Island*, mencoba *cable car* dan *Carlsberg Sky Tower*. Hari kedua penuh dengan aktivitas *belanja* ke Mustafa/*China town*. Alhasil semua uang saku habis dalam sekejap. Hari terakhir tentunya tidak lupa untuk bersilaturahmi ke “saudara dan kerabat dekat” di *Singapore Zoo*, kemudian siap-siap untuk pulang.

Berikut komentar dari salah satu peserta (Jundi JK3) : “kalau ada lagi program seperti ini saya pasti akan berjuang sampai titik darah penghabisan, menambah semangat,

motivasi. Kemudian salah satu pimpinan armada JK3 (DM Tjipto) menambahkan: “team sangat senang karena kesempatan untuk bisa pergi ramai-ramai dalam 1 team sangat sulit, apalagi keluar negeri, baru pertama kali nich. Program seperti ini sangat bagus juga untuk meretensi MR/PIMDA.

Team Jember dengan semangat 45, jam 5 pagi sudah sampai di Bandara Soekarno Hatta. Sangat berkesan dengan kereta di Singapura, bersih dan teratur sekali, apalagi masuknya musti pakai kartu kayak kartu ATM, he..he..

Lain halnya dengan team Cirebon, paspor belum jadi dan tidak bisa di urus, dikarenakan kota Cirebon belum punya alat biometrik-nya, maka seluruh team akhirnya tour di Jakarta, Ancol, seaworld, taman safari dan belanja di Mangga Dua.



Awalnya agak kecewa dengan keadaan, tetapi setelah jalan ke ancol malah jadi senang sekali karena ternyata anak Cirebon sangat “ndesoni”, belum pernah jalan-jalan ke Ancol. Bila ada program lagi, team berkata: PASTI MENANG LAGI!! Paspornya udah di urus dari sekarang nih, masih penasaran pengen keluar negeri.

TEAM OGB DEXA terbaik dari cabang juga ikut dalam tour ini, dikawal oleh SM-nya, Pak Toto dan Pak Gunawan, terlihat wajah kegembiraan terpancar dari PIMDA terbaik cabang yang berangkat” awalnya saya gak nyangka bakal berangkat, ketika diberitahu saya bakal ke Singapura saya senang sekali” demikian komentar salah satu team OGB.

Demikian sekilas info dari PEMENANG KPI WINNER 2005. Dan menyampaikan aspirasi cabang, semoga program seperti ini bisa diadakan kembali. TETAP SEMANGAT! **DM**

DXM Peringkat 7 dan AAM Peringkat 5, Top 10 “2006 Indonesian Employer of Choice”



Jakarta, Dexa Media. Mengawali tahun 2006 ini, Dexa Medica dan Anugrah Argon Medica tampil sebagai 2 di antara 10 perusahaan berperingkat tertinggi sebagai *Indonesian Employer of Choice*.

Adalah Hay Group, perusahaan konsultan sumber daya manusia yang berpusat di USA, dengan media partner majalah SWA Sembada, menyelenggarakan *The Indonesian Employer of Choice Award 2006*.

Menurut Hay Group, *The Employer of Choice* adalah perusahaan berkinerja prima yang :

- Mampu membangun ‘employer branding’ untuk sehingga dapat menarik, merekrut dan mempertahankan karyawan terbaik
- Berorientasi kuat pada kinerja dengan arahan, standard, tanggung-jawab dan reward yang jelas.
- Secara konsisten menciptakan iklim kerja sehingga karyawan benar-benar terlibat dengan pekerjaan mereka dan pencapaian hasil perusahaan.

Hay Group mengukur *The Employer of Choice* melalui *Engaged Performance Index* yang artinya indeks keterlibatan karyawan yang berujung pada komitmen dan rasa bangga

karyawan menjadi anggota Perusahaan tempatnya bekerja.

Penyelenggaraan *The 2005 Indonesian Employer of Choice Award* oleh HayGroup ini adalah dalam rangka meningkatkan kesadaran para pucuk pimpinan perusahaan :

- Akan pentingnya *Engaged Performance* (keterlibatan dan komitmen karyawan) terhadap kinerja organisasi dan pada gilirannya, terhadap nilai tambah yang bisa diberikan perusahaan bagi *shareholders* – nya.
- Bahwa sangatlah penting untuk secara konsisten melakukan hal-hal yang dapat menciptakan iklim yang membuat karyawan benar-benar terlibat dengan organisasi dan pekerjaannya.
- Bahwa dengan “branding” sebagai *The Employer of Choice* perusahaan dapat menarik, merekrut dan mempertahankan karyawan-karyawan terbaik.

Penyerahan award dilakukan pada 17 Februari 2006 di Hotel Sangri-La Jakarta. Dexa Medica diwakili oleh Ibu Indi K Hidayat (Director, HR & Corporate Affairs Dexa Medica), sedangkan AAM diwakili oleh Bapak Erwin Tenggono (Managing Director AAM). **DM** *Laporan Karyanto dari Jakarta.*

Fasilitas Baru **Cephalosporin** Dexa Medica



Palembang, Dexa Media. Pembangunan fasilitas baru Cephalosporin PT Dexa Medica di desain berdasarkan cGMP (current Good Manufacturing Practices) dan ISO 14644, sehingga akan menjadi New Center of Excellence bagi Dexa Medica. Fasilitas ini merupakan fully independent unit, yaitu terpisah dari unit-unit produksi lain, untuk menghindari kontaminasi silang.

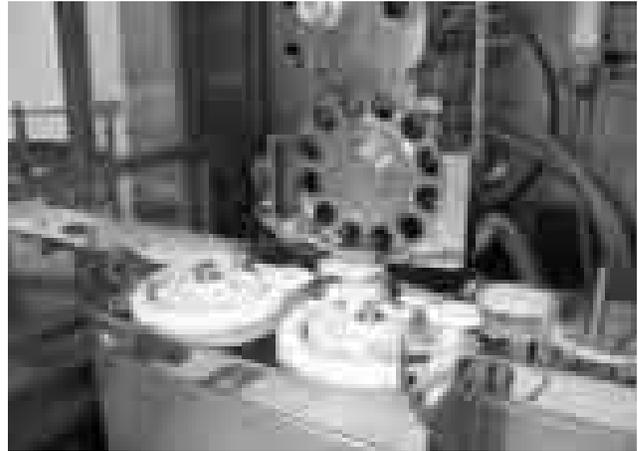
Peresmian fasilitas baru Cephalosporin PT Dexa Medica dilaksanakan pada hari Senin, 6 Februari 2006, di Jl. Let. Jend. Bambang Utoyo 138, Palembang, Sumatera Selatan, ditandai dengan penandatanganan prasasti oleh Wali Kota Palembang, Bapak Ir. Eddy Santana Putra, dan President Director PT. Dexa Medica Bapak Drs. Rudy Soetikno, Apt.

Fasilitas Cephalosporin ini juga mendapat sertifikat CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik) yang diserahkan langsung oleh Deputy Bidang Pengawasan Produk Terapeutik dan Napza BPOM, Ibu Dra. Lucky S. Slamet, MSc. kepada Bapak Rudy Soetikno.

Dalam sambutannya, Bapak Rudy Soetikno menegaskan bawah pembangunan fasilitas baru Cephalosporin ini merupakan salah satu bentuk karya nyata dari Dexa Medica dan menjadi tonggak yang penting bagi Dexa Medica.

Sementara itu, Walikota Palembang, Bapak Eddy Santana Putra mengajak segenap dokter dan rumah sakit di Palembang untuk menggunakan produk obat yang diproduksi di daerah Palembang. "Kalau disini saja ada dan bisa dibuat, kenapa mesti menggunakan obat dari daerah lain," ujarnya yang mendapat sambutan tepuk tangan dari hadirin.

Ajakan Bapak Walikota Palembang itu, tentu saja hal yang wajar sebagai upaya untuk menggali potensi daerah, apalagi PT Dexa Medica telah menunjukkan kinerja yang membanggakan, di mana produk-produk Dexa Medica telah di ekspor ke lebih dari 10 negara.



"Saya juga ikut bangga produk Dexa yaitu Stimuno yang bisa meningkatkan daya tahan tubuh dan Rhinos -obat pilek yang tidak bikin mengantuk mendapat penghargaan dari Bapak Presiden," tambah Pak Walikota.

Dalam sambutannya, Ibu Dra. Lucky S. Slamet sangat menghargai atas investasi Dexa Medica dengan membangun fasilitas Cephalosporin senilai Rp 35 miliar ini, ditengah situasi ekonomi nasional yang belum stabil.

Sedangkan Ketua Umum GP Farmasi Indonesia, Bapak Anthony Ch. Sunarjo, selepas meninjau pabrik Cephalosporin dengan tegas mengatakan, "Excellent," ujarinya saat dicegat wartawan dipintu keluar pabrik baru Dexa Medica ketika dimintai pendapatnya tentang fasilitas Cephalosporin Dexa Medica.

Komitmen Dexa Medica

Managing Director PT. Dexa Medica, Bapak Ir. Ferry A. Soetikno, MSc. MBA, saat jumpa pers dengan wartawan Ibukota dan wartawan Daerah pada hari Minggu, 5 Februari 2006 di Hotel Sanjaya Palembang, menjelaskan membangun fasilitas modern ini merupakan bukti nyata dari komitmen PT Dexa Medica untuk melakukan produksi yang patuh terhadap cGMP yang dinamis dalam rangka mengantisipasi persaingan yang semakin keras. Fasilitas Cephalosporin yang berstandar internasional ini merupakan salah satu yang terbaik di Indonesia, bahkan di Asia Tenggara.

"Dengan dioperasikannya fasilitas baru ini, kontribusi Dexa Medica dalam sistem pelayanan kesehatan Indonesia akan lebih meningkat. Disamping itu, upaya Dexa Medica menjadi Regional Player di tingkat ASEAN akan semakin mantap karena fasilitas ini tidak saja memenuhi standar cGMP, namun juga memiliki kapasitas produksi yang besar" tambah Bapak Ferry A. Soetikno. **DM Laporan Karyanto dari Palembang**

Hepatitis B

Nurul Akbar

Divisi Hepatologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSCM

Abstrak. Hepatitis B adalah virus yang menyerang hati, masuk melalui darah ataupun cairan tubuh dari seseorang yang terinfeksi seperti halnya virus HIV. Hepatitis B hampir 100 kali lebih infeksius dibandingkan dengan virus HIV. Apabila seseorang terinfeksi dengan virus ini maka gejalanya dapat sangat ringan sampai berat sekali. Pada orang dewasa dengan infeksi akut biasanya jelas dan akan sembuh sempurna pada sebagian besar (90%) pasien. Akan tetapi pada anak-anak terutama balita, sebagian besar dari mereka penyakitnya akan berlanjut menjadi menahun. Pencegahan dan pengobatan yang tepat dan segera akan dapat memperbaiki penyakit dan mencegah terjadinya komplikasi.

Kata kunci: Hepatitis B, pencegahan, pengobatan

Pendahuluan

Hepatitis B adalah virus yang menyerang hati, masuk melalui darah ataupun cairan tubuh dari seseorang yang terinfeksi seperti halnya virus HIV. Hepatitis B hampir 100 kali lebih infeksius dibandingkan dengan virus HIV. Virus ini tersebar luas di seluruh dunia dengan angka kejadian yang berbeda-beda. Angka kejadian di Indonesia mencapai 4%-30% pada orang normal, sedangkan pada penyakit hati menahun dapat ditemukan angka kejadian 20%-40%. Apabila seseorang terinfeksi dengan virus ini maka gejalanya dapat sangat ringan sampai berat sekali. Pada orang dewasa dengan infeksi akut biasanya jelas dan akan sembuh sempurna pada sebagian besar (90%) pasien. Akan tetapi pada anak-anak terutama balita, sebagian besar dari mereka penyakitnya akan berlanjut menjadi menahun.

Gejala dan Manifestasi Klinik

Hati merupakan organ tubuh yang terbesar yang terletak pada bagian kanan atas perut tepat di bawah diafragma. Tugas dari organ ini sangat banyak termasuk mengolah nutrisi yang masuk ke dalam tubuh melalui usus, menetralkan obat-obatan, membuang dan menetralkan zat-zat yang berbahaya untuk tubuh, memproduksi empedu yang berguna untuk pencernaan lemak. Selain dari itu hati juga memproduksi kolesterol, faktor pembekuan darah dan berbagai protein terutama albumin.

Pada kebanyakan orang terutama anak-anak apabila terinfeksi hepatitis B tidak menimbulkan gejala. Gejala baru timbul apabila seseorang telah terinfeksi selama 6 minggu. Gejala yang timbul dapat berupa kehilangan nafsu makan, mual, muntah-muntah, lemas, merasa lelah, nyeri perut

Hepatitis B adalah virus yang menyerang hati, masuk melalui darah ataupun cairan tubuh dari seseorang yang terinfeksi seperti halnya virus HIV. **Hepatitis B hampir 100 kali lebih infeksius dibandingkan dengan virus HIV.**

terutama di sekitar hati, urin berwarna gelap, kulit menjadi kuning, dan juga terlihat terutama pada mata, serta kadang-kadang pula disertai nyeri otot dan tulang-tulang.

Hepatitis B itu dapat merusak hati dan kemudian menyebar kepada orang lain meskipun sumber infeksi tersebut tidak diketahui sama sekali. Untuk hati sendiri, sangat beruntung bahwa kemampuannya untuk mengatasi kerusakan dan menyembuhkan sangat besar. Akan tetapi tentu saja apabila tidak diobati dengan sempurna, maka kerusakan berat akan dapat terjadi.

Hepatitis B Akut dan Hepatitis B Kronik

Infeksi hepatitis B dapat berupa keadaan yang akut dengan gejala yang berlangsung kurang dari 6 bulan. Apabila perjalanan penyakit berlangsung lebih dari 6 bulan maka kita sebut sebagai hepatitis kronik. Apabila perjalanan itu akut maka sistem imun tubuh akan mampu untuk menghilangkan virus dari tubuh dan kemudian pasien akan sembuh dalam beberapa bulan. Apabila sistem imun lemah atau kurang maka infeksi akan berlanjut, sehingga terjadi hepatitis kronik, sirosis dan kanker hati. Melemahnya sistem imun dapat terjadi pada orang-orang dengan penyakit sistemik yang menahun, orang-orang dengan immunocompromise serta balita. Apabila anak-anak terinfeksi pada waktu lahir atau pada usia antara 1 dan 5 tahun maka akan terjadi penyakit hati yang kronik. Penyakit hati kronik ini kadangkala tidak diketahui sampai usia dewasa.

Cara Penyebaran

Penyakit hepatitis B dapat menyebar dengan berbagai macam cara, yaitu:

1. Transmisi vertikal, merupakan penularan dari ibu kepada anak.

2. Transmisi horizontal.

Transmisi horizontal antara lain terjadi pada transfusi, pemakaian alat suntik yang tidak steril, hubungan seksualnya yang tidak aman, tato dan pemakaian alat-alat kedokteran yang tidak steril.

Penularan dapat terjadi apabila zat yang terinfeksi seperti darah, semen, sekresi vagina atau mulut memasuki tubuh melalui permukaan. Kontak yang biasa seperti misalnya berpegangan tangan, berciuman, bersin, alat-alat rumah tangga, air mata, keringat, telepon tidak akan dapat menularkan hepatitis B ini.

Faktor Risiko

Setiap orang tidak tergantung kepada umur, ras, kebangsaan, jenis kelamin dapat terinfeksi hepatitis B, akan tetapi risiko terbesar adalah apabila:

1. Mempunyai hubungan kelamin yang tidak aman dengan orang yang sudah terinfeksi hepatitis B.
2. Memakai jarum suntik secara bergantian terutama kepada penyalahgunaan obat suntik.
3. Menggunakan alat-alat yang biasa melukai bersama-sama dengan penderita hepatitis B. Orang yang bekerja pada tempat-tempat yang terpapar dengan darah manusia.
4. Orang yang pernah mendapat transfusi darah sebelum dilakukan pemilahan terhadap donor.
5. Penderita gagal ginjal yang menjalani hemodialisis.
6. Anak yang dilahirkan oleh ibu yang menderita hepatitis B.
7. Orang-orang yang tinggal bersama-sama dengan orang-orang yang menderita hepatitis B.

Yang sering pula terjadi adalah orang tidak mengetahui sebenarnya kapan mereka terkena hepatitis B.

Diagnosis

Oleh karena penderita hepatitis B seringkali tanpa gejala maka diagnosis seringkali hanya bisa ditegakkan dengan pemeriksaan laboratorium. Kadangkala baru dapat diketahui pada waktu menjalani pemeriksaan rutin atau untuk pemeriksaan dengan penyakit-penyakit yang lain.

Tes laboratorium yang dipakai untuk menegakkan diagnosis adalah:

1. HBsAg. Apabila tes ini positif berarti menandakan bahwa orang tersebut terinfeksi hepatitis B.
2. Anti-HBs. Tes ini apabila positif menandakan bahwa seseorang itu pernah menderita hepatitis B dan sudah sembuh atau pernah diimunisasi untuk hepatitis B.
3. Anti-HBc. Apabila tes ini positif bahwa orang tersebut menderita hepatitis B kronik. Akan tetapi bila nilainya rendah masih bisa meragukan.
4. HBeAg. Apabila tes ini positif menandakan bahwa hepatitis virusnya sangat infeksius. Bila seorang ibu yang hamil mempunyai HbAg positif kemungkinan penularan sangat besar untuk anaknya.

Infeksi hepatitis B dapat berupa keadaan yang akut dengan gejala yang berlangsung kurang dari 6 bulan. Apabila perjalanan penyakit berlangsung lebih dari 6 bulan maka kita sebut sebagai hepatitis kronik.

5. Anti-HBe. Apabila tes ini positif dapat berarti bahwa replikasi virus pada pasien tersebut sudah sangat kecil sekali dan kemungkinan penularan juga akan sangat berkurang dan penyakit mengalami remisi. Akan tetapi apabila anti HBe positif sedangkan HBV-DNA (*hepatitis B-deoxyribonucleic acid*) masih positif berarti virus hepatitis B mengalami mutan dan penyakit masih berjalan terus.
6. IgM anti-HBc. Apabila positif menandakan penyakitnya akut atau terjadi eksaserbasi akut hepatitis B.
7. HBV-DNA. Apabila positif menandakan bahwa penyakitnya aktif dan terjadi replikasi virus. Makin tinggi titer HBV-DNA kemungkinan perburukan penyakit semakin besar.
8. Faal hati. SGOT dan SGPT dapat merupakan tanda bahwa penyakit hepatitis B-nya aktif dan memerlukan pengobatan anti virus.

Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan adalah pencitraan seperti USG (*ultrasonografi*), CT (*computed tomography*) scan ataupun MRI (*magnetic resonance imaging*). Biopsi hati dapat dilakukan pada penderita untuk memonitor apakah pasien calon yang baik untuk diterapi antivirus dan untuk menilai keberhasilan terapi.

Komplikasi

Apabila penyakit memburuk akan bisa ditemukan gangguan hati yang serius, seperti sirosis dan kanker hati. Pada pasien sirosis dapat ditemukan gejala rambut rontok, mata menjadi kuning, ginekomastia, spider nevi, asites, kolateral, kaput Medusa, splenomegali, eritema palmaris, edema, jari tambur, petekie, varises esofagus, hemoroid.

Komplikasi berat dapat berupa perdarahan akibat varises pecah, ensefalopati hepatic.

Terapi

Apabila seorang pasien memperlihatkan gejala infeksi hepatitis aktif, maka diberikan terapi. Gejala aktif bisa terlihat dengan peninggian SGOT dan SGPT umumnya 2 kali di atas angka normal dan pemeriksaan histopatologi hati. Untuk beberapa obat peninggian SGPT 2 kali di atas angka normal dapat digunakan sebagai prediksi keberhasilan terapi.

Akan tetapi ada juga obat antivirus yang mempunyai efek baik pada penderita yang mengalami peningkatan SGPT 1,3 kali di atas angka normal.

Obat yang lazim dipakai adalah:

1. Nukleosida analog
2. Interferon alfa
3. Terapi alternatif

Nukleosida analog dan interferon alfa merupakan obat-obat antivirus yang dapat menurunkan derajat infeksi, mengurangi kemungkinan terjadinya sirosis dan kanker hati. Terapi alternatif dapat berguna untuk mengurangi derajat infeksi sehingga dapat mengurangi pula progresivitas.

Nukleosida analog yang berada di pasaran adalah:

1. Lamivudin (3TC). Dosis yang diberikan 100 mg/per hari.
2. Adefovir (Hepsera). Dosis yang diberikan adalah 10 mg/per hari.
3. *Enfecavir* (Baraclude). Dosis yang diberikan adalah 0,5 mg/per hari.

Untuk pengobatan dengan mempergunakan interferon dapat digunakan *pegilated-interferon* dengan hasil yang memuaskan.

Obat alternatif yang mempunyai evidence adalah antara lain *Stronger Neo-Minophagen C* (SNMC®), HpPro dan Hepasil.

SNMC® juga sudah terbukti dapat memperbaiki gambaran histopatologis penderita hepatitis B.

Kesimpulan

Hepatitis B merupakan penyakit infeksi virus yang menyerang hati dan apabila tidak diatasi dengan sempurna akan dapat menyebabkan kerusakan hati dengan komplikasi sirosis hati dan kanker hati. Pencegahan dan pengobatan yang tepat dan segera akan dapat memperbaiki penyakit dan mencegah terjadinya komplikasi.^{DM}

Daftar Pustaka

1. Tiolis P, et al. **The hepatitis B virus.** Nature 1985; 317:489
2. Sulaiman HA, et al. **Prevalence of hepatitis B and C in healthy Indonesian blood donors.** Trans Royal Soc Tropical Med Hygiene 1995; 89:167-70
3. Akbar N, et al. **Ethnicity, socioeconomic status, transfusion and risk of hepatitis B and hepatitis C infection.** J Gastroenterol - Hepatol 1997; 12:752-7
4. Sherlock S. **Hepatitis B virus and hepatitis delta virus.** In: Disease of Liver and Biliary System. Blackwell Publishing Company; 2002.p.285-96

Hepatitis Virus

Tantur Syahdrajat

Dokter Klinik MER-C (*Medical Emergency Rescue Community*)
Jakarta

Abstrak. Hepatitis adalah suatu keadaan peradangan jaringan hati, yang dapat disebabkan oleh infeksi atau non infeksi. Salah satu gejala yang dapat terlihat pada pasien hepatitis adalah kulit dan sklera mata menjadi berwarna kuning (ikterus). Hepatitis biasanya terjadi karena virus, terutama virus hepatitis A, B, C, D, dan E. Virus tersebut dapat menyebabkan keadaan hepatitis akut dengan manifestasi klinis yang bervariasi dari tanpa gejala sampai gejala yang paling berat, bahkan kematian. Hepatitis A dan E tidak menyebabkan kronisitas, sebaliknya hepatitis B, C, D dapat menimbulkan keadaan infeksi yang menetap yang akan menjadi hepatitis kronis, sirosis, dan kanker hati.¹

Kata kunci: Hepatitis virus

Pendahuluan

Hepatitis adalah suatu keadaan peradangan jaringan hati, yang dapat disebabkan oleh infeksi atau non infeksi. Salah satu gejala yang dapat terlihat pada pasien hepatitis adalah kulit dan sklera mata menjadi berwarna kuning (ikterus). Ikterus ialah suatu keadaan di mana plasma, kulit, dan selaput lendir menjadi kuning yang diakibatkan pewarnaan berlebihan oleh pigmen empedu (bilirubin). Ikterus epidemik pertama dilaporkan oleh Hippocrates. Dalam Perang Dunia ke-2 telah dilaporkan berbagai epidemi ikterus, terutama yang terjadi di Timur Tengah dan Italia.¹

Hepatitis biasanya terjadi karena virus, terutama virus hepatitis A, B, C, D, dan E. Virus tersebut dapat menyebabkan keadaan hepatitis akut dengan manifestasi klinis yang bervariasi dari tanpa gejala sampai gejala yang paling berat, bahkan kematian. Hepatitis A dan E tidak menyebabkan kronisitas, sebaliknya hepatitis B, C, D dapat menimbulkan keadaan infeksi yang menetap yang akan menjadi hepatitis kronik, sirosis, dan kanker hati.¹ Sekarang ini terdapat 350 juta karier hepatitis B kronik dan 100 juta karier hepatitis C kronik.²

Hepatitis Tipe A

Hepatitis A merupakan penyakit yang terutama menyerang anak dan dewasa muda. Penularan hepatitis A terjadi secara fekal oral, yaitu melalui makanan dan minuman yang tercemar oleh virus hepatitis A, umumnya penularan dari orang ke orang. Namun transmisi parenteral juga mungkin. Masa inkubasi hepatitis A akut bervariasi antara 14 hari sampai 49 hari, dengan rata-rata 30 hari.³

Hepatitis Tipe B

Di Asia terutama Asia Tenggara Hepatitis B sangat penting karena prevalensinya sangat tinggi.⁴ Prevalensi hepatitis B kronik di Asia Tenggara, Afrika, dan Kepulauan Pasifik sebanyak 8-20%.⁵ Kira-kira 3,5-9,1% prevalensi HBsAg ditemukan pada populasi umum di Indonesia, dengan rata-rata 5,1 %. Berdasarkan data tersebut, secara epidemiologi Indonesia dikategorikan negara dengan tingkat endemisitas intermediate hingga tinggi.⁶

Virus ini biasanya ditularkan secara parenteral melalui luka pada kulit atau membran mukosa, baik melalui transfusi darah atau komponen darah atau melalui jarum yang terkontaminasi. Transmisi seksual terjadi melalui kontak seksual dengan individu yang mengandung HBsAg positif yang bersifat infeksius, baik heteroseksual maupun homoseksual. Prevalensi hepatitis B yang tinggi terjadi pada bayi yang ibunya mempunyai HBsAg pada serum.⁷ Masa inkubasinya berkisar antara 30-180 hari.¹

Infeksi klinis maupun subklinis dapat menyebabkan infeksi kronik.⁵ Kemungkinan karier HBsAg menjadi hepatitis kronik dapat terjadi pada 10-30% kasus.⁸ Pada pasien dengan HIV lebih mungkin menjadi infeksi kronik. Dari kasus hepatitis B kronik dapat berlanjut menjadi sirosis hati atau karsinoma hepatoselular.⁵

Hepatitis C

Data WHO menyatakan bahwa prevalensi hepatitis C di Indonesia berkisar 1-2,4%.² Diperkirakan sekitar 5 hingga 7,5 juta penduduk Indonesia terkena infeksi kronik HCV. Penularan HCV lebih banyak dari produk darah baik dari transfusi, jarum suntik, tato, maupun produk darah lainnya. Faktor risiko terbanyak di Indonesia adalah transfusi. Sementara prevalensi pada penyalahgunaan obat intravena di Jakarta mencapai angka 70%.⁴

Penularan secara kontak erat dengan penggunaan bersama alat cukur atau sikat gigi dalam keluarga diduga sebagai salah satu cara penularan. Kontak seksual dengan banyak pasangan heteroseksual atau dengan penderita hepatitis berakibat terjangkitnya penyakit ini.⁷ Penularan dari ibu ke bayi terjadi melalui transmisi vertikal/perinatal, dengan risiko tertinggi transmisi jika ibu mengalami koinfeksi dengan HIV.⁵ Masa inkubasinya berkisar antara 2-26 minggu dengan rata-rata 8 minggu.⁷

Sekitar 50-85% kasus hepatitis C akan berkembang menjadi hepatitis kronik. Dari jumlah tersebut, 29-76% akan berlanjut menjadi hepatitis kronik aktif atau sirosis. Dengan demikian, hepatitis C merupakan penyebab utama hepatitis kronik dan sirosis. Infeksi kronik juga berkaitan erat dengan timbulnya karsinoma hepatoselular.⁹

Hepatitis D

Hepatitis D memerlukan keberadaan infeksi HBV untuk replikasi dan transmisi.⁵ Infeksi virus hepatitis D dapat terjadi baik dalam bentuk superinfeksi dari pengidap kronik virus hepatitis B atau simultan dengan infeksi virus hepatitis B (koinfeksi).³ Di Asia sekitar 10% pasien hepatitis B mengalami koinfeksi dengan HDV.² Masa inkubasi diduga saling silang dengan virus hepatitis B. Cara penularan rupanya sama dengan virus hepatitis B kecuali transmisi vertikal. Transmisi seksual merupakan salah satu cara penularan yang berperan.³

Hepatitis E

Hepatitis E adalah suatu tipe epidemik non A non B yang penularannya secara enterik melalui air. Gambaran klinik hepatitis E tidak berbeda dengan hepatitis lainnya. Masa inkubasinya berkisar antara 22 sampai 60 hari. Hepatitis E biasanya sembuh sendiri dan bersifat sedang hingga parah dengan tanpa adanya gejala sisa jangka panjang atau penyakit hati kronik.³

Gambaran Klinik

Serangan yang ringan tidak menunjukkan gejala. Di lain pihak, walaupun pasien nonikterik, tetapi menunjukkan gejala-gejala gastrointestinal dan mirip influenza. Serangan ikterus biasanya pada orang dewasa dimulai dengan suatu masa prodromal kurang lebih 3-4 hari sampai 2-3 minggu.¹ Gejala prodromal adalah seperti yang terdapat pada tiap infeksi virus termasuk malaise, pusing, demam, letih, lesu dan lain-lain. Gejala yang khas adalah anoreksia, mual, muntah, nyeri pada perut kanan atas yang kadang-kadang dapat hebat.⁷

Fase ikterik pada hepatitis sering diawali dengan hilangnya warna pada tinja karena penurunan sekresi pigmen empedu dan urin yang gelap karena bilirubinuria. Sesudah timbul keadaan ikterik, gejala-gejala klinis dan demam sering menghilang dengan cepat. Pada pemeriksaan fisik biasanya menunjukkan ikterus dan pembesaran hati yang nyeri dan splenomegali pada 25% kasus.⁷

Stadium konvalesen biasanya mulai 7-10 hari dari awal ikterik, tinja berwarna lagi dan ikterik berangsur-angsur hilang. Penyakit biasanya berlangsung 2-6 minggu pada orang dewasa sekalipun penyembuhan sempurna yang diketahui dari pemeriksaan klinik, biokimia, dan histologik dapat sampai 6 bulan. Apabila perjalanan penyakitnya berlangsung lebih dari 6 bulan, hal ini dinamakan hepatitis kronik.⁷

Diagnosis

Diagnosis hepatitis virus ditegakkan dengan melakukan

pemeriksaan terhadap penanda virus. Diagnosis hepatitis A akut ditegakkan dengan menemukan antibodi IgM antiHAV dalam darah. Diagnosis hepatitis B akut ditegakkan dengan pemeriksaan IgM antiHBc maupun HBsAg.⁴ Pada infeksi kronik HBsAg dan total antiHBc terdeteksi persisten.⁵ Diagnosis hepatitis C akut ditegakkan dengan pemeriksaan antiHCV.⁴

Terapi

Tidak ada tindakan yang spesifik terhadap hepatitis virus akut. Hepatitis akut termasuk hepatitis A dapat sembuh secara alamiah sehingga tidak memerlukan pengobatan khusus.⁴

Walaupun pada saat ini telah ditemukan vaksin untuk hepatitis B yang efektif namun sejumlah besar pasien telah terinfeksi secara kronik dan menderita berbagai komplikasi yang menyertai. Demikian halnya hepatitis C kronik sering terjadi. Oleh karena itu, pada kasus infeksi hepatitis B kronik dan hepatitis C kronik, khususnya dapat dipertimbangkan pengobatan yang ditujukan untuk mengurangi inflamasi, fibrosis dan progresi menjadi sirosis atau untuk mencegah komplikasi sirosis.⁹ Pendekatan penatalaksanaan hepatitis B kronik meliputi penggunaan obat untuk mencegah proses replikasi virus (antivirus), penggunaan obat yang dapat memodulasi keadaan sistem imun (imunomodulasi), dan *biological response modifiers*.³

Pencegahan

Vaksin untuk hepatitis B dan hepatitis A telah dikembangkan. Namun demikian, pencegahan hepatitis virus sebagian besar masih terletak pada sanitasi dan higiene yang baik, terutama pada tingkat perseorangan, upaya skrining yang adekuat terhadap donor darah dan pemeriksaan komponen darah sebelum dipergunakan.⁷ Program skrining donor darah secara ekstensif dianggap efektif untuk Hepatitis C.² Upaya pencegahan terhadap hepatitis B secara tidak langsung juga mencegah hepatitis D.³ DM

Daftar Pustaka

1. Noer HMS. **Buku ajar ilmu penyakit dalam**. Cetakan ke-3. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 1996
2. Jansen PLM. **Treatment of viral hepatitis**. In: Postgraduate Gastroenterology Course Indonesia-Netherland. Jakarta: Subbagian Hepatologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM; 1997
3. Sulaiman A, Julitasari. **Virus hepatitis A sampai E di Indonesia**. Jakarta: Yayasan Penerbitan Ikatan Dokter Indonesia; 1995
4. Setiati S, et al, editors. **Current treatment in internal medicine 2000**. Jakarta: Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta; 2000.
5. Adler S, Stoner B, editors. **Viral hepatitis**. St. Louis: **National Network of STD/HIV Prevention Training Centers; 2005**. Available from: URL: <http://depts.washington.edu/>
6. Hasan I. **Epidemiology of hepatitis B**. The Indonesian Journal of Internal Medicine 2005;37:231-3
7. Daldiyono, Akbar N. **Dasar gastroenterologi hepatologi**. Jakarta: Bagian Ilmu Penyakit Dalam Subbagian Gastroenterologi Subbagian Hepatologi FKUI; 1989
8. Wolf DC. **Hepatitis viral**. 2005. Available from: URL: <http://www.emedicine.com/>
9. Buggs AM. **Hepatitis**. 2005. Available from: URL: <http://www.emedicine.com/>

Reaksi **Simpang Makanan** dan **Gangguan Neurologi**

Widodo Judarwanto

Children Allergy Center, Rumah Sakit Bunda Jakarta
Klinik Biomedis Gangguan Perilaku Anak, *Children Family Clinic* Jakarta

Abstrak. Istilah umum untuk reaksi yang tidak diinginkan terhadap makanan yang masuk saluran cerna manusia sering disebut sebagai reaksi simpang makanan. Reaksi simpang makanan dapat diperantarai oleh mekanisme yang bersifat imunologi, farmakologi, toksin, infeksi, idiosinkrasi, metabolisme serta neuropsikologis terhadap makanan. Reaksi simpang makanan bisa karena reaksi toksis seperti keracunan makanan, selain itu bisa karena reaksi non-toksik dengan melalui mekanisme imunologis seperti reaksi alergi makanan, penyakit *celiac*, gangguan absorpsi protein dan sindrom Heiners. Sedangkan reaksi non-toksik yang melalui mekanisme non-immunologis adalah intoleransi makanan, reaksi psikologis dan sebagainya.

Tampilan klinis yang terjadi tergantung jenis mekanisme reaksi makanan yang mendasari gangguan tersebut. Banyak penelitian mengungkapkan reaksi makanan dengan mekanisme tertentu ternyata sangat mempengaruhi beberapa sistem tubuh termasuk gangguan neurologi dan gangguan perilaku anak. Reaksi simpang makanan terutama mengganggu sistem saluran cerna. Gangguan saluran cerna tersebut kadang mengakibatkan gangguan permeabilitas pada saluran cerna atau *leaky gut*. Banyak penelitian terakhir mengungkapkan bahwa gangguan saluran cerna kronis dengan berbagai mekanisme imunopatofisiologis dan imunopatobiologis ternyata dapat mengakibatkan gangguan neurologis. Mekanisme bagaimana gangguan saluran cerna mengganggu sistem susunan saraf pusat khususnya gangguan fungsi otak masih belum banyak terungkap.

Gangguan neurologis yang terjadi dapat berupa gangguan neuroanatomis dan neurofisiologis. Gangguan neuroanatomis yang sering dikaitkan dengan reaksi makanan adalah keluhan sakit kepala, vertigo, migrain, nistagmus, ticks atau kejang. Gangguan neurologis pada penyakit *celiac* yang pernah dilaporkan adalah epilepsi, *myoclonic ataxia* (sindrom Ramsay-Hunt), *cerebellar ataxia*, *spinocerebellar neuropati perifer*, *mielopati*, *brainstem encephalitis*, dan *chronic progressive leukoencephalopathy*. Sedangkan gangguan fungsi neurofisiologis atau gangguan perilaku meliputi gangguan konsentrasi, gangguan emosi, gangguan tidur, hiperkinesia, impulsif, keterlambatan bicara, gangguan konsentrasi, hingga memperberat gejala ADHD (*Attention Deficit Hiperactivity Disorders*) dan autisme.

Penanganan terbaik pada penderita gangguan reaksi simpang makanan adalah dengan menghindari makanan penyebabnya. Untuk mengetahui jenis reaksi simpang makanan, harus dilakukan anamnesis riwayat keluhan yang cermat, anamnesis riwayat keluarga, pemeriksaan fisik dan eliminasi provokasi. Diperlukan pemeriksaan laboratorium penunjang untuk membedakan apakah suatu alergi makanan, intoleransi makanan, penyakit *celiac* atau reaksi makanan lainnya. Penanganan reaksi simpang makanan dengan gangguan neurologi dan gangguan perilaku harus dilakukan secara holistik yang melibatkan berbagai disiplin ilmu.

Kata kunci: Reaksi simpang makanan, gangguan neurologi

Pendahuluan

Gangguan perilaku pada anak seperti gangguan konsentrasi, gangguan tidur, gangguan belajar, ADHD (*Attention Deficit Hiperactivity Disorders*) dan autisme tampaknya semakin meningkat pesat dalam beberapa waktu

terakhir ini. Gangguan perilaku tersebut penyebabnya multifaktorial dan sangat kompleks. Pada beberapa kasus setelah dilakukan penghindaran makanan seperti coklat, keju dan makanan sejenisnya gangguan perilaku seperti emosi, gangguan tidur dan gangguan konsentrasi secara

drastis dapat berkurang. Banyak penelitian mengungkapkan reaksi makanan dengan mekanisme tertentu ternyata sangat mempengaruhi beberapa sistem tubuh termasuk gangguan neurologi. Gangguan fungsi susunan saraf pusat tersebut dapat berupa gangguan neuroanatomis atau neurofisiologis dan gangguan perilaku anak.

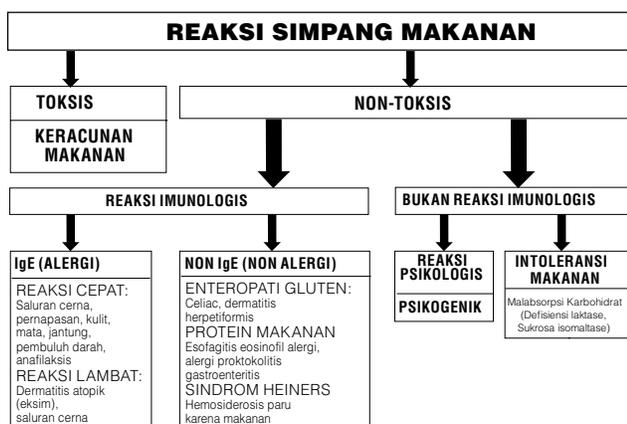
Reaksi yang tidak diinginkan terhadap makanan seringkali terjadi dalam kehidupan sehari-hari. Setiap mendengar keluhan gangguan kulit karena makanan, alergi sering dianggap sebagai penyebabnya. Masih banyak masyarakat awam bahkan beberapa kalangan klinisi menganggap semua gangguan kulit karena makanan sering disebut sebagai alergi makanan. Padahal sebenarnya reaksi yang disebabkan karena makanan bukan hanya karena reaksi alergi makanan. Reaksi tersebut bisa disebabkan karena intoleransi makanan, keracunan makanan, penyakit *celiac* dan sebagainya.

Dengan pengamatan yang cermat dan pemeriksaan fisik yang teliti gangguan reaksi simpang makanan dapat dideteksi sejak dini. Gangguan fungsi susunan saraf pusat yang mungkin bisa terjadi, diharapkan dapat dicegah atau diminimalkan.

Reaksi Simpang Makanan

Istilah umum untuk reaksi yang tidak diinginkan terhadap makanan yang masuk saluran cerna manusia sering disebut sebagai reaksi simpang makanan. Reaksi simpang makanan dapat diperantarai oleh mekanisme yang bersifat imunologis, farmakologis, karena toksin, infeksi, idiosinkrasi, metabolisme serta neuropsikologis terhadap makanan. Reaksi simpang makanan bisa karena reaksi toksis seperti keracunan makanan. Selain itu bisa karena reaksi non-toksik dengan melalui mekanisme imunologis seperti reaksi alergi makanan, penyakit *celiac*, gangguan absorpsi protein dan sindrom Heiners. Sedangkan reaksi non-toksik yang melalui mekanisme non-immunologis adalah intoleransi makanan, reaksi psikologis dan sebagainya. Dari semua reaksi yang tidak diinginkan terhadap makanan dan zat aditif makanan hanya sekitar 20% disebabkan karena alergi makanan.

Batasan lebih jelas dibuat oleh *American Academy of Allergy and Immunology and The National Institute of Allergy and infectious disease*, yaitu:



Alergi makanan adalah suatu kumpulan gejala yang mengenai banyak organ dan sistem tubuh yang ditimbulkan oleh alergi terhadap makanan. Dalam beberapa kepustakaan alergi makanan dipakai untuk menyatakan suatu reaksi terhadap makanan yang dasarnya adalah reaksi hipersensitivitas tipe I dan hipersensitivitas terhadap makanan yang dasarnya adalah reaksi hipersensitivitas tipe III dan IV.

Intoleransi makanan adalah reaksi makanan non-immunologis dan merupakan sebagian besar penyebab reaksi yang tidak diinginkan terhadap makanan. Reaksi ini dapat disebabkan oleh zat yang terkandung dalam makanan karena kontaminasi toksis (misalnya toksin yang disekresi oleh *Salmonella*, *Campylobacter* dan *Shigella*, histamin pada keracunan ikan), zat farmakologis yang terkandung dalam

Istilah umum untuk **reaksi yang tidak diinginkan** terhadap makanan yang masuk saluran cerna manusia sering disebut sebagai **reaksi simpang makanan**.

makanan, misalnya tiramin pada keju, kafein pada kopi atau kelainan pada pejamu sendiri seperti defisiensi laktase, maltase atau respons idiosinkrasi pada pejamu.

Reaksi simpang makanan yang juga sering dilaporkan adalah penyakit *celiac*. Gangguan ini terjadi melalui mekanisme imunologis. Tidak seperti alergi makanan, pada penyakit *celiac* imunoglobulin E tidak berperan dalam proses penyakit. Penyakit *celiac* adalah penyakit kronis inflamasi saluran cerna khususnya pada usus halus. Kelainan tersebut dipicu oleh reaksi lambat terhadap protein gluten. Gluten adalah bahan makanan sejenis tepung, sehingga penyakit ini disebut juga *gluten-sensitive enteropathy*. Di Eropa kasus ini cukup tinggi, yaitu sekitar 1 dari 100 orang, bahkan di Inggris sekitar 1 : 77 orang, Selandia Baru sekitar 1 : 88 orang, di Amerika laporan kasus tidak sebanyak di Eropa. Kasus ini belum banyak dilaporkan di Indonesia, mungkin karena perhatian klinisi masih sangat kurang ditambah alat bantu diagnosis kelainan ini belum selengkap di luar negeri. Para ahli gastroenterologi dunia menduga persentase kasus ini di dunia tidaklah sedikit, yaitu sekitar 3-5% permil penduduk. Gejalanya ditandai dengan gangguan gagal tumbuh (*failure to thrive*), gangguan saluran cerna, dermatitis herpetiformis atau gangguan kulit tertentu.

Manifestasi Klinis Reaksi Simping Makanan

Tampilan klinis yang terjadi sangat banyak, tergantung mekanisme yang mendasari gangguan tersebut. Reaksi simping makanan pada umumnya mengganggu sistem saluran cerna. Beberapa gejala gangguan saluran cerna tersebut sebenarnya sudah tampak sejak lahir. Sejak usia awal kehidupan, tampak bayi sering rewel, kolik/menangis terus menerus tanpa sebab pada malam hari, sering cegukan, sering “berak ngeden”, kembung, sering gumoh, berak berwarna hitam atau hijau, berak timbul warna darah. Sering mengalami gangguan buang air besar, bisa konstipasi atau diare. Lidah berwarna kotor atau putih, moniliasis, *dermatographic tongue* dan sialore (*drooling* atau ngiler).

Tampilan klinis gangguan saluran cerna pada anak yang lebih besar adalah gangguan nyeri perut, diare, gangguan buang air besar (kotoran keras, berak tidak setiap hari, enkoperesis, berak berwarna hitam atau hijau, sulit buang air besar), meteorismus, muntah, sering flatus, halitosis. Nyeri perut, konstipasi, kelaparan, haus, saliva meningkat, *chancre sores*, *stinging tongue* (lidah terasa pedih), *sialore*, nyeri gigi, *burping* (sendawa), *retasting foods*, gejala *irritable bowel syndrome* (nyeri perut ulu hati, muntah, mual, “gelegekan”), kesulitan menelan, abdominal rumbling (perut keroncongan), konstipasi, *passing gas*, timbul lendir atau darah dari rektum, anus gatal atau panas. Bila terjadi gangguan saluran cerna sering disertai kesulitan makan dan gangguan motorik sistem otot mulut (sulit mengunyah langsung menelan makanan).

Reaksi simping makanan sering disertai dengan gangguan kulit. Karakteristik gangguan kulit yang ditimbulkan juga sangat bervariasi tergantung mekanisme reaksi makanan yang mendasari. Pada bayi sering timbul dermatitis di pipi dan *diapers dermatitis*. Pada anak yang lebih besar tampak dermatitis, urtikaria, furunkel, angioedema, lebam biru kehitaman pada kaki (seperti bekas terbentur) dan berkerlingat berlebihan. Pada penyakit *celiac* gangguan kulit berupa dermatitis herpetiformis dan kulit teraba kasar atau kering. Penderita *celiac* biasanya mengalami gagal tumbuh dan dermatitis herpetiformis atau gangguan

kulit tertentu. Pada penderita reaksi simping makanan genetik yang kronis, seperti penyakit *celiac*, biasanya disertai gangguan kekurangan kalsium, B12, B6 (piridoksin), vitamin E, asam folat, karnitin, dan biopterin.

Patogenesis dan Patofisiologi Gangguan Neurologi

Reaksi simping makanan sering terjadi pada kelainan bawaan atau genetik seperti alergi makanan, penyakit *celiac*, intoleransi makanan dan sebagainya. Gangguan perilaku yang diduga bersifat genetik seperti autisme, ADHD dan gangguan perilaku lainnya juga sangat berkaitan dengan gangguan metabolisme makanan dan pemberian makanan tertentu. Banyak penelitian menunjukkan dengan melakukan penghindaran makanan tertentu maka gejala gangguan fungsi tubuh dan perilaku dapat diminimalkan. Mekanisme bagaimana gangguan saluran cerna mengganggu

sistem susunan saraf pusat khususnya fungsi otak masih belum banyak terungkap. Namun ada beberapa teori mekanisme yang bisa menjelaskan, diantaranya adalah teori “gangguan perut dan otak” (*gut brain axis*), pengaruh metabolisme sulfat, gangguan organ sasaran dan pengaruh reaksi hormonal pada alergi.

Reaksi yang tidak diinginkan terhadap makanan tertentu mengakibatkan gangguan permeabilitas pada saluran cerna atau *leaky gut*. Beberapa peneliti mengungkapkan bahwa gangguan saluran cerna kronis dengan berbagai mekanisme imunopatofisiologis dan imunopatobiologis ternyata dapat mengganggu susunan saraf pusat manusia. Gangguan saluran cerna tersebut berkaitan gangguan penyerapan dan metabolisme

makanan tertentu yang mengakibatkan gangguan beberapa sistem tubuh khususnya susunan saraf pusat atau otak.

Teori gangguan pencernaan berkaitan dengan sistem susunan saraf pusat saat ini sedang menjadi perhatian utama. Teori inilah juga yang menjelaskan tentang salah satu mekanisme terjadinya gangguan perilaku seperti autisme melalui hipermeabilitas intestinal atau dikenal dengan *leaky gut syndrome*. Secara patofisiologi kelainan *leaky gut syndrome* tersebut salah satunya disebabkan karena alergi makanan.

Beberapa peneliti mengungkapkan bahwa **gangguan saluran cerna kronis** dengan berbagai mekanisme imunopatofisiologis dan imunopatobiologis ternyata dapat **mengganggu susunan saraf pusat manusia**.

Beberapa teori yang menjelaskan gangguan pencernaan berkaitan dengan gangguan otak adalah: kekurangan enzim dipeptidilpeptidase IV (DPP IV). Pada gangguan pencernaan ternyata menghasilkan zat *caseo morphin* dan *glutheo-morphin* (semacam morfin atau neurotransmitter palsu) yang mengganggu dan merangsang otak. Teori pelepasan opioid ikut berperan dalam proses di atas. Hal tersebut juga sudah dibuktikan melalui penemuan seorang ahli pada binatang anjing. Setelah dilakukan stimulasi tertentu pada anjing, ternyata didapatkan kadar opioid yang meningkat disertai perubahan perilaku pada binatang tersebut.

Teori *enteric nervous brain* juga yang mungkin bisa menjelaskan adanya kejadian abdominal epilepsi, yaitu adanya gangguan pencernaan, khususnya nyeri perut, yang dapat mengakibatkan epilepsi pada anak atau orang dewasa. Beberapa laporan ilmiah menyebutkan bahwa gangguan pencernaan atau nyeri perut berulang pada penderita berhubungan dengan kejadian epilepsi.

Seperti pada penderita intoleransi makanan, mungkin juga pada reaksi simpang makanan lainnya terdapat gangguan metabolisme sulfat pada tubuh. Gangguan metabolisme sulfat juga diduga sebagai penyebab gangguan ke otak. Bahan makanan mengandung sulfur yang masuk ke tubuh melalui konjugasi fenol diubah menjadi sulfat dibuang melalui urin. Pada reaksi simpang makanan yang mengganggu saluran cerna diduga juga terjadi proses gangguan metabolisme sulfur. Gangguan ini mengakibatkan gangguan pengeluaran sulfat melalui urin, metabolisme sulfur tersebut berubah menjadi sulfit. Sulfit inilah yang mengakibatkan gangguan kulit (gatal) pada penderita. Diduga sulfit dan beberapa zat toksin inilah yang dapat mengganggu fungsi otak. Gangguan tersebut mengakibatkan zat kimiawi dan beracun tertentu yang tidak dapat dikeluarkan tubuh sehingga dapat mengganggu otak.

Alergi sebagai salah satu penyebab reaksi simpang makanan adalah suatu proses inflamasi. Reaksi alergi tidak hanya berupa reaksi cepat dan lambat tetapi juga merupakan proses inflamasi kronis yang kompleks. Berbagai zat hasil, proses alergi seperti sel mast, basofil, eosinofil, limfosit dan molekul seperti IgE, mediator sitokin, kemokin merupakan komponen yang berperan dalam peradangan di organ tubuh manusia. Gejala klinis terjadi karena reaksi imunologik melalui pelepasan beberapa mediator tersebut dapat mengganggu organ tertentu yang disebut organ sasaran. Sistem susunan saraf pusat atau otak juga dapat sebagai organ sasaran. Sistem susunan saraf pusat adalah merupakan pusat koordinasi tubuh dan fungsi luhur. Maka bisa dibayangkan kalau otak terganggu maka banyak kemungkinan manifestasi klinik ditimbulkannya termasuk gangguan perilaku pada anak. Apalagi pada alergi sering terjadi proses peradangan lama yang kompleks.

Keterkaitan hormon dengan peristiwa alergi dilaporkan oleh banyak peneliti. Sedangkan perubahan hormonal itu sendiri tentunya dapat mengakibatkan manifestasi klinis

tersendiri. Para peneliti melaporkan pada penderita alergi terdapat penurunan hormon seperti kortisol dan hormon yang berperan dalam metabolisme. Hormon progesteron dan adrenalin tampak cenderung meningkat bila proses alergi itu timbul. Perubahan hormonal tersebut ternyata dapat mempengaruhi fungsi susunan saraf pusat atau otak. Di antaranya dapat mengakibatkan keluhan gangguan emosi, gampang marah, kecemasan, panik dan sakit kepala.

Strelbitskaia dkk tahun 1975 pernah melaporkan penemuan adanya aktivitas bioelektrik yang berbeda pada daerah korteks serebri pada penderita asma. Hal ini mungkin juga menjelaskan adanya keterlibatan fungsi susunan saraf pusat pada penderita alergi.

Gangguan Neurologi dan Perilaku

Gangguan susunan saraf pusat atau otak tersebut dapat berupa neuroanatomis dan neurofisiologis. Gangguan neuroanatomis karena makanan biasanya sudah tampak sejak bayi. Beberapa peneliti melaporkan gangguan pada bayi tampak sering mudah kaget dengan rangsangan suara atau cahaya, *jittery* atau tremor (terutama tangan, kaki dan bibir) bahkan kejang. Karakteristik kejang yang terjadi biasanya tidak masuk dalam kriteria kejang demam sederhana, tanpa disertai kelainan EEG dan CT Scan. Pada anak yang lebih besar beberapa laporan ilmiah menyebutkan gejala sakit kepala, vertigo, migrain, nistagmus atau *ticks*. Gangguan hiperkinesia, gangguan motorik atau "*movement disorder*" juga dilaporkan berkaitan dengan pemberian makanan tertentu. Reaksi makanan pada penyakit *celiac* berupa gangguan neurologis yang pernah dilaporkan adalah epilepsi, *myoclonic ataxia* (sindrom Ramsay-Hunt), *cerebellar ataxia*, *spinocerebellar*, *neuropati perifer*, *mielopati*, *brainstem encephalitis* dan *chronic progressive leukoencephalopathy*.

Selain gangguan neuroanatomis reaksi simpang makanan dapat mengganggu fungsi neurofisiologis atau perilaku. Gangguan perilaku tersebut meliputi gangguan konsentrasi, gangguan emosi, gangguan tidur, hiperaktif (hiperkinesia), impulsif, keterlambatan bicara, gangguan konsentrasi, hingga memperberat gejala ADHD dan autisme.

Carter, Egger dan beberapa peneliti lain mengungkapkan penghindaran makanan penyebab alergi, zat aditif makanan, dan beberapa jenis makanan tertentu dapat secara signifikan memperbaiki perilaku pada penderita ADHD.

Autisme adalah gangguan perkembangan pervasif pada anak yang ditandai dengan adanya gangguan dan keterlambatan dalam bidang kognitif, bahasa, perilaku, komunikasi dan interaksi sosial. Autisme hingga saat ini masih belum jelas penyebabnya. Dari berbagai penelitian klinis hingga saat ini masih belum terungkap dengan pasti penyebab autisme. Secara ilmiah telah dibuktikan bahwa autisme adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh multifaktorial dengan banyak ditemukan kelainan pada tubuh penderita. Tetapi beberapa

penelitian menunjukkan autisme adalah kelainan genetik yang diperberat oleh reaksi alergi dan reaksi makanan tertentu seperti gluten dan sebagainya. Renzoni A dkk tahun 1995 melaporkan autisme berkaitan erat dengan alergi. Menage P tahun 1992 mengemukakan bahwa didapatkan kaitan IgE dengan penderita autisme. Obanion dkk, tahun 1987 melaporkan setelah melakukan eliminasi makanan beberapa gejala autisme dan autisme infantil tampak membaik secara bermakna. Lucarelli dkk, tahun 1995 juga telah melakukan penelitian dengan eliminasi diet didapatkan perbaikan pada penderita autisme infantil. Didapatkan juga IgA, antibodi spesifik terhadap kasein, *lactalbumin* atau *beta-lactoglobulin* dan IgG, IgM terhadap kasein. Hal ini dapat juga dibuktikan dalam beberapa penelitian yang menunjukkan adanya perbaikan gejala pada anak autisme yang menderita alergi, setelah dilakukan penanganan eliminasi diet alergi. Penelitian yang dilakukan Vodjani dkk, tahun 2002 menemukan adanya beberapa macam antibodi terhadap antigen spesifik neuron pada anak autisme, diduga terjadi reaksi silang dengan protein ensefalitogenik dari susu sapi, *Chlamydia pneumoniae* dan *streptococcus group A*.

Makanan Penyebab Reaksi Simping Makanan

Makanan penyebab reaksi simping makanan sangat bervariasi tergantung mekanisme gangguan yang mendasari. Penyebab alergi di dalam makanan adalah protein, glikoprotein atau polipeptida dengan berat molekul lebih dari 18.000 Dalton, tahan panas dan tahan enzim proteolitik. Sebagian besar alergen pada makanan adalah glikoprotein dan berkisar antara 14.000 sampai 40.000 Dalton. Molekul-molekul kecil lainnya juga dapat menimbulkan kepekaan (sensitisasi) baik secara langsung atau melalui mekanisme *hapten-carrier*. Perlakuan fisik misalnya pemberian panas dan tekanan dapat mengurangi imunogenisitas sampai derajat tertentu.

Pada pemurnian ditemukan alergen yang disebut sebagai *Peanut-1* suatu glikoprotein dengan berat molekul 180.000 Dalton. Pemurnian pada udang didapatkan *allergen-1* dan *allergen-2* masing-masing dengan berat molekul 21.000 Dalton dan 200.000 Dalton. Pada pemurnian alergen pada ikan diketahui *allergen-M* sebagai determinan walau jumlahnya tidak banyak. Ovomukoid ditemukan sebagai alergen utama pada telur. Pada susu sapi yang merupakan alergen utama adalah betalaktoglobulin (BLG), alfa-laktalbumin (ALA), *Bovine Serum Albumin* (BSA) dan *Bovine Gamma Globulin* (BGG). Albumin, pseudoglobulin dan euglobulin adalah alergen utama pada gandum. Di antaranya BLG adalah alergen yang paling kuat sebagai penyebab alergi makanan. Protein kacang tanah alergen yang paling utama adalah *arachin* dan *conarachi*.

Terdapat juga beberapa makanan yang mengakibatkan reaksi simping makanan tetapi tidak melalui reaksi imunologis melainkan karena intoleransi makanan di antaranya adalah salisilat, *tartrazine* (zat pewarna makanan), nitrat, *amine*, MSG

(monosodium glutamat), antioksidan, jamur, laktose, benzoat. Makanan yang mengandung salisilat adalah ditemukan dalam buah, sayur, kacang, teh, kopi, bir, *aspirinherbs*, *spices*, *spreads*, jus, dan minuman anggur dan obat-obatan seperti aspirin. Konsentrasi tinggi terdapat dalam buah kering seperti sultanas. *Tartrazine* didapatkan pada makanan sosis, *Amines* sering diproduksi selama fermentasi dan pemecahan protein ditemukan dalam keju, coklat, anggur, bir, tempe, sayur dan buah seperti pisang, alpukat dan tomat. Benzoat ditemukan dalam beberapa buah, sayur, kacang, anggur, kopi dan sebagainya. Glutamat banyak didapatkan pada tomat, keju, *mushrooms*, saus, ekstrak daging dan jamur. Monosodium glutamat sering ditemukan pada penyedap makanan seperti vetsin, kecap, atau makanan lainnya.

Zat aditif makanan yang dapat mengganggu saluran cerna dan gangguan otak adalah bahan pengawet, bahan pewarna, bahan pemutih, *emulsifier*, enzim, bahan penetap, bahan pelapis atau pengkilat, bahan pengatur pH, bahan pemisah, ragi makanan, pelarut untuk ekstraksi, bahan pemanis atau pembawa bahan anti pembekuan. Sedangkan makanan yang mengganggu pada penderita *celiac* adalah berupa gluten atau tepung terigu dan makanan derivatnya.

Penatalaksanaan

Penanganan terbaik pada penderita gangguan reaksi simping makanan adalah dengan menghindari makanan penyebabnya. Untuk mengetahui jenis reaksi simping makanan, harus dilakukan anamnesis riwayat keluhan yang cermat, anamnesis riwayat keluarga, pemeriksaan fisik dan eliminasi provokasi. Diperlukan pemeriksaan laboratoritium penunjang untuk membedakan apakah penyebabnya adalah suatu alergi makanan, intoleransi makanan, penyakit *celiac* atau reaksi makanan lainnya. Pemberian enzim, obat-obatan dan vitamin lainnya dalam jangka panjang adalah bukti kegagalan dalam mengidentifikasi makanan penyebab reaksi simping makanan tersebut. Mengenali secara cermat gejala reaksi simping makanan dan mengidentifikasi secara tepat penyebabnya, maka gangguan pada saluran cerna, gangguan neurologi dan gangguan perilaku dapat diminimalkan.

Penanganan reaksi simping makanan dengan gangguan neurologi dan gangguan perilaku harus dilakukan secara holistik. Selain menghindari makanan penyebab maka diperlukan penanganan multidisiplin ilmu kesehatan anak. Bila perlu harus melibatkan bidang neurologi, psikiatri, tumbuh kembang, endokrinologi, alergi imunologi, gastroenterologi dan bidang ilmu kesehatan anak lainnya. Diperlukan pengamatan yang cermat dan pemeriksaan fisik yang teliti untuk melakukan diagnosis gangguan reaksi simping makanan. Dengan deteksi dini kasus reaksi simping makanan dan manifestasi neurologi pada bayi sejak lahir diharapkan dapat mencegah atau meminimalkan gangguan fungsi otak atau perilaku yang mungkin dapat ditimbulkan di kemudian hari. **DM**

Daftar Pustaka

1. Reingardt D, Scgmidt E. **Food allergy**. New York:Raven Press;1988
2. Renzoni E, Beltrami V, Sestini P, et al. **Brief report: allergological evaluation of children with autism**. J Autism Dev Disord 1995 Jun; 25(3):327-33
3. Wills AJ, Turner B, Lock RJ, et al. **Dermatitis herpetiformis and neurological dysfunction**. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 72:259-61
4. Luostarinen L, Pirttila T, Collin P. **Coeliac disease presenting with neurological disorders**. Eur Neurol 1999; 42:132-5
5. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GA, et al. **Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness?** Lancet 1996; 347:369-71
6. Lahat E, Broide E, Leshem M, et al. **Prevalence of celiac antibodies in children with neurologic disorders**. Pediatr Neurol 2000; 22:393-6
7. Pengiran Tengah DSN, Wills AJ, Holmes GKT. **Neurological complications of coeliac disease**. Postgraduate Medical Journal 2002; 78:393-8
8. Holmes GKT. **Neurological and psychiatric complications of coeliac disease**. In: Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, et al, eds. Epilepsy and Other Neurological Disorders in Coeliac Disease. London: John Libbey; 1997.p.251-64
9. Judarwanto W. **Dietary intervention as a therapy for sleep difficulty in children with gastrointestinal allergy**. presented at "24th International Congress of Pediatrics Cancun Mexico", 15-20 August, 2004
10. Neuman I, Elian R, Nahum H, et al. **The danger of "yellow dyes" (tartrazine) to allergic subjects**. Clin Allergy. 1978 Jan; 8(1):65-8
11. Feingold dietary management of nystagmus. Journal of Neural Transmission, 1979, 45(2):107-15
12. Gerrard JW, Richardson JS, Donat J. **Neuropharmacological evaluation of movement disorders that are adverse reactions to specific foods**. International Journal of Neuroscience 1994 May; 76(1-2):61-9
13. Wurtman RJ. **Effects of foods on the brain. Possible implications for understanding and treating Tourette syndrome**. Adv Neurol. 1992; 58:293-301
14. Judarwanto W. **Dietary intervention as a therapy for behaviour problems in children with gastrointestinal allergy**. Presented by World Congress Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition tanggal 2-7 July 2004, Paris, France
15. Judarwanto W. **Dietary intervention as a therapy for headache in children with gastrointestinal allergy**. Presented at "8th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology, New Delhi India", 7-10 October, 2004
16. Menage P, Thibault G, Martineau J, et al. **An IgE mechanism in autistic hypersensitivity?** Biol Psychiatry 1992 Jan 15; 31(2):210-2
17. Strelbitskaia RF, Bakulin MP, Zingoni AM, et al. **Bioelectric activity of cerebral cortex in children with asthma**. Padiatria 1975 Oct; 10:40-3
18. Connolly AM, et al. **Serum autoantibodies to brain in Landau-Kleffner variant, autism and other neurologic disorders**. J Pediatr 1999;134:607-13
19. Vodjani A et al. **Antibodies to neuron-specific antigens in children with autism: possible cross-reaction with encephalitogenic proteins from milk, Chlamydia pneumoniae, and Streptococcus group A**. J Neuroimmunol 2002, 129:168-177
20. Lucarelli S, Frediani T, Zingoni AM, et al. **Food allergy and infantile autism**. Panminerva Med. 1995 Sep; 37(3):137-41
21. O'Banion D, Armstrong B, Cummings RA, et al. **Disruptive behavior: a dietary approach**. J Autism Child Schizophr 1978 Sep; 8(3):325-37
22. El-Fawal HAN et al. **Neuroimmunotoxicology: humoral assessment of neurotoxicity and autoimmune mechanisms**. Environ Health Perspect 1999; 107(suppl 5):767-75
23. Warren RP, et al. **Immunogenetic studies in autism and related disorders**. Molec Clin Neuropathol 1996; 28:77-81
24. Sing VK, et al. **Antibodies to myelin basic protein in children with autistic behaviour**. Brain Behav Immunol 1993;7:97-103
25. Sing VK, et al. **Circulating autoantibodies to neuronal and glial filament protein in autism**. Pediatr Neurol 1997; 17:88-90
26. Egger J, et al. **Controlled trial of oligoantigenic treatment in the hyperkinetic syndrome**. Lancet 1985; 1:540-5
27. Loblay, R & Swain, A. **Food intolerance**. In: Wahlqvist M and Truswell, A (Eds). Recent Advances in Clinical Nutrition. London:John Libby; 1986.p.1659-77
28. Landstra AM, Postma DS, Boezen HM, et al. **Role of serum cortisol levels in children with asthma**. Am J Respir Crit Care Med 2002 Mar 1; 165(5):708-12
29. Lynch JS. **Hormonal influences on rhinitis in women**. NEJM 1998;1246:142-156
30. Bazyka AP, Logunov VP. **Effect of allergens on the reaction of the central and autonomic nervous systems in sensitized patients with various dermatoses**. Vestn Dermatol Venerol 1976 Jan; 1:9-14
31. Stubner UP, Gruber D, Berger UE, et al. **The influence of female sex hormones on nasal reactivity in seasonal allergic rhinitis**. Allergy 1999 Aug; 54(8):865-71
32. Ward, N I. **Assessment of chemical factors in relation to child hyperactivity**. J Nutr & Env Med 1997; 7(4):333-42
33. Costa M, Brookes SJ. **The enteric nervous system**. Am J Gastroenterol 1994; 89:S29-S137
34. **Overview allergy hormone**. [http://www.allergycenter/allergy hormone](http://www.allergycenter/allergy%20hormone)
35. **Allergy induced behaviour problems in children**. <http://www.allergies/wkm/behaviour>
36. **Brain allergic in children**. <http://www.allergycenter/Uck/allergy>
37. Dwight KK, William HP, Linus P, et al. **Brain allergies: the psychonutrient and magnetic connections**. 2000
38. Ray C, Wunderlich, Susan P. **Allergy, brains, and children coping**. London; 2003
39. Hall K. **Allergy of the nervous system: a review**. Ann Allergy 1976 Jan; 36(1):49-64
40. Bentley D, Katchburian A, Brostoff J. **Abdominal migraine and food sensitivity in children**. Clinical Allergy 1984;14:499-500
41. Tirosh E, Scher A, Sadeh A, et al. **Sleep characteristics of asthmatics in the first four years of life: a comparative study**. Arch Dis Child 1993; 68(4):481-3
42. Ward, N I. **Assessment of chemical factors in relation to child hyperactivity**. J Nutr & Env Med 1997; 7(4):333-42
43. Trotsky MB. **Neurogenic vascular headaches, food and chemical triggers**. Ear Nose Throat J 1994; 73(4):228,225-36
44. Likhodii SS, Burnham WM. **Ketogenic diet: does acetone stop seizures?** Med Sci Monit. 2002 Aug; 8(8):HY19-24
45. Klepper J, Leiendecker B, Bredahl R, et al. **Introduction of a ketogenic diet in young infants**. J Inher Metab Dis. 2002; 25(6):449-60
46. MacCracken KA, Scalisi JC. **Development and evaluation of a ketogenic diet program**. J Am Diet Assoc 1999; 99(12):1554-8
47. Douglas RN Jr, Maxine MK, Joanne C, et al. **Experience with the ketogenic diet in infants**. Pediatrics 2001; 108(1):129-33
48. Bentley D, Katchburian A, Brostoff J. **Abdominal migraine and food sensitivity in children**. Clinical Allergy 1984;14:499-500
49. Goyal RK, Hirano I. **The enteric nervous system**. NEJM 1996;334:1106-15
50. Vaughan TR. **The role of food in the pathogenesis of migraine headache**. Clin Rev Allergy 1994; 12:167-180
51. Boris M & Mandel E. **Food additives are common causes of the attention deficit hyperactivity disorder in children**. Annals of Allergy 1994; 75(5):462-8
52. Carter CM, et al. **Effects of a few foods diet in attention deficit disorder**. Archives of Disease in Childhood 1993; 69:564-8
53. Egger J, et al. **Controlled trial of oligoantigenic treatment in the hyperkinetic syndrome**. Lancet 1985; 1:540-5

Interaksi antara **Antimikroba** dengan **Sistem Fagosit Neutrofil** dan **Monosit/Makrofag**

I Made J

Staf Pengajar
Bagian Farmakologi
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
Denpasar

Abstrak. Keefektifan suatu antimikroba dalam pengobatan penyakit infeksi tergantung dari interaksi antara bakteri, obat antimikroba dan sistem fagosit dalam tubuh. Beberapa antimikroba dilaporkan dapat menimbulkan modifikasi terhadap sistem imunitas tubuh baik secara *in vitro* maupun secara *in vivo*. Obat antimikroba akan mempengaruhi interaksi antara neutrofil dengan mikroba melalui berbagai cara, dan begitu juga sebaliknya neutrofil dapat mengganggu aktivitas antimikroba dalam tubuh. Kebanyakan antimikroba golongan β -laktam dan *quinolone* memiliki efek sinergis dengan sistem fagosit dalam menghancurkan kuman di dalam sel neutrofil, oleh karenanya obat tersebut disebut obat yang bersifat imunostimulator. Sebaliknya beberapa antimikroba seperti *cyclins*, *chloramphenicol*, sulfonamid dan trimethoprim dapat menekan fungsi imunitas tubuh. Beberapa antimikroba memiliki efek yang meragukan terhadap sistem imunitas.

Kata Kunci: Antimikroba, neutrofil, monosit/makrofag

Pendahuluan

Sistem imun tubuh sangat penting dalam menentukan derajat kesehatan seseorang. Menurunnya fungsi sistem tersebut akan memudahkan terjadinya penyakit infeksi dengan berbagai komplikasi. Sistem imun tubuh tersebut terdiri dari imunitas selular dan imunitas humoral. Neutrofil dan monosit/makrofag adalah bagian dari imunitas selular yang merupakan komponen utama dari sistem imun.¹ Neutrofil dan monosit/makrofag sangat penting dalam proses fagosit sehingga sebagian besar kuman yang menginvasi tubuh dapat dibinasakan. Oleh karena itu, neutrofil dan monosit/makrofag disebut juga sistem fagosit yang penting dalam tubuh. Namun demikian, pada zaman sebelum ditemukan antimikroba, dengan mengandalkan sistem fagosit seperti neutrofil dan monosit/makrofag, ternyata banyak penyakit infeksi yang sulit diatasi sehingga penyakit infeksi merupakan masalah besar, pada masa tersebut.² Dengan ditemukannya berbagai jenis antimikroba, penanganan penyakit infeksi nampaknya menjadi semakin mudah.

Akan tetapi, penelitian-penelitian yang dilakukan ternyata menemukan bahwa keefektifan suatu antimikroba dalam mengobati penyakit infeksi tergantung dari interaksi antara kuman penyebab infeksi, antimikroba yang diberikan dan kemampuan fagosit dari sistem imunitas selular terutama neutrofil dan makrofag.³⁻⁵ Pada penelitian *in vitro* ditemukan bahwa sejumlah antimikroba memiliki sifat imunomodulator terutama terhadap neutrofil dan monosit/makrofag. Sifat imunomodulator tersebut kadang-kadang lebih dominan dari efek bakteriostatik dan bakterisidal dari antimikroba tersebut.^{1,2} Fungsi dari sistem fagosit yang dapat dipengaruhi adalah *chemotaxis*, dan kemampuan untuk membunuh kuman melalui pembentukan superoksida.^{2,6} Antimikroba tertentu dapat meningkatkan kemampuan fagosit baik secara langsung maupun secara tidak langsung.⁷ Sebaliknya, ada antimikroba yang dapat menurunkan kemampuan fagosit dari neutrofil dan makrofag.^{8,9} Kebanyakan penelitian *in vitro* yang dilakukan menemukan bahwa pemberian antimikroba di bawah kadar hambat minimal dapat menurunkan atau

meningkatkan kemampuan fagosit dari neutrofil. Antimikroba akan berpengaruh terhadap interaksi antara neutrofil dan monosit/makrofag dengan mikroba/kuman.^{10,11} Penelitian *in vitro* terhadap *Candida albicans* yang diberikan berbagai antimikroba dengan konsentrasi seperti pada kadar terapi dalam plasma ternyata menurunkan kemampuan fagosit dari neutrofil kecuali *amoxicillin*.¹²

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, nampaknya sebelum memutuskan untuk memberikan antimikroba untuk menangani penyakit infeksi terutama pada pasien yang sudah mengalami gangguan pada sistem imun, perlu diketahui golongan antimikroba mana yang dapat meningkatkan dan yang dapat menurunkan kemampuan fagosit dari neutrofil, sehingga efek terapi yang diharapkan menjadi lebih baik.

Dalam tulisan berikut akan diuraikan berbagai aspek dari interaksi antara antimikroba dengan neutrofil dan monosit/makrofag.

Mekanisme dari Neutrofil dan Monosit/Makrofag Memfagosit serta Menghancurkan Kuman-Kuman/Benda Asing

Neutrofil disebut juga leukosit *Polymorphonuclear* (PMN) merupakan 50-60% dari komponen leukosit yang berada dalam darah tepi.² Neutrofil merupakan salah satu komponen dari sistem imun tubuh non spesifik yang terdepan dalam mencegah infeksi oleh berbagai mikroba seperti: bakteri, jamur, protozoa, virus dan sel-sel yang terinfeksi oleh virus.¹³ Sedangkan monosit/makrofag merupakan sistem fagosit yang lain dalam tubuh.²

Monosit merupakan bentuk permulaan dari makrofag yang beredar dalam sirkulasi yang jumlahnya kira-kira 10% dari seluruh leukosit. Setelah sampai pada jaringan, monosit akan berdiferensiasi menjadi makrofag yang dapat dibagi menjadi dua yaitu makrofag dan *inflammatory macrophage*. Makrofag berada dalam berbagai jaringan tubuh dengan nama yang berbeda-beda yaitu: *histiocyte* (pada jaringan), *Kupffer's cell* (pada hati), *Alveolar macrophage* (pada paru), *Langerhans cell* (pada kulit) dan makrofag bebas pada limpa, peritoneum, pleura dan kelenjar limfe.² *Inflammatory macrophage* yang sangat mirip dengan monosit berada pada berbagai eksudat.¹³

Aktivitas fagositosis oleh neutrofil dan monosit/makrofag diawali dengan proses *chemotaxis*, dilanjutkan dengan pengenalan benda asing oleh membran reseptor. Kuman/benda asing yang telah sesuai dengan reseptor akan menempel pada membran dan selanjutnya difagosit ke dalam *phagosome*. Setelah kuman berada dalam *phagosome*, akan diikuti oleh degranulasi intraselular yang melepaskan antibiotika alami seperti defensin dan enzim ke dalam *phagosome*. Selain proses tersebut terjadi pula produksi *reactive oxygen species* (ROS) oleh enzim NADPH oxidase serta *reactive nitrogen species* (RNS) oleh *nitric oxide synthase*.² ROS dan RNS disebut juga *oxidative burst* yang dibentuk melalui proses oksidasi dengan oksigen yang banyak dan terjadi pada membran granula spesifik.¹

ROS yang terbentuk adalah O₂, H₂O₂, *hypochlorous acid*, *chloramines*, *singlet oxygen* dan *hydroxyl radical*. *Hypochlorous acid* (HOCl) merupakan oksidator yang sangat kuat yang dibentuk dari H₂O₂ oleh enzim *myeloperoxidase* (MPO) yang terdapat pada granula *azurophilic* neutrofil. ROS dan RNS merupakan oksidan potensial yang dapat membunuh dan menghancurkan bakteri atau benda asing dalam *phagosome/phagolysosom*.²

Jadi proses penghancuran bakteri atau benda asing dalam *phagosome* dari neutrofil maupun monosit/makrofag melalui dua mekanisme, yaitu mekanisme yang memerlukan oksigen dan mekanisme tanpa oksigen. Mekanisme dengan oksigen adalah melalui pembentukan oksidan/anion *superoxide*,¹⁴ yaitu ROS dan RNS. Mekanisme tanpa oksigen adalah pembunuh/penghancur bakteri/benda asing yang dilakukan oleh protein atau peptida yang bersifat sebagai antibiotik alami yang terdapat di dalam granula neutrofil/makrofag. Protein atau peptida antibiotik alami terdiri dari: *bacterial permeability-increasing protein* yang dapat melenyapkan bakteri Gram negatif, *cationic antimicrobial protein 37*, dan *defensin*. *Defensin* merupakan bahan yang bersifat sitotoksik karena dapat merusak membran sel target yang dapat disimpan dalam granula *azurophilic* dari neutrofil. *Defensin* dapat membunuh bakteri Gram positif, bakteri Gram negatif, virus dan jamur.²

Monosit/makrofag tidak memiliki *defensin* dan enzim MPO sehingga kemampuan membunuh kuman dari monosit/makrofag lebih rendah dari neutrofil.^{2,13}

Efek Antimikroba terhadap Sistem Fagosit

Antimikroba yang diberikan pada pasien dapat mempengaruhi sistem fagosit melalui 2 cara, yaitu secara langsung dan secara tidak langsung.²

Pengaruh langsung dari antimikroba antara lain melalui penekanan sistem *myelopoiesis*, pengambilan bakteri, mempengaruhi *chemotaxis*, menurunkan pembentukan oksidan atau mengikat oksidan, dan mempercepat apoptosis neutrofil.

Penekanan sistem *myelopoiesis* akan menyebabkan terjadinya penurunan jumlah neutrofil (*neutropenia*). Penekanan sistem *myelopoiesis* dapat disebabkan oleh efek toksik dari antimikroba, dapat juga disebabkan oleh reaksi imunologis.

Pengaruh antimikroba terhadap pengambilan bakteri/benda asing karena antimikroba dapat memodifikasi reseptor pada membran neutrofil.⁴ Akibat dari perubahan ini maka bisa terjadi peningkatan kemampuan pengambilan kuman oleh neutrofil dan makrofag atau dapat juga menurunkan kemampuan pengambilan tersebut.

Antimikroba dapat menangkap oksidan seperti ROS dan RNS, atau menghambat pembentukan oksidan/ROS dan RNS oleh neutrofil. Beberapa antimikroba dapat menghambat pembentukan *hypochlorous acid* (HOCl) karena antimikroba tersebut menghambat enzim MPO atau menangkap HOCl.

Akibatnya kemampuan menghancurkan kuman akan menurun.

Antimikroba tertentu dapat menimbulkan perubahan pada beberapa faktor humoral akibat interaksinya dengan serum protein, seperti misalnya aktivasi complement sehingga berpengaruh terhadap *chemotaxis*, opsonisasi yang pada akhirnya berpengaruh terhadap sistem fagosit.^{2,15,16}

Antimikroba tertentu dapat mempercepat terbentuknya apoptosis, yaitu suatu peristiwa memadatnya granula dan inti dari neutrofil sehingga neutrofil akan cepat difagosit oleh makrofag.¹⁷

Pengaruh secara tidak langsung dari antimikroba terhadap sistem fagosit dapat melalui berbagai cara, yaitu antara lain: antimikroba dapat menurunkan jumlah kuman dalam waktu yang cepat atau mempengaruhi virulensi kuman melalui perubahan struktur bakteri atau mengubah sifat antigenik dari bakteri. Pemberian antimikroba baik di bawah kadar hambat minimal maupun di atas kadar hambat minimal dapat mempengaruhi produksi berbagai faktor virulensi pada kuman yang dapat menurunkan respons fagosit. Selain itu antimikroba dapat menimbulkan perubahan pada sistem dalam serum yang akan berpengaruh terhadap aktivitas opsonisasi dan *chemotaxis*.

Akibat pemberian antimikroba juga akan menyebabkan terbunuhnya flora normal terutama pada saluran cerna.² Flora normal dapat melepaskan beberapa peptida dengan berat molekul rendah yang berfungsi untuk menjaga fungsi imunitas tetap optimal sehingga fungsi fagosit tidak terganggu.

Antimikroba juga dapat menyebabkan perubahan pada fungsi efektor sehingga dapat menimbulkan imunitas abnormal dan dapat menyebabkan penyakit inflamasi atau penyakit autoimun.

Antimikroba juga dapat memperpendek masa infeksi sehingga tidak memungkinkan terbentuknya sel memori imunologik.²

Pengaruh Sistem Fagosit terhadap Antimikroba

Sistem fagosit dalam tubuh dapat mempengaruhi keefektifan antimikroba yang diberikan pada pasien. Akibat pengaruh tersebut kemungkinan terjadi peningkatan efek atau penurunan efek antimikroba.

Oksidan dan enzim-enzim yang dihasilkan oleh sistem fagosit akan mempengaruhi struktur kimia dari antimikroba yang akan menyebabkan perubahan keefektifan dari antimikroba.² Sebagai akibat dari pengaruh tersebut maka, aktivitas beberapa antimikroba akan meningkat terhadap

bakteri. Selain itu perubahan dari struktur kimia tersebut dapat menyebabkan terbentuknya metabolit yang toksik atau bersifat sebagai antigen yang pada akhirnya menimbulkan reaksi alergi.

Sistem fagosit dapat juga mempercepat terkonsentrasinya antimikroba di daerah radang, karena beberapa antimikroba dapat terkonsentrasi dalam neutrofil yang akan dibawa ke daerah radang yang pada akhirnya akan dilepas, sehingga konsentrasi antimikroba menjadi tinggi di daerah radang/infeksi.¹⁸

Pengaruh tidak langsung dari sistem fagosit terhadap antimikroba adalah melalui kemampuan sistem fagosit untuk mempengaruhi metabolisme dari bakteri sehingga bakteri tersebut menjadi lebih rentan terhadap antimikroba.

Beberapa Antimikroba yang Menguntungkan Sistem Fagosit

Meskipun penelitian yang dilakukan adalah *in vitro* atau dengan binatang percobaan, namun beberapa antimikroba telah terbukti secara klinis dapat meningkatkan fungsi fagosit atau terjadi sinergis antara antimikroba dengan sistem fagosit melalui berbagai mekanisme.

Beberapa antimikroba golongan *quinolone* dianjurkan pemakaiannya pada pasien yang mengalami *immunodepressive* karena *quinolone* bersifat

imunostimulator, terutama *fluoroquinolone*.² *Fluoroquinolone* seperti *Ciprofloxacin* dan *levofloxacin* dapat meningkatkan kemampuan monosit dalam membunuh *P. aeruginosa* karena obat tersebut dapat mencapai konsentrasi yang tinggi di dalam monosit.¹⁹ Beberapa penelitian menyatakan terjadi peningkatan produksi ROS akibat pemberian *fluoroquinolone* tertentu.² *Norfloxacin*, *enoxacin*, *ofloxacin* dan *Ciprofloxacin* dapat meningkatkan produksi anion superoksida pada neutrofil dengan konsentrasi 10 mg/ml pada urin.²⁰

Beberapa *fluoroquinolone* seperti *Ciprofloxacin*, *levofloxacin* dan *moxifloxacin* dapat terkonsentrasi dalam neutrofil dibawa ke daerah infeksi lebih cepat sehingga kadar obat di daerah tersebut menjadi lebih tinggi. Jadi neutrofil mempercepat transpor *quinolone* tersebut ke daerah infeksi.¹⁸ Kemampuan *Ciprofloxacin* untuk meningkatkan kemampuan fagositosis dari neutrofil lebih kuat dari *meropenem*.²¹ *Ciprofloxacin* dapat meningkatkan kemampuan fagosit dari neutrofil terhadap bakteri yang menyebabkan periodontitis dengan sangat bermakna.²²⁻²⁴ Meskipun *Ciprofloxacin* memperlihatkan efek toksik terhadap DNA sel mamalia, namun *Ciprofloxacin* dapat mempercepat masa pemulihan neutrofil dan dapat meningkatkan fungsi hematopoiesis.

Sistem fagosit dalam tubuh dapat mempengaruhi keefektifan antimikroba yang diberikan pada pasien. Akibat pengaruh tersebut kemungkinan terjadi peningkatan efek atau penurunan efek antimikroba.

Walaupun kebanyakan *quinolone* memiliki efek imunostimulator, ternyata beberapa *quinolone* seperti *sparfloxacin*, *lomefloxacin*, *grepafloxacin* menimbulkan efek depresi terhadap neutrofil.²

Antimikroba golongan β -laktam yang merupakan sebagian besar dari antimikroba yang ada, kebanyakan dapat meningkatkan sistem fagosit. Beberapa dari golongan β -laktam yang telah diteliti, misalnya *penicillin* (derivat penams), *feropenem* (derivat penems), *meropenem*, *imipenem* (derivat carbapenems), dan *cephalosporins* (derivat cepheps).² Meskipun beberapa β -laktam dapat menurunkan produksi oksidan melalui hambatan terhadap MPO, namun tidak memperlihatkan efek yang berarti terhadap fungsi fagosit dari neutrofil.

Ternyata antimikroba golongan β -laktam dapat menimbulkan perubahan pada membran sel sehingga memudahkan sistem fagosit untuk memfagosit mikroba yang diberikan β -laktam.⁴ Selain itu beberapa β -laktam misalnya *meropenem* dapat meningkatkan opsonisasi dari complement sehingga memudahkan sistem fagosit.

Amoxicillin-clavulanic acid dapat meningkatkan kemampuan mikrobisidal neutrofil dan meningkatkan produksi interleukin.² Meskipun demikian namun beberapa β -laktam diperkirakan dapat menimbulkan efek neutropenia.²³

Clindamycin dapat meningkatkan kemampuan neutrofil untuk memfagosit dan menghancurkan kuman terutama penyebab periodontitis. *Clindamycin* dapat terkonsentrasi dalam neutrofil sehingga dapat membunuh kuman yang berada dalam neutrofil.⁷ *Clindamycin* juga dapat meningkatkan kemampuan *chemotaxis* dari neutrofil.²⁵

Beberapa Antimikroba yang Merugikan Sistem Fagosit

Antimikroba yang merugikan sistem fagosit baik secara langsung maupun secara tidak langsung ternyata cukup banyak dan dari berbagai golongan antimikroba, yaitu: *rifampicin*, *cyclines*, *chloramphenicol*, *trimethoprim* dan *sulfamethoxazole*, *gyrase β inhibitor*.

Rifampin yang merupakan derivat *rifampicin* yang paling penting dapat menghambat pembentukan oksidan dan dapat menekan fungsi imunitas yang lain.²

Golongan *cyclins* dikenal sebagai obat yang dapat menurunkan efek fagosit sejak tahun 1950 pada dosis terapi. Hambatan tersebut diperkirakan terjadi melalui pembentukan dari *chelate cyclin* dengan ion Ca^{++} yang diperlukan dalam pergerakan sistem fagosit. *Cyclins* juga dapat menghambat

pembentukan HOCl yang merupakan oksidan sangat kuat yang dapat menghancurkan kuman. Ternyata efek inhibisi dari cyclin terhadap sistem fagosit tergantung dari kelarutannya dalam lemak. Semakin mudah larut akan semakin mudah masuk ke dalam sel fagosit sehingga hambatannya semakin nyata. Inhibisi paling kuat ditimbulkan oleh *doxycycline* dan paling lemah oleh *oxytetracycline*.²

Efek inhibisi dari *chloramphenicol* ternyata masih kontroversial. Walaupun *in vitro* ada yang menghambat sistem fagosit namun tidak menimbulkan dampak klinis yang bermakna.² Efek *chloramphenicol* yang lebih menonjol terhadap sistem fagosit diperkirakan melalui hambatan terhadap myelopoiesis sehingga terjadi neutropenia.²³

Trimethoprim dan *sulfamethoxazole* ternyata dapat menghambat fungsi fagosit dari neutrofil. Efek *sulfamethoxazole* dan trimethoprim diperkirakan melalui hambatan terhadap pembentukan oksidan.²

Antimikrobagolongangyrase β inhibitor, seperti misalnya novobiocin ternyata dapat menurunkan fungsi neutrofil karena dapat menurunkan produksi sitokin proinflamasi.²

Beberapa Antimikroba yang Efeknya terhadap Sistem Fagosit Meragukan

Pengaruh antimikroba golongan *aminoglycoside* terhadap sistem fagosit

masih meragukan atau kontroversial. Pada kadar di bawah kadar hambat minimal atau pada konsentrasi terapi, aminoglycoside dapat menghambat metabolisme oksidatif dan dapat menghambat *chemotaxis*, namun secara klinis masih kontroversial.²

Streptomycin, salah satu golongan *aminoglycoside*, ternyata dapat meningkatkan kemampuan bakterisidal dari *macrophage*, karena streptomycin dapat meningkatkan pembentukan oksidan. Sedangkan *neomycin* dapat menghambat atau meningkatkan pembentukan leukotrien tergantung konsentrasi dari obat.²

Fusidic acid suatu antimikroba *antistaphylococcus* secara *in vitro* dapat menurunkan fungsi sistem fagosit, namun penelitian lain ternyata menemukan *fusidic acid* dapat membunuh bakteri intraselular atau dalam neutrofil karena *fusidic acid* dapat menembus membran neutrofil dengan mudah. Kemampuan *fusidic acid* dalam mempengaruhi produksi antioksidan oleh neutrofil belum jelas.²⁶

Golongan *lincosamide* (misalnya lincomycin) ada yang dapat menurunkan dan ada yang dapat meningkatkan fungsi sistem fagosit.²

Antimikroba golongan macrolide memperlihatkan efek imunomodulator yang berbeda-beda. Beberapa *macrolide*

Antimikroba golongan β -laktam yang merupakan sebagian besar dari antimikroba yang ada, kebanyakan dapat meningkatkan sistem fagosit.

memperlihatkan inhibitor terhadap produksi oksidan. *Clarithromycin* dapat menghambat fungsi neutrofil baik *chemotaxis* maupun produksi oksidan.⁹ *Erythromycin* dan *azithromycin* merupakan *macrolide* yang dapat mengganggu dari sel *oxidative burst fagosit*. Pada penelitian *in vitro macrolide* dapat menurunkan sitokin *proinflammatory* dan meningkatkan sitokin *antiinflammatory*.² Penelitian lain menemukan *azithromycin* dengan kadar di bawah kadar hambat minimal maupun di atas kadar hambat minimal, dapat meningkatkan fagositosis neutrofil terhadap *Staphylococcus* yang telah teropsonisasi.²⁷ *Roxithromycin* dan *erythromycin* juga memperlihatkan efek yang dapat meningkatkan fagositosis neutrofil terhadap kuman yang telah teropsonisasi pada penelitian *in vitro*.²⁷

Kesimpulan

Meskipun antimikroba dapat membunuh atau menghambat pertumbuhan bakteri dalam tubuh, namun antimikroba juga berpengaruh terhadap sistem fagosit baik secara langsung maupun secara tidak langsung. Pengaruh tersebut ada yang menguntungkan dan ada juga yang merugikan terutama untuk penderita yang telah mengalami gangguan fungsi imunitas. Kebanyakan antimikroba golongan *quinolone* dan *b-laktam* ternyata dapat meningkatkan fungsi fagosit. Antimikroba golongan *cyclins*, *chloramphenicol*, *trimethoprim*, *sulfamethoxazole*, *gyrase β inhibitor* dan *rifampicin* dapat menurunkan fungsi fagosit. Antimikroba *aminoglycoside*, *fusidic acid* dan *lincosamide* efeknya terhadap sistem fagosit masih meragukan atau kontroversial. Sedangkan *macrolide* efeknya berbeda-beda tergantung jenis *macrolide*.^{DM}

Daftar Pustaka

- Sato K, Noriyuki S, Shimizu H, et al. **Feropenem enhances superoxide anion production by human neutrofilis *in vitro***. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1999; 44:337-41
- Labro MT. **Interference of antibacterial agents with phagocyte functions; immunomodulation or "immuno-fairy tales"?**. Clinical Microbiology Review 2000; 13(4):615-50
- Tullio V, Cuffini AM, Cavallo R, et al. **Effect of ceftriaxone on the phagocytosis and intracellular killing of *Staphylococcus aureus* by human macrophages**. J Chemother 1994; 6(3):177-83
- Insua H, Perez P, Martinez P, et al. **Meropenem-induced alteration of the susceptibility of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* to the bactericidal activity of human polymorphonuclear leukocytes**. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1997; 39:223-8
- Tullio V, Cuffini AM, Bonino A, et al. **Influence of a new fluoroquinolone, AF3013 (the active metabolite of prulifloxacin), on makrophage function against *Klebsiella pneumoniae*: an *in vitro* comparison with pefloxacin**. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2000; 46:241-7
- Gemmell GG. **Antibiotic and neutrophil function-potential immunomodulating activities**. J Antimicrob Chemother 1993; 31 (Suppl B):23-33
- Eick S, Pfister W, Fiedler D, et al. **Clindamycin promotes phagocytosis and intracellular killing of periodontopathogenic bacterial by crevecular granulocytes: an *in vitro* study**. J Antimicrob Chemother 2000; 46(4):583-8
- Grassi GG, Fietta A. **Antibiotic and their interaction with the host defense system *in vivo***. J Chemother 1991; 3 Suppl 1:112-5
- Kadir T, Izzetin FV, Cevikbas A, et al. ***in vitro* effect of clarithromycin on human polymorphonuclear leukocyte functions**. Chemotherapy 2000; 46(3):198-203
- Miler I, Borte M, Hejzlar M, et al. **The effect of antibiotics on the function of the phagocytic system**. Pediatr Grenzgeb 1990; 29(5):377-85
- Pallister CJ, Lewis RJ. **Effect of antimicrobial drugs on human neutrophil-microbe interaction**. Br J Biomed Sci 2000; 57(1):19-27
- El-hawary A, Hemida K, Sbbour M. ***in vitro* effect of some antibiotics on phagocytic index of human neutrophils**. Chemotherapia 1984; 3(6):354-7
- Stvrtinova V, Jakubovsky J, Hulin I. **Inflammation and fever. Pathophysiology principles of diseases (Textbook for Medical Students)**. Bratislava Sloval Republic:Academic Electronic Press; 1995
- Nielsen SL, Obel N, Storgaard M, et al. **The effect of quinolones on the intracellular killing of *Staphylococcus aureus* in neutrophil granulocytes**. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1997; 39:617-22
- Krause R, Patruta S, Daxbock F, et al. **The effect of fosfomycin on neutrophil function**. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2001; 47:141-6
- Morikawa K, Watabe H, Araake M, et al. **Modulatory effect of antibiotics on cytokines production by human monocytes *in vitro***. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1996; 40(6):1366-70
- Chin AC, Lee WD, Murrin KA, et al. **Tilmicosin induces apoptosis in bovine peripheral neutrophils in the presence or in the absence of *Pasteurella haemolytica* and promotes neutrophil phagocytosis by macrophage**. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000; 9(44):2465-70
- Mandell GL, Coleman E. **Uptake, transport, and delivery of antimicrobial agents by human polymorphonuclear neutrophils**. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2001; 45(6):1794-8
- Smith RP, Baltch AL, Franke MA, et al. **Levofloxacin penetrates human monocytes and enhances intracellular killing of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa***. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2000; 45:483-8
- Mitani H, Kiyota H. **Influence of new quinolones on superoxide anion generation of polymorphonuclear leukocytes**. Kansenshogaku Zasshi 1992; 66(1):59-65
- Perez P, Herrera I, Martin M, et al. **Effect of Ciprofloxacin on the phagocytosis of *Escherichia coli* by human polymorphonuclear leukocytes**. Enferm Infec Microbiol Clin 1993; 11(8):411-4
- Cacchillo DA, Walters JD. **Effect of Ciprofloxacin on killing of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* by polymorphonuclear leukocytes**. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46(6):1980-4
- Lianou PE, Votta EG, Papavassiliou JT, et al. ***In vivo* potentiation of polymorphonuclear leukocyte function by Ciprofloxacin**. J Chemother 1993; 5(4):223-4
- Labro MT. **Experimental evaluation of antibiotics as immunomodulators**. J Chemother 1994; 6 Suppl 3:11-5
- Skoutelis AT, Lianou PE, Bassaris HP. ***in vitro* potentiation of polymorphonuclear leukocyte chemotaxis by Clindamycin**. Infection 1993; 21(5):321-3
- Nielsen SL, Black FT. **The effect of dicloxacillin and fusidic acid on the extracellular and intracellular killing of *Staphylococcus aureus***. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1998; 42:221-6
- Herrera-Insua I, Perez P, Ramos C, et al. **Synergistic effect of azithromycin on the phagocytic killing of *Staphylococcus aureus* by human polymorphonuclear leukocytes**. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997; 16(1):13-6
- Pascual A, Lopez-lopez G, Arogan J, et al. **Effect of azithromycin, roxithromycin and erythromycin on human polymorphonuclear leukocyte function against *Staphylococcus aureus***. Chemotherapy 1990; 36(6):422-7

Manajemen Pankreatitis Akut

JB Suharjo B Cahyono

Bagian Penyakit Dalam
RS RK Charitas Palembang

Abstrak. Abstrak. Pankreatitis akut terjadi akibat proses autodigesti jaringan pankreas oleh enzim yang dihasilkan pankreas sendiri. Patogenesis pankreatitis akut sangat kompleks dan multifaktorial. Terjadinya pankreatitis akut diawali karena adanya jejas di sel asini pankreas yang dapat disebabkan oleh karena; obstruksi duktus pankreatikus, stimulasi hormon cholecystokinin (CCK) sehingga akan mengaktifasi enzim pankreas, atau oleh karena iskemia sesaat sehingga dapat meningkatkan degradasi enzim pankreas. Sekitar 80% perjalanan klinis pankreatitis akut bersifat ringan dengan mortalitas 1%, dan sebanyak 10-20% berkembang menjadi pankreatitis akut berat dengan risiko mortalitas 20-50%. Komplikasi pankreatitis akut berat dapat bersifat lokal (abses, nekrotik, pseudocyst) atau bersifat sistemik (gagal organ multipel). Manajemen pankreatitis akut tergantung pada derajat penyakitnya. Pankreatitis akut ringan tidak perlu tindakan operatif, cukup terapi konservatif dan tidak perlu antibiotika. Sementara itu manajemen pankreatitis akut berat bersifat interdisipliner yang melibatkan intensivis, radiolog, endoskopis dan dokter bedah, dan memerlukan perawatan khusus, bila perlu di ICU, mengingat risiko terjadinya gagal organ multipel pada minggu pertama perjalanan penyakit. Terapi suportif, nutrisi enteral dan pemberian antibiotika profilaktik pada pankreatitis nekrosis akut dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas. Pada saat ini terapi pankreatitis akut berat telah bergeser dari tindakan pembedahan awal ke perawatan intensif agresif. Seiring dengan kemajuan di bidang radiologi dan endoskopi, intervensi tindakan bedah dapat diminimalisasi. Tindakan bedah diindikasikan apabila ada pankreatitis nekrosis akut terinfeksi.

Kata kunci: Pankreatitis akut

Patogenesis dan Komplikasi Pankreatitis Akut

Fungsi utama organ pankreas adalah sebagai organ penghasil enzim pencernaan, antara lain: untuk mengubah karbohidrat menjadi glukosa (amilase), protein menjadi asam amino (tripsin) dan lemak menjadi asam lemak (lipase). Pankreas memiliki mekanisme sedemikian rupa sehingga enzim yang diproduksi tidak menyebabkan autodigesti, salah satunya melalui penyimpanan enzim dalam bentuk inaktif (proenzim). Pada keadaan tertentu di mana mekanisme proteksi terganggu yang menyebabkan teraktivasinya enzim pankreas dapat memicu terjadinya autodigesti, sehingga menyebabkan terjadinya pankreatitis akut.¹

Patogenesis pankreatitis akut sangat kompleks dan

multifaktorial. Apapun penyebabnya (tabel 1) terjadinya pankreatitis akut diawali karena adanya jejas di sel asini pankreas. Gangguan sel asini pankreas dapat terjadi karena beberapa sebab:

1. Obstruksi duktus pankreatikus. Penyebab tersering obstruksi adalah batu empedu kecil (*microlithiasis*) yang terjebak dalam duktus. Sebab lain adalah karena plug protein (*stone protein*) dan spasme sfingter Oddi pada kasus pankreatitis akibat konsumsi alkohol,
2. Stimulasi hormon *cholecystokinin* (CCK) sehingga akan mengaktifasi enzim pankreas. Hormon CCK terstimulasi akibat diet tinggi protein dan lemak (*hipertrigliseridemia*) dapat juga karena alkohol,

3. Iskemia sesaat dapat meningkatkan degradasi enzim pankreas. Keadaan ini dapat terjadi pada prosedur operasi atau karena aterosklerosis pada arteri di pankreas.^{2,3}

Gangguan di sel asini pankreas akan diikuti dengan pelepasan enzim pankreas, yang selanjutnya akan merangsang sel-sel peradangan (makrofag, neutrofil, sel-sel endotel, dsb) untuk mengeluarkan mediator inflamasi (bradikinin, *platelet activating factor* [PAF]) dan sitokin *proinflammatory* (TNF- α , IL-1 beta, IL-6, IL-8 dan *intercellular adhesive molecules* (ICAM 1) dan *vascular adhesive molecules* (VCAM) sehingga menyebabkan permeabilitas vaskular meningkat, teraktivasi sistem komplemen dan ketidakseimbangan sistem trombo-fibrinolitik. Kondisi tersebut akhirnya memicu terjadinya gangguan mikrosirkulasi, stasis mikrosirkulasi, iskemia dan nekrosis sel-sel pankreas. Kejadian di atas tidak saja terjadi lokal di pankreas tetapi dapat pula terjadi di jaringan/organ vital lainnya sehingga dapat menyebabkan komplikasi lokal maupun sistemik (lihat tabel 2).²

Secara ringkas progresi pankreatitis akut dapat dibagi menjadi 3 fase berurutan, yaitu: inflamasi lokal pankreas, peradangan sistemik (*systemic inflammatory response syndrome* [SIRS]), dan terakhir adalah disfungsi multi organ (*multiorgan dysfunctions* [MODS]).

Berat ringannya pankreatitis akut tergantung dari respons inflamasi sistemik yang diperantarai oleh keseimbangan sitokin *proinflammatory* dan *antiinflammatory*, dan ada tidaknya infeksi baik lokal maupun sistemik. Pada keadaan dimana sitokin *proinflammatory* lebih dominan daripada sitokin *antiinflammatory* (IL-10, IL-1 *receptor antagonist* (IL-1ra) dan soluble TNF *receptor* (sTNFR) keadaan yang terjadi adalah pankreatitis akut berat.⁴

Sekitar 80% perjalanan klinis pankreatitis akut bersifat ringan, mortalitas sekitar 1% selebihnya akan membaik secara spontan dalam 3-5 hari sehingga tidak perlu perawatan intensif maupun penanganan secara bedah. Sebaliknya 10-20% berkembang menjadi pankreatitis akut berat dengan risiko mortalitas 20-50%. Pasien meninggal akibat pankreatitis akut berat dapat terjadi pada fase awal (minggu 1-2 setelah *onset* gejala) atau fase lambat (2-3 minggu setelah *onset* gejala). Pada umumnya perjalanan klinis pankreatitis akut berat dapat dibagi menjadi dua, yaitu fase awal dan fase lanjut. Pada fase awal penyebab kematian karena respons inflamasi (SIRS) yang memicu terjadinya MODS.^{4,5}

Zhu et al,⁶ melaporkan frekuensi terjadinya gagal organ pada pasien dengan pankreatitis akut berat: gagal organ multipel (27%), gagal respirasi (46%), gagal ginjal (16,2%), gagal jantung (17,6%), gagal hati (18,9%) dan perdarahan saluran cerna (10,8%), dengan angka mortalitas akibat gagal organ multipel sebesar 45%. Kematian pada fase lambat umumnya terjadi akibat sepsis yang terjadi karena pankreatitis nekrotika akut (*acute necrotizing pancreatitis*) yang mengalami infeksi. Secara ringkas disimpulkan bahwa komplikasi

tersering dengan risiko mortalitas yang tinggi adalah MODS dan pankreatitis nekrotika akut yang mengalami infeksi.

Tabel 1. Penyebab pankreatitis akut¹

Penyebab	%
1. Penyakit sistem bilier (batu)	38
2. Alkohol	35
3. Post ERCP (<i>endoscopic retrograde cholangiopancreatography</i>)	4
4. Trauma	1,5
5. Obat-obatan	1,4
6. Infeksi	< 1
7. Hereditier	< 1
8. Hiperkalsemia	< 1
9. Abnormalitas pankreas	< 1
10. Hipertrigliseridemia	< 1
11. Tumor	< 1
12. Toksin	< 1
13. Postoperatif	< 1
14. Idiopatik	10

Tabel 2. Mekanisme terjadinya komplikasi pankreatitis akut berat²

Komplikasi	Mekanisme
Komplikasi lokal	
a. Timbunan cairan intra dan retroperitoneal	Bradikinin, TNF- α , PAF (meningkatkan permeabilitas vaskular dan eksudasi cairan)
b. <i>Pseudocyst</i>	Timbunan cairan yang tidak terabsorpsi dalam waktu yang lama
c. Fistula	Kebocoran duktus pankreatikus
Komplikasi sistemik	
a. Hipotensi / syok	Permeabilitas vaskular meningkat dan ekstrasvasi cairan hipovolemia
b. Ileus, dehidrasi dan hipofosfatemia	Peritonitis, menurunnya fungsi peristaltik, sekuestrasi cairan dalam lumen usus
c. Hipokalsemia	Pembentukan plak kalsium dan lemak dalam peritoneum
d. Perdarahan lambung	Perdarahan mukosa lambung akut
e. Ikterik	Edema kaput pankreas / adanya <i>choledocholithiasis</i>
f. ARDS	Rusaknya struktur fosfolipid akibat PLA2, peningkatan permeabilitas vaskular akibat TNF alfa dan PAF, kerusakan sel epitel paru tipe 1 dan 2 akibat <i>neutrophils release elastase</i> dan radikal bebas
g. DIC	Syok, stasis mikrosirkulasi, keadaan hiperkoagulasi, ketidakseimbangan sistem trombo-fibrinolitik, penurunan kadar antitrombin III
h. Nekrosis terinfeksi	Penurunan imunitas selular, sepsis
i. Abses pankreas	Sama dengan keadaan di atas, perubahan hemodinamik akibat sitokin peradangan dan mediator inflamasi
j. Ensefalopati	PLA2 merusak struktur fosfolipin membran sel otak dan terjadi demielinisasi

ARDS (*adult respiratory distress syndrome*), PLA2 (*phospholipase A2*), DIC (*disseminated intravascular coagulation*), PAF (*platelet activating factor*)

Penilaian Derajat Pankreatitis Akut

Pankreatitis akut ditegakkan berdasarkan keluhan klinis, yaitu nyeri epigastrik berat, didukung dengan peningkatan kadar amilase dan lipase. Pemeriksaan kadar lipase memiliki spesifisitas dan sensitivitas lebih tinggi dibandingkan dengan pemeriksaan kadar amilase.⁷ Menurut the Atlanta, Ga, *International Symposium on Acute Pancreatitis*, pankreatitis akut diklasifikasikan menjadi pankreatitis akut ringan dan pankreatitis akut berat. Penilaian derajat pankreatitis akut sangat penting karena menentukan prognosis dan tindakan yang dilakukan kemudian. Ada beberapa parameter yang

sering digunakan untuk menilai derajat pankreatitis, yaitu: kriteria Ranson (sensitivitas 73%, spesifisitas 77%), APACHE II (*acute physiology and chronic health evaluation*, dengan sensitivitas 77% dan spesifisitas 84%), *Balthazar's computed tomography (CT) severity index* (sensitivitas 87%, spesifisitas 88%), *C-reaktive protein/CRP* (sensitivitas 75%, spesifisitas 71%).¹

Pankreatitis akut berat dapat didefinisikan sebagai pankreatitis akut yang disertai dengan gagal organ dan atau dengan komplikasi lokal (pembentukan abses, nekrosis dan *pseudocyst*). Menurut klasifikasi Atlanta, pankreatitis akut dikategorikan sebagai pankreatitis akut berat apabila memenuhi beberapa kriteria dari 4 kriteria:

1. Gagal organ, apabila dijumpai satu atau lebih, adanya: syok (tekanan sistolik <90 mmHg), insufisiensi pulmonal (PaO₂ <60 mmHg), gagal ginjal (kreatinin >2 mg/dl), perdarahan gastrointestinal (>500 ml/24 jam);
2. Komplikasi lokal, seperti: *pseudocyst*, abses atau pankreatitis nekrotika;
3. Kriteria Ranson, paling tidak dijumpai 3 dari 11 kriteria (tabel 3);
4. APACHE II, paling tidak nilai skor >8 (tabel 3).⁹

Beberapa pemeriksaan penunjang yang sering digunakan untuk menilai prognosis/derajat pankreatitis akut berat adalah *CT scan*, *C-reaktive protein* dan *trypsinogen activation peptide (TAP)*. Pankreatitis nekrotika akut merupakan salah satu bentuk dari pankreatitis akut berat. Secara patologi tipe nekrotika tersebut diidentifikasi secara bedah atau berdasarkan otopsi.⁸ Demi kepentingan klinis pankreatitis nekrotika akut ditegakkan berdasarkan pemeriksaan radiologis melalui *contrast-enhancement abdominal computed tomography (CECT)*. Pemeriksaan CECT merupakan *gold standard* untuk mendiagnosis pankreatitis nekrotika akut non-invasif dengan akurasi 90%. Di samping berguna dalam diagnostik, CECT dapat digunakan sebagai alat untuk staging dan menilai prognosis pankreatitis nekrotika akut. Secara CECT luasnya nekrosis dapat dikategorikan: tidak ada nekrosis, nekrosis <30% (mortalitas tidak ada), nekrosis 30-50% dan nekrosis >50% (mortalitas 11-25 %).¹⁰ Sebaiknya untuk medeteksi adanya nekrosis CECT dilakukan pada hari 4–10, karena nekrosis jarang terjadi sebelum itu.¹¹

Secara normal tripsinogen dipecah menjadi tripsin di dalam lumen intestinal dengan bantuan enzim enterokinase. Aktivasi secara prematur enzim tersebut di dalam intrapancreas selama episode pankreatitis akut akan menghasilkan TAP. Sehingga TAP dapat mencerminkan tingkat nekrosis pankreas. Peningkatan TAP urin mempunyai korelasi dengan beratnya penyakit. Pada pemeriksaan 48 jam onset pankreatitis akut nilai diagnostik TAP urin (>35 nmol/liter) yaitu; sensitivitas 83% dan spesifisitas 72%.¹² Berdasarkan konsensus Santorini kadar *C-reaktive protein* yang digunakan sebagai indikator untuk menilai beratnya pankreatitis akut adalah >150 mg/dl, yang diperiksa 48 jam setelah onset gejala.¹¹

Tabel 3. Klasifikasi pankreatitis akut berat menurut klasifikasi Atlanta⁹

No	Kriteria	Keterangan
1.	Gagal organ (bila ditemukan beberapa dari kriteria di samping)	a. Syok (tekanan darah sistolik < 90 mmHg) b. Insufisiensi pulmonal (PaO ₂ < 60 mmHg) c. Gagal ginjal (kreatinin serum > 2 mg/dl setelah dilakukan rehidrasi) d. Perdarahan gastrointestinal (> 500 cc/24 jam)
2.	Komplikasi pankreatitis akut lokal	a. <i>Pseudocyst</i> b. Abses atau c. Nekrosis pankreas akut
3.	Kriteria Ranson Berat bila skor > 3	a. Pada saat masuk rumah sakit - Usia > 55 th - Lekosit > 16.000/ul - Kadar gula darah > 200 mg/dl - Kadar LDH serum > 350 mg/dl - Kadar aspartat transaminase > 250 IU/L b. Selama 48 jam pertama - Hematokrit menurun > 10% - Nitrogen urea (BUN) meningkat > 5 mg/dl - Kalsium < 8 mg/dl - PaO ₂ < 60 mmHg - Defisit basa > 4 mEq/L - Sekuestrasi cairan > 6L
4.	Skor APACHE II	Skor > 8

Catatan: dikatakan mengalami pankreatitis akut berat bila memenuhi beberapa kriteria dari 4 kriteria di atas

Manajemen Pankreatitis Akut Berat

Manajemen pankreatitis akut tergantung pada derajat penyakitnya. Pankreatitis akut ringan tidak perlu tindakan operatif, cukup terapi konservatif dan tidak perlu antibiotika. Manajemen pankreatitis akut berat bersifat interdisipliner yang melibatkan *intensivist*, *radiologist*, *endoscopist* dan dokter bedah, dan memerlukan perawatan khusus, bila perlu di ICU mengingat risiko terjadinya gagal organ multipel pada minggu pertama perjalanan penyakit. Manajemen pankreatitis akut berat meliputi: (1) terapi suportif, (2) dukungan nutrisi enteral, (3) antibiotika profilaktif, (4) intervensi nonbedah (ERCP/*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*) atau pembedahan.^{13,14}

Manajemen pankreatitis akut tergantung pada derajat penyakitnya. Pankreatitis akut ringan tidak perlu tindakan operatif, cukup terapi konservatif dan tidak perlu antibiotika. Manajemen pankreatitis akut berat bersifat interdisipliner yang melibatkan *intensivist*, *radiologist*, *endoscopist* dan dokter bedah, dan memerlukan perawatan khusus, bila perlu di ICU mengingat risiko terjadinya gagal organ multipel pada minggu pertama perjalanan penyakit.

Terapi suportif

Terapi suportif meliputi resusitasi cairan, koreksi gangguan elektrolit dan koagulasi, pemberian oksigen, dan ventilasi non-invasif atau invasif. Resusitasi cairan harus segera dimulai secara dini karena sequestrasi cairan sudah dapat terjadi dalam 48 jam pertama. Vasokonstriktor diberikan apabila terjadi gangguan hemodinamik, dan dilakukan monitoring sistem kardiovaskular dan sistem respirasi. Apabila diperlukan analgesia dapat diberikan. Jenis opiat dapat berisiko menimbulkan spasme sfingter Oddi. Dalam praktek obat yang sering digunakan sebagai analgetik adalah: *meperidine*, morfin dan fentanil.¹⁴ Sampai saat ini tidak ada terapi spesifik untuk pankreatitis akut. Beberapa obat seperti; antiprotease (*gabexate*), obat *antisecretory* (*octreotide*),¹⁵ dan antiinflamasi (*lexipan*) tidak terbukti bermanfaat secara klinis.¹³

Antibiotika profilaksis

Sebagaimana sudah disebutkan di atas penyebab kematian pada pankreatitis akut berat fase lambat adalah karena pankreatitis nekrotika akut. Pankreas yang mengalami nekrosis dapat bersifat steril atau terinfeksi. Pankreas yang terinfeksi mempunyai mortalitas lebih tinggi (10–50%) dibandingkan yang steril (10%). Risiko pankreatitis nekrotika akut terinfeksi tergantung dari luasnya area nekrosis. Semakin luas nekrosis semakin besar risiko infeksi. Berdasarkan CECT, apabila nekrosis yang terjadi >50% risiko terinfeksi sekitar 42%. Penyebab infeksi terbanyak adalah: *Echerichia coli* (32%), *Enterococcus* (25%), *Klebsiella* (15%), *Staphylococcus epidermidis* (15%), *Staphylococcus aureus* (14%), *Pseudomonas* (7%) dan *Candida* (11%). Infeksi lebih banyak bersifat monomikrobial (66%) dibandingkan polimikrobial (34%). Invasi bakterial ke jaringan pankreas dapat terjadi melalui beberapa cara: translokasi bakterial dari colon, refluks cairan bilier melalui duodenum, penyebaran secara hematogen atau melalui saluran limfatika.¹⁶⁻¹⁸

Pemberian antibiotika profilaksis pada pankreatitis nekrotika akut masih kontroversial. Salah satu keberatannya adalah meningkatnya resistensi mikroba dan risiko meningkatnya infeksi nosokomial akibat organisme non-enterik. Sainio et al,¹⁹ melaporkan pemberian antibiotika awal pada pasien yang mengalami nekrosis pankreas akut dengan cefuroxime 4,5 g/hari dibandingkan dengan plasebo dapat menurunkan mortalitas dan risiko sepsis (p=0,01). Berdasarkan data penelitian, antibiotika yang paling efektif adalah imipenem yang diberikan dengan dosis 0,5 g/8 jam secara intravena).¹⁶

IAP dan UK Working Party on Acute Pancreatitis^{13,14} menegaskan bahwa pemberian antibiotika profilaktik dapat menurunkan kejadian infeksi tetapi tidak menurunkan mortalitas. Apabila diberikan secara profilaktik disarankan lama pemberian berkisar antara 7-14 hari. Berdasarkan evaluasi *Cochrane systematic review* dilaporkan bahwa

pemberian antibiotika profilaktik intravena selama 10-14 hari dapat menurunkan risiko infeksi dan mortalitas pada pasien dengan pankreatitis nekrotika akut yang dibuktikan dengan pemeriksaan CECT.²⁰

Pemeriksaan aspirasi jarum halus yang dipandu dengan USG/CT scan sebaiknya dilakukan untuk membedakan nekrosis pankreas akut bersifat steril atau terinfeksi dan melakukan kultur dan sensitivitas sebagai pedoman pemberian antibiotika yang tepat. Aspirasi jarum halus relatif aman dan memberikan hasil yang akurat, dengan tingkat sensitivitas dan spesifisitas untuk menegakkan nekrosis pankreas terinfeksi sebesar masing masing 90% dan 96%.⁹

Terapi nutrisi pada pankreatitis akut berat

Metabolisme pada pasien dengan pankreatitis akut berat menyerupai keadaan sepsis, yang ditandai dengan hiperdinamik, hipermetabolik, dan hiperkatabolik sehingga mereka jatuh dalam keadaan malnutrisi. Dalam beberapa tahun lalu pemberian nutrisi yang direkomendasikan adalah nutrisi parenteral melalui vena sentral. Hal ini didasarkan pada pemikiran bahwa pemberian nutrisi per-oral akan merangsang produksi enzim pankreas sehingga justru akan memperberat penyakit. Namun seiring dengan penelitian klinis konsep telah berubah, justru sebaiknya nutrisi diberikan secara enteral.

Berdasarkan penelitian, pemberian nutrisi parenteral dapat mengakibatkan:

1. Atrofi jaringan limfoid usus (*GALT/gut associated lymphoid tissue*) yang merupakan sumber utama imunitas mukosa,
2. Terganggunya fungsi limfosit Sel T dan sel B, menurunnya aktivitas kemotaksis leukosit dan fungsi fagositosis sehingga memudahkan pertumbuhan bakteri (*bacterial overgrowth*),
3. Meningkatnya permeabilitas dinding usus yang dapat mempermudah terjadinya translokasi bakteri, endotoksin, dan antigen masuk ke dalam sirkulasi.²¹

Pemberian nutrisi enteral berdasarkan penelitian lebih menguntungkan karena:

1. Dapat melindungi fungsi barrier usus,
2. Menurunkan produksi mediator *proinflamatori* sehingga risiko translokasi bakterial dan endotoksin menurun.

Nutrisi yang diberikan secara oral, nasogatrik maupun melalui duodenum dapat meningkatkan produksi enzim pankreas. Namun nutrisi enteral melalui *nasojejunal tube* (NJT) tidak merangsang produksi enzim. Hal ini dibuktikan oleh Zhao et al,²² pada pasien dengan pankreatitis akut berat, pemberian nutrisi enteral dikombinasi dengan nutrisi parenteral vs dengan nutrisi parenteral saja disimpulkan: kadar TNF- α , IL-6, kadar CRP lebih rendah pada kelompok nutrisi enteral, dan kadar enzim pankreas tidak terpacu dengan pemberian nutrisi enteral.

Nutrisi enteral diberikan segera setelah dilakukan

resusitasi cairan, dapat diberikan 48 jam pertama bila kondisi sudah stabil, dan tidak ada kontraindikasi seperti: adanya syok, perdarahan gastrointestinal masif, obstruksi intestinal, fistula jejunum atau enteroparalisis berat. Ada tiga alternatif pemberian nutrisi enteral pada pankreatitis akut berat: (1) *nasojejunal tube*, (2) *gastrostomy/jejunosomy tube*, (3) *jejunosomy* secara bedah. Pemberian secara NJT lebih terpilih karena lebih aman, non-invasif dan lebih mudah dikerjakan dengan bantuan endoskopi/fluoroskopi.²¹

Berdasarkan studi meta-analisis, Marik & Zaloga melaporkan, nutrisi enteral (via NJT) dibandingkan nutrisi parenteral memiliki kejadian infeksi lebih rendah (risiko relatif 0,45; 95% *confidence interval* 0,26-0,78, $p=0,004$), menurunkan tindakan bedah (0,48, *confidence interval* 0,22-1,0, $p=0,05$) dan menurunkan masa rawat inap di rumah sakit ($p<0,001$).²³

Pada saat ini terapi pankreatitis akut berat telah bergeser dari tindakan pembedahan awal ke perawatan intensif agresif. Seiring dengan berkembangnya radiologi dan endoskopi intervensi, tindakan bedah dapat diminimalisasi.

Intervensi radiologi dan ERCP

Pada saat ini terapi pankreatitis akut berat telah bergeser dari tindakan pembedahan awal ke perawatan intensif agresif. Seiring dengan berkembangnya radiologi dan endoskopi intervensi, tindakan bedah dapat diminimalisasi. Tindakan ERCP, drainase endoskopis dan perkutaneus baik dengan panduan USG maupun CT scan dapat diindikasikan pada komplikasi pankreatitis berat seperti: timbunan cairan peripankreatik, *pseudocyst* dan abses lambat. *Pseudocyst* yang didefinisikan sebagai adanya timbunan cairan yang menetap lebih dari 4 minggu, terjadi akibat rupturnya duktus pankreatikus dapat didrainase secara endoskopis dengan keberhasilan sekitar 83%.^{1,13,14}

Batu empedu yang bermigrasi dan terjebak di ampula merupakan penyebab tersering pankreatitis akut (*acute biliary pancreatitis*). Batu empedu ditemukan pada tinja sebesar 85-95% pada pasien yang menderita pankreatitis akut.²⁴ ERCP merupakan prosedur endoskopik untuk mengevaluasi sistem bilier dan sistem duktus pankreatikus. Beberapa studi membuktikan bahwa ERCP yang dilakukan pada 24-72 jam

dari onset klinis pada pasien pankreatitis akut berat yang terbukti dengan obstruksi bilier, kolangitis dan peningkatan bilirubin dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas. Pasien yang menjalani ERCP seringkali dikombinasi dengan tindakan sfingterotomi endoskopis tanpa memandang ada/tidaknya batu di duktus biliaris. Pada pasien dengan kolangitis memerlukan tindakan sfingterotomi endoskopis atau drainase duktus dengan stent perlu dilakukan untuk menghilangkan obstruksi bilier.^{13,14}

Pankreatitis akut yang disebabkan oleh batu kantong empedu sering menimbulkan rekurensi, dengan angka kejadian rekurensi yaitu antara 29-63% pasien. Pada kasus pankreatitis akut ringan akibat batu di kantong empedu, *cholecystectomy* dapat dilakukan segera setelah serangan akut mereda. Sebaliknya pada pankreatitis akut berat *cholecystectomy* dilakukan setelah proses inflamasi mereda dan kondisi klinis telah stabil. Angka keberhasilan *cholecystectomy laparoscopy* antara 80-100%.⁵

Tabel 4. Komparasi terapi ERCP dengan konservatif pada pasien dengan pankreatitis bilier akut²⁵

Peneliti	Jumlah pasien	Waktu ERCP (jam)	Outcome
Neoptolemos et al	121	72	Morbiditas pada pasien pankreatitis berat menurun
Fan et al	195	24	Kejadian sepsis bilier menurun
Nowak	280	24	Morbiditas dan mortalitas menurun

Terapi bedah

Tindakan bedah diindikasikan pada pankreatitis akut berat:

1. Pankreatitis nekrotik akut terinfeksi,
2. Pankreatitis nekrotik steril dengan pankreatitis akut fulminan (ditandai dengan menurunnya kondisi pasien akibat gagal organ multipel yang muncul dalam beberapa hari sejak onset gejala),
3. Pankreatitis akut dengan perdarahan usus. Tujuan tindakan bedah adalah untuk membersihkan jaringan nekrotik sebersih mungkin dengan menyisakan jaringan pankreas yang masih viabel. Tindakan debridement (*necrotomy*) merupakan *gold standard* pada pankreatitis nekrosis akut terinfeksi dan nekrosis peripankreatik.²⁶

Pankreatitis nekrotik akut steril tidak perlu tindakan bedah, cukup konservatif kecuali terjadi pankreatitis akut fulminan. Berdasarkan penelitian, dari 172 pasien dengan nekrosis steril mortalitas terjadi sebanyak 13,1% pada kelompok yang menjalani pembedahan dibandingkan yang konservatif hanya 6,2%.²⁷ Tindakan bedah dilakukan pada minggu ke 3-4 setelah onset gejala karena intervensi pada minggu awal meningkatkan risiko mortalitas >65% karena komplikasi pulmonal/kardial.^{13,26}

Tabel 5. Pedoman manajemen bedah pada pankreatitis akut berdasarkan the *International Association of Pancreatology*(IAP).⁵

No	Grade	Pedoman
1.	B	Pankreatitis akut ringan tidak ada indikasi bedah
2.	A	Antibiotika profilaksis berspektrum luas menurunkan angka infeksi pankreatitis nekrotik berdasarkan evaluasi <i>CT scan</i> , tetapi tidak meningkatkan <i>survival</i>
3.	B	Pemeriksaan bakteriologi melalui aspirasi jarum halus harus dilakukan untuk membedakan pankreatitis nekrotik steril/terinfeksi pada pasien dengan sindrom sepsis
4.	B	Pankreatitis nekrotik terinfeksi pada pasien dengan sindrom sepsis indikasi dilakukan intervensi bedah dan/atau drainase secara radiologi
5.	B	Pankreatitis nekrotik steril diterapi secara konservatif dan intervensi hanya dilakukan pada kasus selektif
6.	B	Tindakan bedah dalam waktu 2 minggu <i>onset</i> pankreatitis tidak diindikasikan pada pankreatitis nekrotik kecuali ada indikasi khusus
7.	B	Tindakan bedah (<i>debridement</i> atau <i>necrotomy</i>) diarahkan untuk membersihkan jaringan nekrotik dan menyisakan jaringan yang masih viabel
8.	B	<i>Cholecystectomy</i> harus dilakukan pada kasus pankreatitis akut akibat batu empedu untuk mencegah rekurensi
9.	B	Pada pankreatitis akut ringan akibat batu empedu, <i>cholecystectomy</i> harus dilakukan sesegera mungkin setelah kondisi pasien membaik dan idealnya selama ada ijin rumahsakit yang sama
10.	B	Pada pankreatitis akut berat akibat batu empedu <i>cholecystectomy</i> harus ditunda sampai sindrom sepsis dan klinis pasien membaik
11.	B	<i>Sphincterectomy</i> endoskopik merupakan terapi alternatif pada pasien yang tidak memungkinkan menjadi di pembedahan

Daftar Pustaka

- Yankshe P. **Pancreatitis, acute.** Update 2005. <http://www.emedicine.com/med>
- Wu XN. **Current concept of pathogenesis of severe acute pancreatitis.** *World J Gastroenterol* 2000; 6(1):32-6
- Tiscornia OM, Hamamura S, Lehmann ES, et al. **Biliary acute pancreatitis: a review.** *World J Gastroenterol*, 2000; 6(2):157-68
- Bhatia M, Wong FL, Cao Y, et al. **Pathophysiology of acute pancreatitis.** *Pancreatology* 2005; 5:132-44
- Uhl W, Warshaw A, Imrie C, et al. **IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis.** *Pancreatology* 2002; 2:565-73
- Zhu AJ, Shi JS, Sun XJ. **Organ failure associated with severe acute pancreatitis.** *World J Gastroenterol* 2003; 9(11):2570-3
- Munoz A, Katerndahl DA. **Diagnosis and management of acute pancreatitis.** *Am Fam Physician* 2000; 62:164-74
- Baron TH, Morgan DE. **Acute necrotizing pancreatitis.** *New Engl J Med* 1999; 340(18):1412-7
- Vege SS, Baron TH. **Management of pancreatitis necrosis in severe acute pancreatitis.** *Clin Gastroenterol and Hepatology* 2005; 3:192-6
- Balthazar EJ. **Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation.** *Radiology* 2002; 223:603-13
- Dervenis C. **Assessment of severity and management of acute pancreatitis based on the Santorini Consensus Conference Report.** *J of Pancreas* 2003; 1(4):178-82
- Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, et al. **Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study.** *Lancet* 2000; 335:1955-60
- UK Working Party on Acute Pancreatitis. **UK guidelines for the management of acute pancreatitis.** *Gut* 2005; 54(Suppl III):iii1-iii9
- Renzulli P, Jakob SM, Tauber M, et al. **Severe acute pancreatitis: case-oriented discussion of interdisciplinary management.** *Pancreatology* 2005; 5:145-56
- Uhl W, Buchler MW, Malfertheiner P, et al. **A randomized, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis.** *Gut* 1999; 45:97-104
- Gumaste V. **Prophylactic antibiotic therapy in the management of acute pancreatitis.** *J Clin Gastroenterol* 2000; 31(1):6-10
- Schmid SW, Uhl W, Friesa H, et al. **The role of infection in acute pancreatitis.** *Gut* 1999; 45:311-6
- Beger HG, Rau B, Isenmann R, et al. **Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis.** *Pancreatology* 2005; 5:10-9
- Sainio V, Kemppainen E, Puolakkainen P, et al. **Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis.** *Lancet* 1995; 346:663-7
- Bassi C, Larvin M, Villatoro E. **Antibiotica therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 4:CD002941
- Chen QP. **Enteral nutrition and acute pancreatitis.** *World J Gastroenterol* 2001; 7(2):185-92
- Zhao GZ, Wang CY, Wang F, et al. **Clinical study on nutrition support in patients with severe acute pancreatitis.** *World J Gastroenterol* 2003; 9(9):2105-8
- Marik PE, Zaloga GP. **Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis.** *BMJ* 2004; 12(328):1407-12
- Fogel EL, Sherman S. **Acute biliary pancreatitis: when should the endoscopist intervene?** *Gastroenterology* 2003; 125:229-35
- Tenner S. **Initial management of acute pancreatitis: critical issues during the first 72 hours.** *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2489-94
- Werner J, Feuerbach S, Uhl W, et al. **Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care.** *Gut* 2005; 54:426-36
- Rau B, Pralle U, Uhl W, et al. **Management of sterile necrosis in instances of severe acute pancreatitis.** *J Am Coll Surg* 1995; 181:279-88

Berbagai **Pengawet Kosmetik** sebagai Penyebab **Dermatitis Kontak Alergi**

Ary Widhyasti Bandem, Fajar Waskito

Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit Kelamin
Fakultas Kedokteran UGM/RS Dr. Sardjito
Yogyakarta

Abstrak. Kosmetik adalah bahan yang diaplikasikan secara topikal dengan tujuan untuk memperbaiki penampilan. Pengawet adalah bahan kimia biosidal yang ditambahkan dalam kosmetik, obat topikal, makanan dan produk industri lainnya supaya terjaga dari kemungkinan kontaminasi mikroorganisme seperti bakteri, jamur, kapang dan alga yang berimplikasi pada percepatan proses pembusukan. Pengawet merupakan penyebab terbanyak dermatitis kontak alergi (DKA) karena kosmetik setelah pewangi. Kosmetik berdasarkan tempat aplikasi dibagi menjadi 4 golongan, yaitu kosmetik rambut, wajah, mata, dan kuku, sedangkan menurut fungsinya dikenal kosmetik perawatan dan kosmetik rias (dekoratif). Tinjauan kepustakaan ini membahas berbagai jenis pengawet dalam kosmetik yang sering menyebabkan reaksi sensitisasi, baik dari aspek kimia, aspek klinis, konsentrasi bahan untuk uji tempel, dan reaksi silang, serta manifestasi kelainan lain yang ditimbulkan. Diharapkan dengan lebih mengenal sifat dari berbagai jenis pengawet kosmetik, dapat membantu penderita DKA oleh karena pengawet untuk memilih kosmetik yang aman dan menghindarkan sumber kontak alergi lainnya yang mengandung pengawet yang sama dengan pengawet kosmetik yang telah menimbulkan reaksi alergi pada penderita tersebut.

Kata kunci: Kosmetik, pengawet, dermatitis kontak alergi

Pendahuluan

Kosmetik adalah bahan yang diaplikasikan secara topikal dengan tujuan untuk memperbaiki penampilan. Komponen kosmetik secara umum mengandung bahan aktif, pewangi, pengawet, *stabilizer*, lipid, air, alkohol dan bahan pelarut lain serta zat warna. Kandungan bahan-bahan ini di samping memberi efek seperti yang diinginkan, juga tidak terlepas dari efek samping yang mungkin terjadi pada pemakaiannya seperti, dermatitis kontak iritan (DKI), dermatitis kontak alergi (DKA), kontak urtikaria, fotosensitivitas dan lain sebagainya. Pengawet merupakan penyebab terbanyak dermatitis kontak alergi karena kosmetik setelah pewangi.¹⁻⁸

Pengawet adalah bahan kimia biosidal yang ditambahkan dalam kosmetik, obat topikal, makanan dan produk industri lainnya supaya terjaga dari kemungkinan kontaminasi

mikroorganisme seperti bakteri, jamur, kapang dan alga yang berimplikasi pada percepatan proses pembusukan. Pengawet yang ideal di samping efektif mencegah kontaminasi berbagai mikroorganisme, juga stabil, cocok dengan bahan lain dalam suatu produk, non-toksik dan tidak menimbulkan iritasi maupun sensitisasi.^{2,4,7}

Kosmetik berdasarkan tempat aplikasi dibagi menjadi 4 golongan, yaitu kosmetik rambut, wajah, mata, dan kuku, sedangkan menurut fungsinya dikenal kosmetik perawatan dan kosmetik rias (dekoratif). Di dalam kosmetik rambut dan kuku paling banyak menggunakan pengawet formaldehid sedangkan pengawet tersering untuk krim wajah dan mata adalah paraben. Produsen kosmetik pada umumnya mencantumkan jenis pengawet yang dipakai dalam kemasan produknya sehingga dengan mudah dapat diketahui oleh konsumen.^{4,9}

Food and Drug Administration (FDA) pada tahun 2001, melaporkan sebelas pengawet terbanyak yang dipakai dalam kosmetik, yaitu: *metilparaben*, *propilparaben*, *butilparaben*, *imidazolidinyl urea*, *DMDM hydantoin* (*dimethyloldimethyl hydantoin*), *etilparaben*, *diazolidinylurea*, *5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one* (*methylchloroisothiazolinone*), *quarternium-15*, *iodopropynyl butylcarbamate*, *methylidibromoglutaronitrile*.¹

Tinjauan kepustakaan ini membahas berbagai jenis pengawet dalam kosmetik yang sering menyebabkan reaksi sensitisasi, baik dari aspek kimia, aspek klinis, konsentrasi bahan untuk uji tempel, dan reaksi silang, serta manifestasi kelainan lain yang ditimbulkan. Diharapkan dengan lebih mengenal sifat dari berbagai jenis pengawet kosmetik, dapat membantu penderita DKA oleh karena pengawet untuk memilih kosmetik yang aman dan menghindarkan sumber kontak alergi lainnya yang mengandung pengawet yang sama dengan pengawet kosmetik yang telah menimbulkan reaksi alergi pada penderita tersebut.

Diagnosis DKA Pengawet Kosmetik

Dermatitis kontak alergi karena pengawet kosmetik dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang dilengkapi dengan uji tempel. Anamnesis meliputi penggunaan kosmetik secara rinci mengenai jenis kosmetik yang dipakai, lokasi, *onset*, cara dan lama pemakaian. Pada pemeriksaan fisik dapat dijumpai tanda-tanda dermatitis seperti eritema, papul, vesikel, dan lain sebagainya. Pemeriksaan fisik meliputi lokasi, perluasan, morfologi dan pola atau distribusi lesi sesuai karakteristik kosmetik yang dipakai. Pada individu yang tersensitisasi bahkan dapat dijumpai urtika, edema, pruritus generalisata maupun bronkospasme. Tes konfirmatif untuk menegakkan diagnosis DKA pengawet adalah uji tempel dengan bahan standar pengawet dan kosmetik yang dipakai penderita. Apabila didapatkan hasil uji tempel negatif tetapi masih dicurigai kosmetik tersebut sebagai penyebab, dapat dilakukan ROAT (*Repeated Open Application Test*) maupun Usage Test.^{1,4,9}

Berikut ini akan diuraikan beberapa pengawet kosmetik yang sering menimbulkan reaksi sensitisasi, yaitu:

1. PARABEN

Paraben atau ester *alkyl parahydroxy benzoic acid* adalah pengawet yang tidak berwarna, tidak berbau, dan non-volatil; diinaktifkan oleh surfaktan non-ionik terdiri dari metil-, etil-, propil- dan butilparaben. Aktivitas paraben sebagai bahan pengawet ditingkatkan oleh propilen glikol. Pada tahun 1930, paraben ini diperkenalkan sebagai pengawet kosmetik, makanan dan obat topikal. Golongan yang tersering dipakai adalah metil dan etilparaben. Paraben efektif terhadap jamur dan bakteri Gram positif tetapi kurang efektif terhadap Gram negatif termasuk *Pseudomonas aeruginosa*, sehingga sering dikombinasi dengan pengawet lain seperti *isothiazolines* atau *phenoxyethanol* yang bersifat *formaldehyde releaser*.

Konsentrasi yang dipakai pada kosmetik 0,1-0,8%.^{1-4,9,10}

Walaupun paraben termasuk pengawet yang cukup ideal tetapi pada tahun 1940 telah dilaporkan dermatitis kontak alergi yang disebabkan karena paraben. Penelitian sensitisasi paraben pada populasi umum yang dilakukan di Eropa dan Amerika Utara pada periode tahun 1985-2000 dilaporkan berkisar 0,5-1%. Sensitisasi dapat terjadi setelah pemakaian obat topikal, termasuk steroid topikal yang memakai bahan pengawet paraben. Sensitisasi paraben pada sediaan kosmetik jarang terjadi walaupun jumlah pemakai kosmetik lebih luas dari pemakai sediaan topikal. Hal ini disebabkan karena adanya fenomena *paraben paradox*. Fenomena ini terjadi karena paraben mampu mensensitisasi kulit yang abnormal (trauma, eksim) tetapi tidak mensensitisasi kulit normal.^{1,2,6,9,10} Dilaporkan juga reaksi hipersensitivitas tipe cepat berupa urtikaria kontak pada pemakaian sediaan topikal yang mengandung paraben dan bronkospasme serta pruritus generalisata setelah injeksi hidrokortison dengan pengawet paraben.^{2,10}

Paraben yang dipakai pada uji tempel dengan sediaan standar adalah paraben mix 16% yang terdiri dari *metil-*, *etil-*, *propil-* dan *butilparaben* dengan konsentrasi masing-masing 4% dalam *petrolatum*. Konsentrasi yang tinggi ini dibutuhkan untuk menghindari hasil uji tempel negatif palsu karena uji tempel dilakukan pada kulit normal. Reaksi silang dapat terjadi di antara *ester paraben*, *benzocaine*, *paraphenyldiamine* dan *sulfonamid* walaupun sangat jarang.^{2,10} Contoh produk yang mengandung paraben: Gizi® *Cleansing Lotion* (*propil-* dan *metilparaben*), Nivea® *Body UV Protection Lotion* (*propil-* dan *metilparaben*), ROC® *2 in 1 Cleanser and Freshener* (*propil-* dan *metilparaben*), Ellgy-H₂O® *Hand and Body Lotion* (*metil-*, *etil-*, *propil-* dan *butilparaben*)

Dermatitis kontak alergi karena pengawet kosmetik dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang dilengkapi dengan uji tempel. Anamnesis meliputi penggunaan kosmetik secara rinci mengenai jenis kosmetik yang dipakai, lokasi, *onset*, cara dan lama pemakaian.

2. FORMALDEHID DAN PENGAWET PELEPAS FORMALDEHID

Formaldehid *aqua* (*formalin, formol, morbidid, veracur*) terdiri dari gas formaldehid 37-40% yang berbau menyengat dan ditambahkan 10-15% metanol. Secara alami formaldehid dapat dihasilkan dari hasil pembakaran kayu, tembakau, batubara dan bensin, sedangkan sintesis formaldehid dibuat pada tahun 1889 dan dipergunakan secara luas dalam berbagai industri, pembuatan kain, kertas, lem, kosmetik, pengawet kosmetik, obat-obatan, makanan, lateks dan lain sebagainya.^{2,10}

Formaldehid dalam kosmetik telah dilaporkan sebagai iritan, sensitizer dan karsinogen sehingga penggunaannya telah banyak dikurangi, bahkan di Swedia dan Jepang formaldehid telah dilarang sebagai pengawet kosmetik. Di Amerika formaldehid 0,2% dalam kosmetik masih diperbolehkan dan di Eropa, penggunaan formaldehid lebih dari 0,05% harus dicantumkan dalam label. Pada uji tempel konsentrasi yang digunakan adalah 1% dalam aqua.^{2,10}

Penelitian sensitisasi terhadap formaldehid yang dilakukan oleh *North America Contact Dermatitis Group* (NACDG) tahun 1998-2000, dilaporkan sebesar 9,2%. Penelitian sensitisasi terhadap formaldehid yang dilakukan pada periode sebelumnya dijumpai peningkatan persentase sensitisasi. Pada tahun 1970-1976 sebesar 3,4%, pada tahun 1985-1990 sebesar 5,3% dan pada tahun 1992-1994 sebesar 6,8 %.²

Produk kosmetik yang mengandung formaldehid masih mungkin ditemukan dalam sampo, produk perawatan rambut dan pengeras kuku.^{1,2} Contoh produk di pasaran: *Sunsilk® Hair Nourisher*, *Sunsilk® Nutrient Shampoo*, *Lux® Shower Cream*, *Clear® Shampoo*. Formaldehid saat ini telah digantikan oleh pengawet yang melepaskan formaldehid dalam air (*formaldehyde releaser*) seperti *quarternium-15*, *diazolidinyl urea*, *imidazolidinyl urea*, *DMDM hydantoin*, dan *bronopol*. Reaksi silang antara formaldehid dan pengawet pelepas formaldehid dapat terjadi, tetapi bila hasil uji tempel terhadap salah satu dari pelepas formaldehid menunjukkan hasil positif tidak perlu menghindari semua pengawet penghasil formaldehid.^{1,2,11,12}

3. QUARTERNIUM-15

Pengawet ini didapatkan dalam sampo, kondisioner, kosmetik mata, losio, krim, sabun cair dan lain-lain. Nama dagang quarternium adalah *Dowicil 75, 100, 200*, dan sering dalam label disebut sebagai *N-(3chlorallyl)-hexanium chloride* dan *chlorallyl methanamine chloride*. Sifat kelarutan yang baik dalam air, tidak berbau, tidak berwarna dan aktivitas antimikrobialnya tidak tergantung dari pH membuat pengawet ini dipakai secara luas. Quarternium efektif terhadap jamur, bakteri termasuk

Penelitian sensitisasi terhadap formaldehid yang dilakukan oleh *North America Contact Dermatitis Group* (NACDG) tahun 1998-2000, dilaporkan sebesar 9,2%. Penelitian sensitisasi terhadap formaldehid yang dilakukan pada periode sebelumnya dijumpai peningkatan persentase sensitisasi. Pada tahun 1970-1976 sebesar 3,4%, pada tahun 1985-1990 sebesar 5,3% dan pada tahun 1992-1994 sebesar 6,8 %.²

Pseudomonas aeruginosa. Frekuensi sensitisasi pada populasi umum didapatkan 1-9%.¹³ Quarternium-15 dalam konsentrasi 0,1% dapat melepas formaldehid 100 ppm (*parts per million*). Konsentrasi dalam kosmetik 0,02-0,3%.^{1,2} Kosmetik yang banyak menggunakan quarternium adalah kosmetik yang berbasis air (*water-based*) seperti dalam sampo, *conditioner*, *make-up* mata, *body lotion*, dan sabun cair. Konsentrasi quarternium-15 dalam uji tempel standar adalah 2% dalam petrolatum.^{2,10} Contoh produk: *Sebamed® Cleansing Soap*, *Wella-SP® Restructuring Complex Leave-on Conditioner*, *Loreal® Plenitude Gentle Eye Make-up Remover*.

4. IMIDAZOLIDINYL UREA

Bahan ini diperkenalkan sebagai pengawet pada tahun 1970. Nama dagang *imidazolidinyl urea* adalah *Germall 115* dan efektif terhadap bakteri.¹ Germaben adalah kombinasi *Germall 115* dengan paraben yang menjadi efektif terhadap bakteri dan jamur. Konsentrasi *imidazolidinyl urea* dalam kosmetik 0,03-0,2%, sedangkan konsentrasi uji tempel standar untuk *imidazol urea* adalah 2% dalam aqua. *Imidazolidinyl urea* dalam konsentrasi 2% dapat melepaskan formaldehid sebanyak 90 ppm dan dibandingkan quarternium-15 hanya melepaskan formaldehid 1/8nya. Pengawet ini jarang menimbulkan sensitisasi dan aman untuk penderita yang sensitif terhadap formaldehid.^{2,10} Contoh produk yang mengandung pengawet ini adalah *Ponds® Perfect Care Antibacterial Facial Scrub*, *Marina® UV White Body Lotion*.

5. DIAZOLIDILNYL UREA

Diperkenalkan pada tahun 1982 dengan nama dagang *Germal II*. *Diazolidinyl urea* sangat larut dalam air dan efektif terhadap bakteri Gram positif dan negatif. Untuk meningkatkan efektivitasnya terhadap jamur dikombinasikan dengan paraben, yang dikenal dengan nama *Germaben*

Kosmetik dengan kandungan MCI/MI yang paling banyak menyebabkan DKA adalah yang dipakai sebagai produk *leave-on* misalnya krim *moisturizer*, *lotion*, dan gel rambut.

II. Konsentrasi dalam kosmetik 0,1-0,5% dan banyak digunakan pada sediaan sabun cair, *make-up* wajah, *make-up* mata, produk perawatan kulit, dan perawatan rambut. Konsentrasi yang dipakai pada uji tempel standar 1% dalam aqua.^{2,14} Contoh produk dipasaran: Clear® *Styling Gel* (*diazolidinyl urea*, metil- dan propilparaben), Obagi® *Nu Derm Eye Cream* (*diazolidinyl urea*, propil- dan metilparaben).

6. BRONOPOL

Pengawet dengan nama *2-bromo-2-nitropropane-diol* (BNPD) atau Myacide BT diperkenalkan sebagai pengawet kosmetik terutama sabun pada tahun 1970. Bahan ini mempunyai aktivitas antimikroorganisme yang luas dan larut dalam air. Konsentrasi aman dalam produk kosmetik 0,01-1%. Bila konsentrasinya melebihi 1% dapat menimbulkan iritasi. Apabila produk yang diawetkan dengan bronopol disimpan lebih lama, akan melepaskan formaldehid lebih banyak sehingga penggunaannya dewasa ini makin dikurangi.^{2,10} Bronopol dapat juga berinteraksi dengan amine atau amides menghasilkan *nitrosamines* atau *nitrosamides* yang dicurigai sebagai bahan karsinogen.¹ Konsentrasi bronopol untuk uji tempel standar adalah 0,5% dalam petrolatum.^{2,10} Contoh produk yang mengandung pengawet bronopol di pasaran: Sari Ayu® *Lidah Buaya Shampoo*, Sari Ayu® *Orang Aring Shampoo*.

7. DIMETHYLOLDIMETHYL HYDANTOIN (DMDM HYDANTOIN)

Dipasarkan dengan nama dagang Glydant dan mempunyai spektrum antimikroba yang luas dan sangat larut dalam air sehingga dipakai sebagai pengawet sampo. *DMDM hydantoin* melepaskan formaldehid 0,5-2% dan konsentrasi aman *DMDM hydantoin* dalam kosmetik 0,1-1%. Konsentrasi bahan ini dalam uji tempel standar sebesar 1%

dalam aqua.^{2,15} Contoh produk dengan *DMDM hydantoin*: Pantene® *Pro-V Pelembab Rambut Tanpa Pembilas*, Paul Mitchel® *Awapuhi Shampoo* (*DMDM Hydantoin* plus pengawet *Iodopropynyl Buthylcarbamate/IPBC*),

8. METHYLCHLOROISOTHIAZOLINONE/ METHYLISOTHIAZOLINONE (MCI/MI)

Pengawet ini dikenal dengan nama Kathon CG (CG=*Cosmetic Grade*), pertama kali dipakai di Eropa pada tahun 1970 dan di Amerika tahun 1980. Bahan pengawet ini merupakan campuran dari MCI dan MI dengan perbandingan 3:1. Formulasi lainnya dipasarkan dengan nama Kathon 886 MW, Kathon WT, Kathon LX, dan Euxyl K100 yang dipakai pada industri logam, produk pembersih, cat, lateks, lem, dan lain sebagainya. Sedangkan Kathon 893 dan Proxel dipakai dalam pewarna, cairan fotografi, emulsi, plastik, dan penyegar udara.^{2,10,15,16}

MCI/MI sangat efektif terhadap jamur, bakteri Gram positif dan Gram negatif walaupun dalam konsentrasi rendah. MCI/MI bersifat sensitizer poten, tetapi dalam konsentrasi di atas 200 ppm bersifat iritan. Penelitian prevalensi sensitisasi pada periode tahun 1985-2000 yang dilakukan di Inggris sebesar 0,4%, di Itali 11,5% dan di Amerika antara 1,8-3%. Untuk kepentingan uji tempel dipakai konsentrasi 100 ppm kandungan aktif dalam air. Reaksi silang dapat terjadi dengan golongan *isothiazolinone* lainnya. Konsentrasi MCI/MI yang masih diperbolehkan untuk produk kosmetik di Eropa 15 ppm, sedangkan di Amerika 7,5 ppm dalam produk *leave-on* dan 15 ppm dalam produk *rinse-off*.^{1,2,10,15,16}

Kosmetik dengan kandungan MCI/MI yang paling banyak menyebabkan DKA adalah yang dipakai sebagai produk *leave-on* misalnya krim *moisturizer*, *lotion*, dan gel rambut. Penderita dengan hasil tes positif alergi terhadap MCI/MI terkadang masih toleran terhadap produk yang *rinse-off*, misalnya pada kondisioner, sampo, dan *bubble bath*. Sumber DKA lain dari bahan ini adalah kertas toilet, sampo karpet, dan pelembut pakaian.^{2,10,15} Contoh produk yang mengandung pengawet MCI/MI adalah Panthene® *Pro V Shampoo*, Clairol® *Herbal Essences Deep Moisturizing Shampoo*.

9. METHYLDIBROMOGLUTARONITRILE/ PHENOXYETHANOL

Bahan ini diperkenalkan di Eropa pada tahun 1985 dan di Amerika Utara pada tahun 1990. Di pasaran dikenal dengan nama Euxyl K 400. Euxyl K 400 terdiri dari *2-phenoxyethanol* dan *methyldibromoglutaronitrile* (MDBGN) dengan perbandingan 4:1. Bahan ini juga dikenal dengan nama *1,2-dibromo-2,4-dicyabobutane* (Tektamer 38). Konsentrasi yang dibolehkan dalam kosmetik antara

0,0075% sampai 0,06%. Euxyl K 400 dipakai sebagai pengganti MCI/MI karena penelitian pada binatang tidak bersifat *sensitizer*, sehingga saat ini di Jerman bahan ini merupakan pengawet kosmetik terlaris. Tetapi pada penelitian observasi yang dilakukan di Eropa tahun 2000 dijumpai prevalensi sensitisasi sebesar 3,5% sedangkan di Amerika pada periode tahun 1994-1996 sebesar 1,5%, pada periode tahun 1996-1998 sebesar 2,7% dan pada periode tahun 1998-2000 sebesar 3,5%. Konsentrasi Euxyl K 400 untuk uji tempel sebesar 2,5% dalam petrolatum. Konsentrasi Euxyl K 400 2,5% mengandung MDBGN 0,5%. Lesi DKA yang ditimbulkan umumnya eksematous dan sebagian besar disebabkan oleh produk kosmetik yang leave-on seperti lotions, moist toilet paper, gel rambut, gel mata, *hair mousse*, *conditioner* rambut, krim tabir surya dan sebagainya. Bagian yang menimbulkan alergi adalah MDBGN sedangkan *phenoxyethanol* jarang sebagai *sensitizer*.^{2,18,19} Contoh produk kosmetik yang mengandung pengawet *phenoxyethanol* ini adalah Vaseline® *AHA White Lotion*.

10. IODOPROPYLNYL BUTHYLCARBAMATE (IPBC)

Iodopropyl nyl buthyl carbamate (IPBC) sangat efektif sebagai antifungi, antibakteri dan antiparasit. Bahan ini dipakai sejak 1970 sebagai pengawet kayu dan cat. Pada tahun 1990 baru dipakai sebagai pengawet kosmetik dengan konsentrasi maksimal 0,1%. Pengawet ini didapatkan pada make-up, krim, losion pelembab, sampo, produk bayi, pembersih kontak lens dan kertas toilet. Untuk meningkatkan aktivitasnya terhadap *Pseudomonas aeruginosa* bahan ini dikombinasi dengan pengawet pelepas formaldehid.²

Prevalensi sensitisasi pada tahun 1998-2000 yang ditemukan di Eropa berkisar 0,2-0,3% dan di Amerika rata-rata 0,4%. Uji tempel menggunakan IPBC dipakai dengan konsentrasi 0,1% dalam petrolatum. Reaksi silang sering terjadi dengan *thiuram* dan *carbamate*.² Contoh produk yang mengandung IPBC: ROC® *Minesol Protect Sun Lotion* SPF 40.

Kesimpulan

Komponen produk kosmetik yang sering menimbulkan DKA setelah pewangi adalah pengawet kosmetik. Penelitian FDA menyebutkan ada 11 pengawet kosmetik yang sering menimbulkan reaksi sensitisasi. Bahan pengawet yang paling sering menimbulkan reaksi sensitisasi adalah paraben dan formaldehid. Berbagai manifestasi reaksi sensitisasi karena pengawet kosmetik adalah dermatitis kontak alergi, bronkospasme, dan urtikaria kontak. Uji tempel merupakan pemeriksaan penunjang dalam menegakkan dermatitis kontak alergi dan identifikasi terhadap pengawet kosmetik. Bahan pengawet produk kosmetik tersedia dalam berbagai konsentrasi dan dalam berbagai bahan pembawa yang cocok

dengan komponen dalam produk kosmetik tersebut. Bahan pengawet formaldehid dan pelepas formaldehid biasanya dipakai untuk produk kosmetik berbasis air. Paraben di samping sebagai pengawet kosmetik juga merupakan pengawet makanan, obat topikal dan dapat terjadi reaksi silang diantara ester paraben, *benzocain*, *paraphenylen diamine*, dan sulfonamid. Sumber sensitisasi formaldehid dapat berasal dari alam dan pelepas formaldehid lain. Walaupun komponen bahan pengawet tercantum dalam label kosmetik, perlu diingat nama dagang lainnya, karena pencantuman nama dagang juga sangat bervariasi. DM

Daftar Pustaka

- Amin S, Engasser PG, and Maibach HI. **Side-effects and social aspects of cosmetology: adverse cosmetic reactions.** In: Baran and Maibach (eds). *Textbook of Cosmetic Dermatology*. 3rd edition. London. Taylor & Francis; 2005.p.761-85
- Sasseville D. **Hypersensitivity to preservatives.** *Dermatology Therapy* 2004; 17:252-63
- Ortiz KJ and Yiannias JA. **Contact dermatitis to cosmetics, fragrances and botanicals.** *Contact Dermatitis* 2003; 28:44-6
- Mowad CM. **A practical approach to patch testing for cosmetic allergens.** *Dermatology Therapy* 2001; 14:188-93
- Vasquez MG, Fernandez-Redondo V, Torbio J. **Allergic contact eczema/dermatitis from cosmetics.** *Allergy* 2002; 57:268-9
- Wolf R, Wolf D, Tuzun B, Tuzun Y. **Cosmetic and contact dermatitis.** *Dermatology Therapy* 2001; 14:181-7
- Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ. **Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a multicentre study.** *British J of Dermatol* 1998; 138:47-76
- Flyvholm MA. **Preervatives in registered chemical products.** *Contact Dermatitis* 2005; 53:27-32
- Mehta SS, Reddy BSN. **Cosmetic dermatitis-current perspectives.** *Int J of Dermatol* 2003; 42:533
- Rietschel RL, Fowler JF. **Dermatitis to preservatives and the other additives in cosmetics and medication.** In: Fisher's *Contact Dermatitis*. 4th edition. Baltimore:Williams & Wilkins; 1995.p.257-319
- Timmer C. **Antimicrobials and disinfectants.** In: Kanerva L, Elsnher P, Wahlberg JE, Maibach HI (eds) *Handbook of Occupational Dermatology*. Berlin:Springer, 2000; 59:462-73
- Herbert C, Rietschel RL. **Formaldehyde and formaldehyde releaser: How much avoidance of cross-reacting agents is required?** *Contact Dermatitis* 2004; 50:371-3
- Cahill J, Nixon R. **Allergic contact dermatitis to quaternium 15 in a moisturizing lotion.** *Australasian J of Dermatol* 2005; 46:284-5
- Kantor GR, Taylor JS, Ratz JL, Every PL. **Acute allergic contact dermatitis from diazolidinyl urea (Germall II) in a hair gel.** *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:116-9
- Uter W and Frosch PJ. **Contact allergy from DMDM hydantoin, 1994-2000.** *Contact Dermatitis* 2002; 47:57-8
- DeGroot AC, Weyland JW. **Kathon CG. A review.** *J Am Acad Dermatol* 1988; 18:350-8
- DeGroot AC, Herxheimer A. **Isothiazolinone preservative: cause of a continuing epidemic of cosmetic dermatitis.** *The Lancet* 1989; 11:314-6
- DeGroot AC, Van Ginkel CJW, Weijland JW. **Methyldibromoglutaronitrile (Euxyl K 400): An important "new" allergen in cosmetics.** *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:743-7
- Grubberger B, Andersen KE, Brandao FM, et al. **Patch testing with methyldibromo glutaronitrile, a multicenter study within the EECDRG.** *Contact Dermatitis* 2005; 52:14-8

Penanganan Sepsis

Djoko Widodo, Arya Govinda

Subbagian Penyakit Tropik Infeksi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia / RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo,
Jakarta

Abstrak. Sepsis didefinisikan sebagai respons inflamasi sistemik karena infeksi. Respons inflamasi ini terjadi karena invasi mikroorganisme ke dalam jaringan. Angka kejadian sepsis dan komplikasinya saat ini cukup tinggi dan merupakan salah satu penyebab kematian utama di unit perawatan intensif medik dan bedah.

Sepsis dapat disebabkan oleh virus, kuman Gram negatif, kuman Gram positif dan jamur. Saat ini infeksi kuman Gram negatif masih merupakan penyebab utama sepsis tetapi didapatkan peningkatan infeksi kuman Gram positif dan jamur sebagai penyebab sepsis. Pada pemeriksaan mikrobiologi didapatkan tidak semua kuman dapat ditemukan dalam darah atau lokasi dugaan terjadinya infeksi.

Patogenesis sepsis saat ini masih belum diketahui secara pasti, mengingat kompleksnya mekanisme melibatkan banyak mediator proinflamasi dan anti inflamasi yang saling berinteraksi satu dengan lain sehingga menyebabkan kerusakan atau disfungsi endotel.

Penanganan sepsis saat ini meliputi terapi baku, kontroversial dan terapi masa depan. Terapi baku meliputi oksigenisasi (termasuk bantuan napas), resusitasi cairan (koloid dan kristaloid), eradikasi kuman penyebab (bedah dan antibiotik), vasoaktif, inotropik dan suportif lain seperti koreksi gangguan asam basa, nutrisi, regulasi gula darah, koagulasi intravaskular diseminata dan lainnya. Terapi kontroversial meliputi kortikosteroid dan antiinflamasi nonsteroid. Perkembangan kemajuan bidang kedokteran terutama berkaitan dengan pemahaman patogenesis sepsis menjadi dasar terapi masa depan seperti: antitrombin III, antibodi monoklonal (HA-1A dan E5 murine IgM antibodi), antagonis reseptor interleukin-1, antiTNF dan anti *nitric oxide*.

Kata kunci: Sepsis

Pendahuluan

Sepsis didefinisikan sebagai respons inflamasi sistemik karena infeksi.¹⁻³ Respons inflamasi ini terjadi karena invasi mikroorganisme ke dalam jaringan.¹ Kemajuan di bidang teknologi dan aplikasi kedokteran meningkatkan risiko terjadinya sepsis seperti: penggunaan kateter, alat invasif, implantasi *prosthesis*, pemakaian obat antikanker, kortikosteroid dan immunosupresif lain pada penyakit inflamasi atau transplantasi organ.^{1,4}

Setiap tahun sepsis terjadi pada lebih dari 500.000 penderita di Amerika Serikat dan hanya 55-65% yang dapat diselamatkan.⁵ Angka kematian ini berkisar dari 16% pada penderita dengan sepsis dan 40-60% pada penderita dengan renjatan septik.³

Kematian dini pada penderita dengan renjatan septik (kurang dari 14 hari) terutama disebabkan oleh respons inflamasi sistemik akut, sedangkan kematian berikutnya merupakan akibat hipotensi refrakter yang disebabkan

tahanan vaskular sistemik menurun dan gangguan fungsi organ multipel (*multiple organ dysfunction syndrome* = MODS) sehingga organ vital mengalami hipoperfusi dengan akibat gagal organ multipel di mana, homeostasis tak dapat dipertahankan tanpa adanya intervensi.^{6,7}

Sepsis dan komplikasinya (seperti: renjatan septik, sindrom gagal napas dan lainnya) memerlukan penanganan yang intensif di ruang perawatan. Saat ini meskipun berbagai kemajuan telah dicapai dalam diagnosis dan terapi tetapi angka mortalitas sepsis masih cukup tinggi, diharapkan dengan berkembangnya pemahaman mengenai patogenesis sepsis akan berakibat pada penanganan yang lebih baik dari sepsis dan komplikasinya.

Definisi

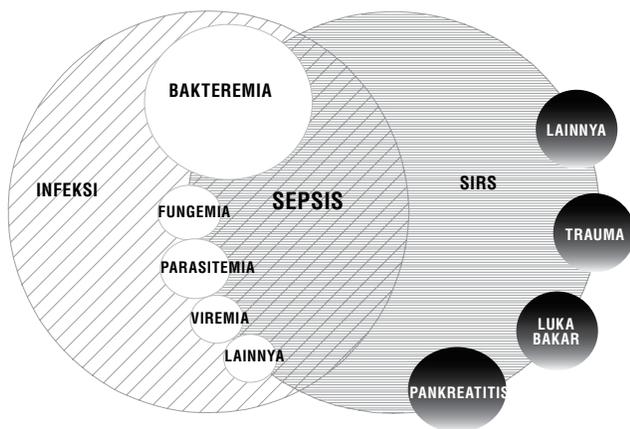
Berdasarkan konsensus *American College of Chest Physician dan Society of Critical Medicine (ACCP/SCCM Consensus conference)* tahun 1992, sepsis didefinisikan sebagai respons

inflamasi sistemik karena infeksi.^{2,4} Respons inflamasi sistemik ditandai dengan manifestasi dua atau lebih keadaan sebagai berikut:²

1. suhu lebih >38°C atau <36°C
2. frekuensi denyut jantung >90 x/menit
3. frekuensi pernapasan >20 x/menit atau PaCO₂<32 mmHg
4. hitung lekosit >12.000/mm³, <4.000/mm³ atau ditemukan >10% sel darah putih muda (batang)

Infeksi sendiri adalah fenomena mikrobial yang ditandai dengan respons inflamasi terhadap adanya mikroorganisme atau invasi ke dalam jaringan yang dalam keadaan normal steril terhadap mikroorganisme tersebut.² Apabila keadaan di atas tanpa disertai adanya infeksi maka disebut sindrom respons inflamasi sistemik (*Systemic Inflammatory Response Syndrome* = SIRS). Sepsis berat adalah sepsis yang disertai dengan gangguan fungsi organ, hipoperfusi atau hipotensi sedangkan renjatan septik adalah sepsis yang disertai dengan hipotensi (tekanan darah sistolik <90 mmHg atau terdapat penurunan tekanan darah lebih dari 40 mmHg tekanan basal tanpa disertai penyebab lain) walaupun telah dilakukan resusitasi cairan yang adekuat.^{2,4}

Septikemia adalah ditemukannya mikroorganisme atau toksinnya dalam darah sedangkan bakteremia adalah ditemukannya bakteri dalam darah.^{2,4} Saat ini istilah septikemia dianjurkan untuk tidak digunakan lagi karena terdapat kesulitan dalam interpretasi data dan tidak menggambarkan secara keseluruhan spektrum organisme patogen yang menginfeksi dalam darah.²

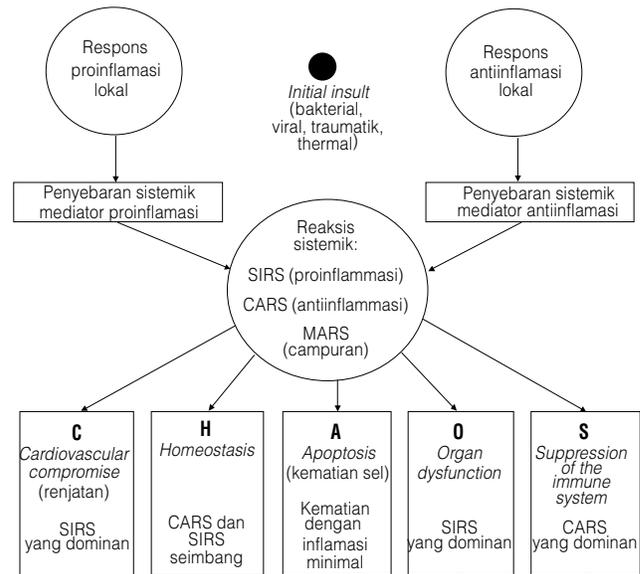


Gambar 1. Hubungan antara infeksi, SIRS dan sepsis²

Saat ini berkembang pula istilah yang mengacu pada pemahaman mengenai hipotesis dari patogenesis terjadinya sepsis. Pada respons inflamasi sistemik (SIRS) diduga respons sel proinflamasi sangat berperan, sedangkan bila respons sel proinflamasi tidak berjalan atau sel antiinflamasi lebih berperan sehingga menimbulkan imunosupresi disebut sindrom respons anti inflamasi terkompensasi (*compensatory anti inflammatory response syndrome* = CARS).⁸

Akibat yang ditimbulkan juga dipengaruhi dari sel

proinflamasi atau anti inflamasi yang berperan lebih dominan. Pada CARS HLA-DR pada monosit <30% dan berkurangnya kemampuan monosit untuk memproduksi sitokin inflamasi seperti TNF α atau IL-6.^{8,9} Pada suatu keadaan tertentu terdapat keseimbangan antara sel proinflamasi dan sel anti inflamasi (*mixed antagonist response syndrome* = MARS) sehingga terjadi homeostasis.⁸



Gambar 2. Konsep baru dari akibat sepsis, SIRS, CARS, MARS^{8,9}

Etiologi

Sepsis dapat disebabkan oleh bakteri gram negatif, gram positif, virus dan jamur.⁶ Penyebab tersering sepsis adalah kuman gram negatif walaupun terdapat peningkatan dari bakteri gram positif dan jamur.¹⁰ Bakteri gram negatif mempunyai lapisan lipopolisakarida (LPS) atau endotoksin pada dinding luar bakteri.^{6,11,12} Lapisan LPS tersebut terdiri dari 3 struktur, yaitu:

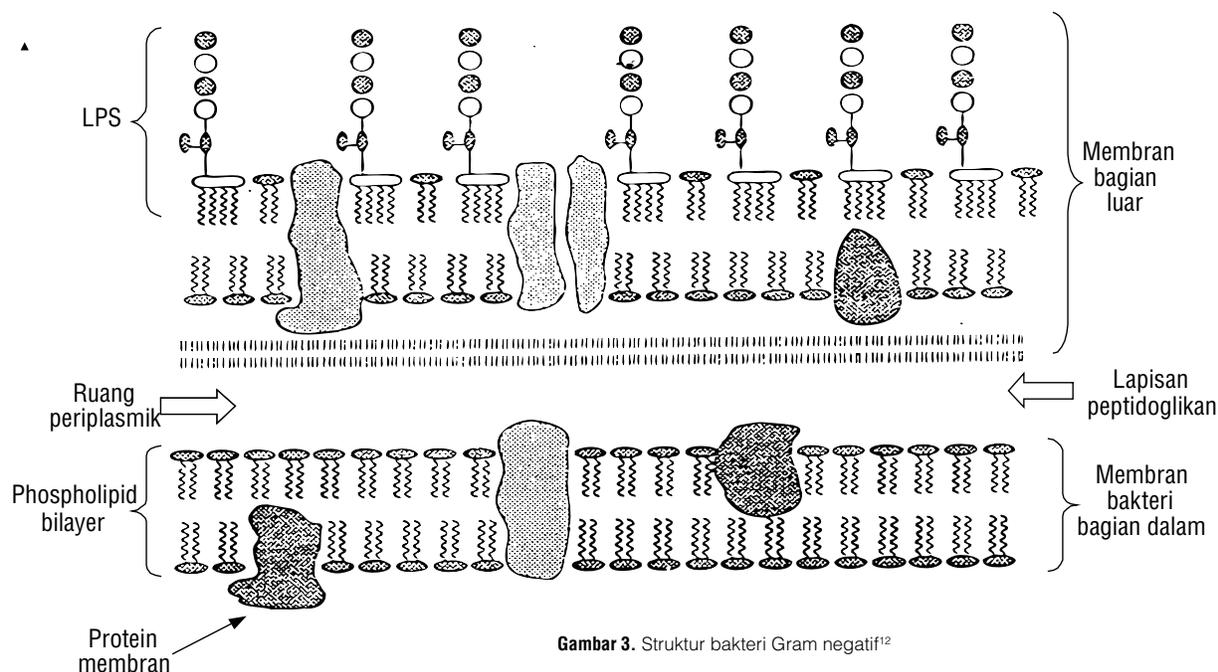
1. Polisakarida yang terdiri dari rantai O
2. Lapisan tengah yang terdiri dari lapisan luar dan dalam
3. Lapisan lipid A

Lapisan lipid A ini merupakan lapisan terpenting yang berperan dalam toksisitas endotoksin. Pada bakteri gram negatif mempunyai kemiripan pada struktur lapisan tengah dan lipid A tetapi berbeda pada rantai spesifik O.

Sepsis dapat juga disebabkan oleh eksotoksin atau lapisan peptidoglikan dari bakteri gram positif.¹⁰

Patogenesis^{1,3,4,6,11}

Patogenesis sepsis masih belum jelas benar, kaskade inflamasi umumnya sangat dipengaruhi oleh sitokin atau mediator inflamasi. Mediator ini bertanggung jawab terhadap kerusakan endotel kapiler. Diyakini ada mekanisme yang akan menghambat kerja dari mediator tersebut sehingga terjadi keseimbangan antara sel proinflamasi dan antiinflamasi. Bila reaksi tubuh tersebut berlebihan maka keseimbangan

Gambar 3. Struktur bakteri Gram negatif¹²

tadi akan terganggu dan tubuh tidak dapat mengatasi hal tersebut.

Endotoksin yang masuk sirkulasi akan memacu makrofag untuk mengeluarkan mediator, misalnya $\text{TNF}\alpha$ dan interleukin-1. Sitokin proinflamasi ini merangsang terjadinya adhesi netrofil dan endotel vaskular, aktivasi faktor pembekuan darah dan terbentuknya mediator-mediator lain seperti PAF (*platelet activating factor*), protease, prostaglandin, leukotrien dan juga dibebaskannya sitokin antiinflamasi seperti interleukin-6 dan interleukin-1. Melalui proses ini juga akan dirangsang sistem komplemen dan akan mengakibatkan pula neutrofil teraktivasi dan keluarnya radikal bebas yang toksik terhadap sel. Mediator tersebut juga akan menyebabkan depresi miokard sehingga dapat menimbulkan renjatan. Pada akhirnya mediator-mediator tersebut akan mengakibatkan kerusakan pada endotel kapiler sehingga terjadi kaskade sepsis dengan akibat terjadi kegagalan multi organ dan kematian.

Diagnosis

Diagnosis sepsis ditegakkan dengan ditemukannya dua atau lebih manifestasi respons inflamasi sistemik dan kecurigaan terdapatnya infeksi.^{1,2} Paru adalah organ yang paling sering ditemukan mengalami infeksi, diikuti oleh abdomen dan saluran kemih, tetapi pada 20-30% penderita lokasi pasti terjadinya infeksi tidak dapat ditentukan.⁵ Pada sepsis, pemeriksaan mikrobiologi tidak selalu menunjukkan adanya kuman positif.^{1,5} Kultur darah positif hanya terdapat pada kurang lebih 30%.⁵

Penderita yang termasuk rentan terhadap sepsis seperti: usia lanjut, malnutrisi, imunodefisiensi, kanker, penyakit kronik, trauma, luka bakar, diabetes melitus, prosedur invasif, pemakaian immunosupresi dan transplantasi.^{1,2}

Beberapa perkembangan pemeriksaan penunjang

untuk membantu diagnosis dan menilai prognosis adalah pemeriksaan prokalsitonin, laktat, lipopolisakarida (*Limulus*) dan jamur (*glukan*).^{13,14} Susunan prokalsitonin terdiri dari 116 asam amino dengan berat molekul 13 kD. Prokalsitonin ini diduga diproduksi oleh sel neuroendokrin paru dan usus, pada keadaan normal kadarnya $<0,1$ ng/ml. Pada penelitian plasma orang sehat dan pasca injeksi endotoksin terjadi peningkatan prokalsitonin setelah jam kedua. Fungsi pasti prokalsitonin belum diketahui tetapi diduga menghambat asam arakidonat, mirip dengan obat antiinflamasi nonsteroid. Tes *Limulus* merupakan pemeriksaan untuk mendeteksi endotoksin yang didasarkan atas kemampuan endotoksin menginduksi pembekuan lisat amebosit kepiting tapal kuda (*Limulus sp*). Prinsipnya bila endotoksin dicampur dengan reagen *Limulus* akan terbentuk gel, akibatnya hantaran cahaya akan menurun berdasarkan perhitungan dengan metode turbidimetri kinetik menggunakan alat toksinometer. Tes *glukan* adalah pemeriksaan untuk menentukan kadar $(1\text{-})\text{-}\beta\text{-D-glukan}$ di dalam serum dengan menggunakan reagen *Limulus*. Pada kasus jamur sistemik kadar $(1\text{-})\text{-}\beta\text{-D-glukan}$ dalam serum dapat diukur dengan menggunakan metode turbidimetri kinetik. Saat ini di Subbagian Penyakit Tropik - Infeksi Bagian Penyakit Dalam FKUI / RSUPN-CM sudah dapat dilakukan pemeriksaan endotoksin dan tes *glukan* sedangkan pemeriksaan prokalsitonin sedang dalam persiapan.

Penatalaksanaan

Tujuan utama adalah menghilangkan sumber infeksi, memperbaiki dan mengembalikan perfusi jaringan, memperbaiki dan mempertahankan fungsi ventrikel dan upaya suportif lain.¹ Penanganan renjatan septik dapat dibagi tiga kategori, yaitu:

1. baku
2. kontroversial
3. masa depan (emerging)

Pengobatan baku

I. Resusitasi cairan

Resusitasi cairan merupakan lini pertama dari penatalaksanaan sepsis. Resusitasi cairan ini dapat menggunakan cairan kristaloid atau koloid.¹⁵ Sampai saat ini belum didapatkan bukti bahwa salah satu jenis cairan tersebut lebih baik dibandingkan yang lain. Kristaloid membutuhkan jumlah cairan yang lebih baik dibandingkan yang lain. Kristaloid membutuhkan jumlah cairan yang lebih banyak (dua sampai tiga kali) dibandingkan koloid dalam memberikan efek hemodinamik dan dapat menyebabkan edema perifer.¹⁶

Pada tahap pertama dapat diberikan 1.000 ml cairan kristaloid atau 500 ml cairan koloid dalam 20-30 menit.¹⁶ Diharapkan tekanan darah dapat mencapai lebih dari 90 mmHg dan sebaiknya pemantauan dilakukan dengan tekanan vena central (CVP). Apabila tekanan vena sentral sudah mencapai 12-15 mmHg tetapi keadaan belum membaik maka pemberian cairan harus hati-hati karena dapat terjadi edema paru. Pada saat ini dipertimbangkan untuk memasang kateter arteri pulmonalis (*swanganz catheter*).¹⁶

Tabel 1. Karakteristik cairan kristaloid dan koloid¹⁵

	Kristaloid	Koloid
Efek volume	Kecil dan singkat	Besar dan lama
Tekanan onkotik	Rendah	tinggi (mempertahankan)
Reaksi anafilaktoid	Tidak ada	Rendah – sedang
Efek reologi darah	Tidak ada	Memperbaiki
Dosis	Tidak terbatas	Dekstran: 1,5 g/kg/BB/hari HES (6%:200.000) 2 g/kg BB/hari
Biaya	Murah	Mahal

II. Oksigenisasi dan bantuan ventilasi

Oksigen harus diberikan pada penderita sepsis terutama renjatan septik. Bila renjatan septik menetap selama 24-48 jam perlu dipertimbangkan intubasi endotrakeal dan ventilasi mekanik.^{3,16} Pada resusitasi cairan perlu dipantau dengan hati-hati karena dapat menyebabkan edema paru. Pada sindrom gagal napas (ARDS=*acute/adult respiratory distress syndrome*) sebagai komplikasi dari sepsis diberikan bantuan ventilasi dengan PEEP (*Positive End Expiratory Pressure*) untuk mencegah kolaps alveoli.^{5,16}

III. Antibiotika

Semua sumber infeksi harus dihilangkan. Pemilihan antibiotika tidak perlu menunggu hasil biakan kuman dan pada awalnya diberikan antibiotika spektrum luas.¹ Pemilihan antibiotika ditentukan oleh lokasi dan hasil yang terbaik secara empirik dari dugaan kuman penyebab (*best-guess*).¹ Bila sumber infeksi tidak jelas, semua dugaan bakteri yang dapat

menimbulkan sepsis harus dilenyapkan: bakteri Gram negatif, Gram positif, anaerob dan pada hal tertentu dipikirkan pula jamur sistemik.¹

Panduan pemilihan antibiotika pada sepsis (Bartlett, modifikasi):

1. Pengobatan awal aminoglikosid ditambah salah satu sefalosporin generasi ke-3 (*seftriakson*, *sefotaksim*, *sefoperazon* atau *seftazidim*), tikarsilin-asam klavulanat, imipenem-cilastatin
2. Bila dicurigai MRSA (*Methicillin Resistance Staphylococcus Aureus*): ditambah vankomisin, rifampisin
3. Infeksi intraabdominal ditambah metronidazol atau klindamisin untuk kuman anaerob
4. Infeksi saluran kemih
5. Neutropenia: monoterapi dengan seftazidim atau imipenem/meropenem

IV. Vasoaktif dan inotropik

Vasoaktif dan inotropik diberikan pada renjatan septik setelah resusitasi cairan adekuat. Noradrenalin (norepinefrin) dan dopamin dapat diberikan dan perlu dipertimbangkan ditambah dengan dobutamin.¹⁶ Pada penderita dengan takiaritmia noradrenalin lebih baik dibandingkan dengan dopamin, selain itu dapat diberikan fenilefrin. Pemakaian dopamin dosis rendah tidak didapatkan bukti kuat akan memperbaiki fungsi ginjal. Adrenalin walaupun dapat meningkatkan tekanan darah tidak dianjurkan karena akan menyebabkan gangguan pada perfusi splangnik dan metabolisme jaringan termasuk meningkatkan produksi asam laktat.¹⁶

Tabel 2. Obat-obat bantuan sirkulasi⁵

Nama	Farmakologi	Efek	Dosis
Epinefrin	Agonis α & β adrenergik	K, I, V	5-20 μ g/menit
Norepinefrin	Agonis α & β adrenergik	K, I, V	5-20 μ g/menit
Dopamin	Dopaminergik dan β adrenergik, progresif α adrenergik dengan peningkatan dosis	K, I, V	2-20 μ g/KgBB/menit
Dobutamin	Agonis β adrenergik	K, I, V	5-15 μ g/KgBB/menit
Fenilefrin	Agonis α adrenergik	V	2-20 μ g/menit

Ket: K=Kronotropik; I=Inotropik; V=Vasokonstriksi

V. Nutrisi

Dukungan nutrisi diperlukan pada penderita sepsis karena mempunyai kebutuhan kalori dan protein yang tinggi. Saat ini masih terjadi perdebatan mengenai kapan dimulai nutrisi enteral, komposisi dan jumlah yang diberikan.⁵ Nutrisi enteral dapat ditunda untuk beberapa saat sampai keadaan stabil (misal: 1-2 hari), keuntungan pemberian nutrisi enteral antara lain dapat dipertahankan *buffer* pH lambung dan mukosa usus, menghindari translokasi bakteri dari usus ke sirkulasi dan menghindari pemakaian kateter nutrisi parenteral yang akan meningkatkan risiko terjadinya infeksi baru.⁵

VI. Bantuan suportif lain

Transfusi darah harus dipertimbangkan pada Hb <8,0 g/dl dan diusahakan dipertahankan antara 8,0-10,0 g/dl. Belum didapatkan bukti bahwa Hb >10 g/dl akan memperbaiki konsumsi oksigen pada penderita dengan renjatan septic.¹⁶ Perlu diperhatikan bahwa resusitasi cairan akan menyebabkan hemodilusi, pemberian transfusi sel darah merah akan meningkatkan viskositas darah yang akan mengganggu mikrosirkulasi aliran darah pada penderita sepsis dan risiko karena transfusi seperti reaksi transfusi dan infeksi.¹⁶

Koreksi gangguan asam basa dan regulasi gula darah perlu dipertimbangkan terutama bila terdapat gangguan asam basa yang berat dan hiperglikemia atau hipoglikemia.¹⁶ Pemberian profilaksis terhadap *stress ulcer* dengan antagonis reseptor H₂ atau penghambat pompa proton diindikasikan pada penderita dengan risiko tinggi, seperti yang sedang menggunakan ventilator dan tidak dapat diberikan nutrisi secara enteral.⁵ Heparin biasa dan heparin dosis rendah dapat diberikan bila tidak terdapat kontraindikasi untuk pencegahan terjadinya trombosis vena dalam.⁵

Pengobatan Kontroversial

I. Kortikosteroid

Penelitian multisenter yang besar dengan menggunakan metilprednisolon 30 mg/kg berat badan selama 15 menit dilanjutkan 5 mg/kg berat badan tiap jam selama 9 jam pada 223 penderita (112 menerima kortikosteroid dan 111 plasebo) ternyata hasil tidak menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada angka kematian setelah 14 hari.¹⁷

Kortikosteroid hanya diindikasikan bila penderita terdapat insufisiensi adrenal.¹⁶

II. Nalokson

Nalokson merupakan antagonis opiat yang mempunyai kemampuan menghambat endorfin endogen, yang dikeluarkan dalam sepsis di mana endorfin berperan dalam ketidakstabilan kardiovaskular. Pada penelitian tersamar ganda, kontrol-plasebo tidak didapatkan perbedaan bermakna pada tekanan darah dan survival. Penelitian lain menggunakan nalokson selama 16-18 jam didapatkan perbedaan bermakna pada penurunan kebutuhan vasopresor dan memperbaiki volume stroke dan denyut jantung dibanding plasebo.⁶

III. Antiinflamasi non steroid

Penelitian dengan menggunakan ibuprofen pada hewan percobaan memperlihatkan hambatan terhadap respons kardiovaskular akibat rangsangan TNF α dan IL-1, tetapi penelitian pada manusia dengan renjatan septic tidak memperlihatkan adanya perbaikan hemodinamik.⁶

Pengobatan Masa Depan (*Emerging*)

I. Antitrombin III

Antitrombin III merupakan glikoprotein rantai tunggal

dengan berat molekul 65.000 Dalton, diproduksi di hati. AT III ini merupakan penghambat proses koagulasi yang penting. Pada sepsis, terjadi penurunan kadar plasma AT III karena konsumsi akut. Sitokin proinflamasi menyebabkan pelepasan Plasminogen Activator Inhibitor-I atau PAI-I yang merupakan penghambat fibrinolisis kuat. Pada keadaan sepsis ini terjadi ketidakseimbangan antara faktor koagulasi dan fibrinolisis sehingga terjadi keadaan hiperkoagulabilitas.²⁴ Pemberian AT III akan mempertahankan kadar AT III dan menyebabkan penurunan konsentrasi PAI-1 sehingga diharapkan akan efektif untuk memperbaiki atau mencegah gagal organ.²⁴ Peranan AT III diduga mempunyai peran juga sebagai antisitokin dan antiaktivasi leukosit pada endotel pembuluh darah selain efek antitrombin pada sirkulasi darah.²⁴ Blauhut dkk, melaporkan penelitian 51 penderita renjatan septic dan koagulasi intravaskular diseminata (KID) didapatkan AT III akan mempercepat status koagulasi walaupun tidak didapatkan perbedaan pada angka mortalitas, Fourrier dkk, melaporkan penelitian acak, tersamar ganda, plasebo-kontrol didapatkan penurunan mortalitas sebesar 44% walaupun secara statistik tidak bermakna.⁶

II. Immunoglobulin

Penggunaan immunoglobulin telah dilakukan pada penderita sepsis dan meningitis bakterial. Kalbeim melaporkan penggunaan 5S immunoglobulin pada 5 penderita sepsis di mana 4 orang hidup dan 1 orang lainnya meninggal.¹⁸

III. Anti Endotoksin

Penelitian terhadap antibodi monoklonal menggunakan E 5 murin suatu IgM pada lipid A dilakukan terhadap 468 penderita dengan sepsis Gram negatif yang diberikan 2 mg/kg berat badan dalam 24 jam intravena pada 242 penderita dan 226 lainnya plasebo. Hasil penelitian menunjukkan penurunan angka mortalitas setelah 30 hari pada penderita yang tidak mengalami renjatan (30% yang diberikan E 5 murin dan 43% plasebo). Pada 179 penderita yang mengalami renjatan tidak didapatkan perbedaan bermakna dengan plasebo.^{19,20}

Penelitian lain dengan menggunakan antibodi monoklonal IgM HA-IA (didapatkan dari limpa penderita yang telah divaksinasi *strain* mutan J 5 *E. coli*) dilakukan pada 543 penderita dengan sepsis.²⁰ Penelitian dilakukan dimana 262 penderita mendapat 100 mg HA-IA intravena dan 281 plasebo. Terdapat penurunan angka mortalitas dari 200 penderita dengan bakteremia negatif. Pada penderita dengan bakteremia negatif dan renjatan juga didapatkan penurunan angka mortalitas setelah 28 hari. Penelitian lanjutan (CHES *study*) terhadap 2.199 penderita ternyata terdapat peningkatan angka mortalitas yang diberikan HA-IA dibanding plasebo sehingga penelitian dihentikan.

IV. Anti tumor necrosis factor (TNF)

Penelitian awal dari Exley dkk, pada 14 penderita

dengan renjatan septik yang diberikan rekombinan anti TNF dengan dosis 0,4-10 mg/kg berat badan didapatkan hasil anti TNF akan memperbaiki hasil tekanan arterial rata-rata 24 jam.²⁰ Penelitian multisenter yang besar (INTERSEPT) menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada angka mortalitas antara yang diberikan anti TNF dan plasebo. Pada penderita dengan renjatan septik didapatkan waktu pemulihan setelah renjatan lebih cepat pada kelompok yang diberi anti TNF dibanding plasebo.²¹

V. Antagonis reseptor interleukin-1

Gordon dkk, melaporkan bahwa antagonis reseptor interleukin-1 efektif dalam menurunkan angka mortalitas setelah 28 hari pada penderita dengan sindrom sepsis dan hal ini bergantung pada dosis yang diberikan.²¹ Penelitian multisenter besar pada penderita sindrom sepsis yang mendapatkan terapi standar ditambahkan dengan antagonis reseptor interleukin-1 dalam 3 dosis berbeda (1.000 mg dilanjutkan 17,67 dan 133 mg/jam infus selama 72 jam) didapatkan penurunan angka mortalitas tergantung dosis.²² Pada kelompok plasebo angka mortalitas sebesar 44%, kelompok dosis 17 mg angka mortalitas 32%, kelompok 67 mg angka mortalitas 25% dan kelompok 67 mg angka mortalitas 16%.

VI. Anti nitric oxide (NO)

Produksi NO yang berlebihan (*inducible* NO) akan menyebabkan vasoplegia, depresi miokard gangguan pada regulasi aliran darah lokal dan melalui berbagai interaksi dengan radikal bebas akan menyebabkan kerusakan sel.²² NO diproduksi melalui jalur L-arginine yang membutuhkan enzim NO *synthase*. Saat ini berbagai penelitian sedang dilakukan untuk menghambat terjadinya pembentukan NO yang berlebihan.

Kesimpulan

Angka kejadian dan angka kematian sepsis dan komplikasinya masih cukup tinggi walaupun telah didapatkan kemajuan teknologi kedokteran dalam usaha penanganan sepsis.

Patogenesis sepsis masih belum jelas benar dan masih banyak kontroversi dalam pemahaman tentang terjadinya sepsis.

Diagnosis sepsis dibuat dengan ditemukannya dua atau lebih manifestasi respons inflamasi sistemik dan ditemukannya kecurigaan terjadinya infeksi. Beberapa pemeriksaan penunjang seperti tes prokalsitonin, tes Limulus dan gluklan berguna untuk menunjang diagnosis dan menilai prognosis.

Penanganan sepsis meliputi pengobatan baku (cairan, antibiotika, vasoaktif/inotropik, dll), kontroversial dan masa depan (AT III, imunoglobulin, anti TNF, dll).

Saat ini masih dilakukan berbagai penelitian masa depan terutama dalam usaha menurunkan angka mortalitas sepsis dan komplikasinya. **DM**

Daftar Pustaka

1. Zulkarnain HI. **Penanganan pasien sepsis dan renjatan septik**. In: Sudoyo AW, Setiati S, Alwi I, Bawazier LA, Mansyoer A, eds. Naskah Lengkap Pertemuan Ilmiah Tahunan Penyakit Dalam, Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI, Jakarta; 1999.p.1-8
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. **Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis ACCP/SCCM consensus conference**. Chest 1992; 101:1644-55
3. Astiz ME, Rackow EC. **Septic shock**. Lancet 1998; 351:1501-5
4. Bone RC. **The pathogenesis of sepsis**. Ann of Intern Med 1991; 115:457-69
5. Wheeler AP, Bernard GR. **Treating patients with severe sepsis**. NEJM 1999; 340:207-14
6. Suhendro. **Syok septik**. In: Subekti I, Lydia A, Rumende CM, Syam AF, Mansjoer A, Suprohaita. **Prosiding Simposium Penatalaksanaan Kedaruratan di Bidang Ilmu Penyakit Dalam**. Jakarta: Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2000.p.59-66
7. Fagan AE, Singer M. **Immunotherapy in the management of sepsis**. Postgrad Med J 1995; 71:71-8
8. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. **Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of disease process**. Chest 1997; 112:235-43
9. Bone RC. **Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and CARS**. Crit Care Med 1996; 24:1125-8
10. Bone RC. **Gram positive organism and sepsis**. Arch Intern Med 1994; 154:26-34
11. Widodo D, Suhendro. **Peran sitokin pada penyakit infeksi**. Siang Klinik Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPNKM, Juni 1997
12. Lynn WA. **Anti-endotoxin therapeutic options for the treatment of sepsis**. J of Antimicrobial Chemotherapy 1998; 41(Suppl):A71-80
13. Suhendro. **Manfaat tes serologi pada penentuan antimikroba**. In: Sudoyo AW, Markum HMS, Setiati S, Alwi I, Gani RA, eds. Naskah Lengkap Pertemuan Ilmiah Tahunan Penyakit dalam, Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI, Jakarta; 1998.p.55-60
14. Suhendro. **Perkembangan diagnosis sepsis/infeksi berat**. Jakarta Antimicrobial Update, Juni 2000
15. Kreimier U, Peter K. **Strategies of volume therapy in sepsis and systemic inflammatory syndrome**. Kidney International 1998; 64(Suppl):S75-9
16. Kvetan V, Mustafa I, Dobb G. **Resuscitation of patient in septic shock**. **1st Asia-Pacific Consensus Conference in Critical Care Medicine**. Crit Care and Shock 1998; 1:57-74
17. The Veteran Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. **Effect of high dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis**. NEJM 1987; 317:659-65
18. Kalbheim HJ. **Therapy of sepsis with 5S immunoglobulins**. In: Dammacco F. Immunoglobulin in therapy. Marburg Med Verl Ges 1995:28-32
19. Bone RC. **Critical evaluation of new agents for the treatment of sepsis**. JAMA 1991; 266:1686-91
20. John RC, Dorinski PM. **Immunologic therapy for ARDS, septic shock and multiple organ failure**. Chest 1993; 103:932-43
21. Cohen J, Carlet J. **INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factors in patients with sepsis**. Crit Care Med 1996; 24:1431-40
22. Fisher CJ, Slotman GJ, Opal SM, et al. **Initial evaluation of human recombinant interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of septic syndrome. A randomized open label, placebo-controlled multicenter trial**. Crit Care Med 1994; 22:12-21
23. Parrat J. **Nitric oxide in sepsis and endotoxaemia**. J of Antimicrobial Chemotherapy 1994; 41(Suppl):A31-39
24. Mustafa I, Thys LG, Kubota T. **A new concept to manage severe infection and sepsis**. The 5th Jakarta International Symposium on Shock and Critical Care, Jakarta, August 1998



Foto bersama saat Pengukuhan Prof. dr. H. Nurul Akbar, SpPD-KGEH sebagai Guru Besar FKUI. Dari kiri ke kanan Prof. dr. H.M. Sjaifoellah Noer beserta istri, Prof. dr. H. Nurul Akbar, SpPD-KGEH beserta istri, Prof. dr. H. Ali Sulaiman, SpPD-KGEH beserta istri

Prof. dr. H. Nurul Akbar, SpPD-KGEH Ahli di Bidang Hepatologi

Prof. dr. H. Nurul Akbar, SpPD-KGEH lahir di Batu Sangkar tepatnya 25 April 1943 di tengah keluarga guru. Di mana ayahnya Nurmana Zikry dan ibu Zanibar menghabiskan seluruh hidupnya sebagai guru. Beliau menikah dengan Sulmawaty di tahun 1972. Dari pernikahannya beliau mempunyai 4 (empat) orang anak, yaitu: dr. Femmy, SpPD, Nadra Iovanny, ST, Arini Safira, SKed. dan Farid Aditya. sekarang ini beliau berdomisili di Jl. Taman Amir Hamzah No. 20 Proklamasi - Jakarta Pusat 10320.

Prof. Nurul dikukuhkan sebagai Guru Besar FKUI dalam Ilmu Penyakit Dalam pada tanggal Agustus 1998. Pidato pengukuhanannya adalah mengenai "Perkembangan Mutakhir Virus Hepatitis - Dampak Terhadap Masyarakat dan Upaya

Pencegahan". Topik ini dipilih oleh Prof. Nurul karena beliau merasa banyaknya kemajuan yang telah terjadi dalam bidang virus hepatitis di samping masalah yang berkembang dalam masyarakat akibat kurang pengetahuan mengenai virus hepatitis. Masalah ini menjadi besar karena pengidap virus hepatitis bisa mencapai 10% untuk hepatitis B dan C serta mencapai lebih dari 20% populasi normal bila ditambah dengan pengidap virus hepatitis G dan virus hepatitis TT.

Ketertarikan Prof. Nurul dibidang hepatologi, awalnya diperkenalkan oleh Prof. dr. H.M. Sjaifoellah Noer. Pada waktu itu Prof. dr. H.M. Sjaifoellah Noer menawarkan kepada beliau untuk membantunya mengembangkan Subbagian Hepatologi FKUI/RSCM. Dan

Prof. Nurul dikukuhkan sebagai Guru Besar FKUI dalam Ilmu Penyakit Dalam pada tanggal Agustus 1998. Pidato pengukuhanannya adalah mengenai "Perkembangan Mutakhir Virus Hepatitis - Dampak Terhadap Masyarakat dan Upaya Pencegahan".

dari beliau, Prof. Nurul mendapatkan sponsor pengusulan untuk menjadi Guru Besar.

Prof. Nurul menamatkan pendidikan kedokteran di FKUI pada tahun 1967. Kemudian beliau melanjutkan pendidikan dokter spesialis Ilmu Penyakit Dalam FKUI Jakarta tahun 1970-1975. Pada tahun 1976-1980 melanjutkan pendidikan Gastroentero-Hepatologi, Ilmu Penyakit Dalam FKUI dan tahun 1989 mengikuti pendidikan konsultan Gastroentero-Hepatologi, PAPDI, Jakarta.

Beberapa pelatihan atau kursus tambahan yang pernah beliau ikuti, antara lain mengikuti pendidikan hepatologi di Kassel - Jerman Barat pada tahun 1979. Di sini beliau banyak mendapatkan bimbingan di bidang hepatologi oleh Prof. Dr. E. Wildhirt yang merupakan Guru Besar pada Bagian Hepatologi Fakultas Kedokteran di Kassel, Jerman Barat. Kemudian pada tahun 1980 mengikuti pendidikan lanjutan hepatologi di University of Tokyo, Japan. Di sini, beliau juga banyak mendapatkan pengajaran dan bimbingan oleh Prof. Hiroshi Suzuki yang sejak dari University of Tokyo sampai di Yamashita Medical School, Prof. Makoto Mayumi dari Jichi Medical school, Prof. Shiro Iino beserta Dr. Yasuo Endo dari University of Tokyo dalam melakukan penelitian dalam bidang Hepatologi khususnya virus hepatitis. Di tahun 1985 beliau mengikuti *Clinical Research Methodology Course* di Jakarta. Tahun 1995 mengikuti pelatihan Ultrasonografi Invasif, University of California, Sacramento, Amerika Serikat. Di tahun 1997 mengikuti *facilitator training (trainer: Dirk Hulverscheidt, Jerman)* di Jakarta.

Ada beberapa kepengurusan dalam organisasi profesi yang digeluti oleh beliau, yaitu: sebagai Ketua PPHI cabang Jakarta dari tahun 1980 sampai sekarang, Ketua gabungan PEGI, PGI, PPHI cabang Jakarta dari tahun 1995 sampai sekarang. Sebagai Ketua II PAPDI cabang Jakarta dari tahun 1995-1999 dan *Councillor Asian Pacific Study for the Liver* tahun 1995-1999. Pada tahun 1995, beliau menjadi Ketua Pengurus Besar Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia sampai tahun 1999. Sekarang ini beliau menjadi Ketua Dewan Penilai Keahlian PPHI-PGI.

Di samping itu beliau juga mengikuti berbagai keanggotaan dalam organisasi profesi, yaitu: sebagai anggota Ikatan

Prof. dr. H. Nurul Akbar, SpPD-KGEH
sering berperan aktif dalam pertemuan ilmiah
tingkat nasional maupun internasional,
seperti mengikuti berbagai Kongres
Internasional dan Nasional, di antaranya pada
pertemuan Internasional, Prof. Nurul sering
memberikan presentasi, poster dan sebagai
invited speaker serta menjadi utusan untuk
Sidang Organisasi Pertemuan Internasional.

Dokter Indonesia (IDI) dari tahun 1970-sekarang, anggota Perhimpunan Ahli Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) dari tahun 1970-sekarang, anggota PGI dari tahun 1976-sekarang, anggota PEGI dari tahun 1980-sekarang, anggota PPHI dari tahun 1980-sekarang, anggota perkumpulan ultrasonografi dan biologi dari tahun 1989-sekarang, *member of Asian Pacific Study of the Liver* pada Februari 1990-sekarang dan anggota *International Club of Gastroenterology* tahun 1992-sekarang.

Prof. Nurul juga mempunyai beberapa daftar karya ilmiah dimana beliau sebagai penulis utamanya baik di tingkat internasional maupun nasional sebanyak 38 karya ilmiah dan sebagai penulis jiran sebanyak 40 karya ilmiah.

Beliaupun sering berperan aktif dalam pertemuan ilmiah tingkat nasional maupun internasional, seperti mengikuti berbagai Kongres Internasional dan Nasional, di antaranya pada pertemuan internasional, Prof. Nurul sering memberikan presentasi, poster dan sebagai *invited speaker*, serta menjadi utusan untuk Sidang Organisasi Pertemuan Internasional.

Tanda penghargaan yang beliau peroleh, antara lain: Piagam Penghargaan Juned Puspongoro sebagai peneliti terbaik IDI: pemenang Harapan II (1993), Piagam Kehormatan Satyalancana Karya Satya 20 tahun (19 Maret 1996), Piagam Penghargaan dari Universitas Indonesia sebagai pemenang Lomba Penelitian 1996

Universitas Indonesia: Pemenang Harapan I (22 Februari 1997), Piagam penghargaan sebagai Pemenang III sebagai Penulis Utama Pagelaran Penelitian terbaik FKUI 1996 FKUI, Jakarta dan pemenang ke-II sebagai penulis jiran (10 April 1997), Piagam penghargaan lomba penelitian terbaik universitas Indonesia: Pemenang II, Pemenang Harapan I, Pemenang Harapan III (9 Februari 1998), Piagam Penghargaan sebagai peneliti terbaik Fakultas Kedokteran universitas Indonesia tahun 1997 (19 Februari 1998), piagam penghargaan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dalam lomba penelitian: Pemenang III (1998).

Sebelum kami akhiri penulisan profil Prof. dr. H. Nurul Akbar, SpPD-KGEH, ada sebuah petikan yang kami ambil dari buku penguatan beliau, yaitu:

"Jadilah sebagai orang yang memahami ilmu, dan janganlah menjadi orang yang hanya pandai memberitakan/ menyampaikan ilmu saja.

Seorang belum dinamakan berilmu sebelum ia mengamalkan ilmunya.

Barang siapa bertambah ilmunya, tetapi tidak bertambah hidayahnya, maka ia semakin jauh dari Allah."

(Al Hadits)

Mungkin petikan ini bisa menjadi acuan pula buat para generasi muda yang sedang menimba ilmu. Bahwasanya ilmu yang mereka peroleh di kemudian hari harus bisa diamalkan untuk kepentingan orang banyak. **DM**



Pembaca yang budiman,

Pada edisi kali ini kembali DEXA Media melayani permintaan penelusuran jurnal. Di bawah ini akan diberikan daftar isi beberapa jurnal terbaru yang dapat anda pilih. Bila anda menginginkannya, mohon halaman ini difotokopi, artikel yang dimaksud diberi tanda ✓ dan dikirimkan ke alamat redaksi.

- Avian Influenza A (H5N1).** Journal of Clinical Virology 2006; 35:2-13
- Glucosamine, Chondroitin Sulfat, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis.** NEJM 2006; 354(8):795-808
- Osteoarthritis of the Knee.** NEJM 2006; 354(8):841-8
- The Effects of Prophylactic Iron Given in Prenatal Supplements on Iron Status and Birth Outcomes: A Randomized Controlled Trial.** American Journal of Obstetrics and Gynecology 2006; 194:512-9
- The Incidence and Risk Factors for Developing Dry Eye after Myopic LASIK.** American Journal of Ophthalmology 2006; 141(3):438-45
- Nosocomial Pneumonia: State of the Science.** Am J of Infect Control 2006; 34:84-93
- Infection in Acute Burn Wounds Following the Bali Bombings: A Comparative Prospective Audit.** Burns 2006; 32:139-44
- Cosmetic Aspects of Pregnancy.** Clinics in Dermatology 2006; 24:133-41
- Triple Therapy in Type 2 Diabetes. Insulin Glargine or Rosiglitazone Added to Combination Therapy of Sulfonylurea Plus Metformin in Insulin-Naive Patients.** Diabetes Care 2006; 29:554-9
- Cigarette Smoking, Regular Exercise, and Peripheral Blood Flow.** Atherosclerosis 2006; 185:201-5. Atherosclerosis 2006; 185:201-5
- Diagnosis and Management of Diastolic Dysfunction and Heart Failure.** Am Fam Physician 2006; 73:841-6
- Cyclooxygenase-2 Expression in Otitis Media with Effusion.** American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery 2006; 27:81-5
- Nitric Oxide as a Clinical Guide for Asthma Management.** J Allergy Clin Immunol 2006; 117:259-62
- Treatment of Peripheral Neuropathic Pain: A Simulation Model.** European Journal of Pain 2006; 10:279-85
- Guidelines for the Use of Antidepressants in Painful Rheumatic Conditions.** European Journal of Pain 2006; 10:185-92

- 1). **The 6th Asian & Oceanian Epilepsy Congress**
Tempat: Denpasar
Tanggal: 20 – 23 Mei 2006
Sekretariat:
 ILAE/IBE Congress Sekretariat 16 Mountdown Road,
 Walkinson Dublin 12, Ireland
Telp: +353 1 4097796
Faks: +353 1 4291290

- 2) **Pertemuan Ilmiah Khusus XI – 2006 Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)**
Tempat: Hotel Planet Holiday, Batam
Tanggal: 28 Juni – 01 Juli 2006
Sekretariat:
 SMF Paru RS Otorita Batam Jl. Cipto Mangunkusumo,
 Sekupang Batam atau SMF Pulmonology RSUD
 Pekanbaru Jl. Diponegoro No. 2 Pekanbaru – Riau
E-mail: pik2006_batam@yahoo.com; pik2006@
 transpanorama.com; dr_zarfiardy@yahoo.com
Telp: 0778-325121 ext 304, 324 / 0761-2161821657
Faks: 0778-327629
Contact: Teddy Martus C / Noni

- 3) **Kongres Nasional XIII Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI)**
Tempat: Palembang
Tanggal: 08 – 12 Juli 2006
Sekretariat:
 Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI /RSMH Jl. Jend.
 Sudirman Km 3,5 Palembang
Telp/Faks: 0711-378011, 318244

- 4) **Seminar & Workshop PASTI (Perkumpulan Awet Sehat Indonesia) – Body On Fire: Silent Inflammation**
Tempat: Hotel Borobudur, Jakarta
Tanggal: 15 Juli 2006
Sekretariat:
 PASTI Jl. Sultan Iskandar Muda No. 30 A-B Jakarta
 12240
Telp: 021-7290623
Faks: 021-72895871
Contact: Dr. Fredy Wilmana / Dr. Arjati Daud

- 5) **Liver Update 2006**
Tempat: Hotel Borobudur, Jakarta
Tanggal: 28 – 30 Juli 2006
Sekretariat:
 Global Medica Communications Jakarta
E-mail: globalmedica@cbn.net.id
Telp: 021-30041026 / 4532202 / 30042089

- 6) **Collegium Internationale Geronto Pharmacologicum Congress 2006**
From Traditional Through Bio-Molecular to Nano-Technology Medication
Tempat: Balai Sidang Jakarta Convention Center
Tanggal: 10 – 13 Agustus 2006
Sekretariat:
 PT Pharma Pro Int. Taman Palem Lestari, Ruko Fantasi
 Blok W/29 Jakarta – Indonesia
E-mail: cigp@cigp.org / pharmapro@cbn.net.id
Telp: 62-21-55960180
Faks: 62-21-55960179
Contact: Sri Witarti
Website: http://www.cigp.org

- 7) **8th Asian Congress of Urology of the Urological Association of Asia**
Tempat: Bali International Convention Centre (BICC),
 The Westin Resort Nusa Dua – Bali
Tanggal: 22 – 26 Agustus 2006
Sekretariat:
 8th ACU Bali 2006 Sekretariat, PO BOX 888, JAT
 13000, Jakarta – Indonesia
E-mail: acu2006@cbn.net.id; globalmedica@cbn.net.id
Telp: 62-21-30041026, 4532202
Faks: 62-21-30041027, 4535833,30.
Website: http://www.acu2006.com

- 8) **The First Asia Pacific Conference on Avian Influenza**
Tempat: Jakarta
Tanggal: 01 – 02 September 2006
Sekretariat:
 Global Medica Communications Jakarta
E-mail: globalmedica@cbn.net.id
Telp: 021-30042089
Faks: 021-30041027

- 9) **Australasia Conference on Anti Aging Medicine**
Tempat: Bali International Convention Centre, Bali
Tanggal: 07 – 10 September 2006
Sekretariat:
 Pacto Convex Lagoon Tower, Level B-1 Jakarta Hilton
 International
 Jl. Gatot Subroto, Jakarta
Telp: 62-21-5705800 ext 435
Faks: 62-21-5705798