



JURNAL KEDOKTERAN NANGGROE MEDIKA

VOL. 1 | NO. 1 | Maret 2018

- **Gambaran Kadar Alkaline Phosphatase (ALP) Sebelum dan Sesudah Khemoterapi pada pasien Kanker Payudara di RSUD Dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh**
- **Survey Angka Infeksi Rumah Sakit tentang Infeksi Aliran Darah Primer di RSUD Dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh**
- **Perubahan Kadar Asam Urat pada Darah Mencit (*Mus Musculus*) yang Diinduksi dengan Kalium Oksonat Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight)**
- **Kerusakan Matriks Ekstraseluler pada Invasi dan Metastasis Sel Kanker**
- **Tantangan dalam Diagnosis dan Tatalaksana Tuberkulosis pada Anak**
- **Arti Klinis Urinalisis pada Penyakit Ginjal**
- **Keamanan pada Makanan Pendamping Air Susu Ibu (MPASI)**
- **Sindrome Guillain Barre**
- **Aspek Klinis dan Tatalaksana Thalasemia pada Anak**
- **Penggunaan Kortikosteroid dalam Praktek Klinis**
- **Tinjauan Berbagai Aspek pada Euthanasia**
- **Manifestasi Klinis dan Tatalaksana Dermatitis Atopik**
- **Degradasi DNA pada Jenazah yang Sudah Sangat Membusuk**
- **Hyaluronan dalam Bidang Dermatologi**
- **Asites Non sirotik dengan penyebab Extraovarian Peritoneal Carcinoma**



Pelindung dan Penasehat	: Direktur Eksekutif Pusat Kajian Kedokteran dan Kesehatan Aceh
Pemimpin Redaksi/ Penanggung Jawab	: Dr. dr. Bakhtiar, SpA, MKes.
Anggota Redaksi	: dr. Irmaini, MPH dr. Novi Maulina, MMSc dr. T. Yusriadi, SpBA dr. Tita Menawati Liansyah, MKes
Mitra Bestari (Peer Reviewer)	: Prof. Dr. dr. Nanan Sekarwana, SpAK, MARS (FK Unpad, Bandung) Dr. dr. Muhammad Yamin, SpJP (K), FIHA, FSCAI (FK UI, Jakarta) Dr. dr. Maimun Syukri, SpPD, KGH, FINASIM (FK Unsyiah, Banda Aceh) Dr. dr. Aryono Hendarto, SpAK (FK UI, Jakarta) dr. Insan Sosiawan A. Tunru, PhD (FK Yarsi, Jakarta) Dr. dr. Rajuddin, SpOG, K-FER (FK Unsyiah, Banda Aceh) Dr. dr. Oki Suwarsa, SpKK-K (FK Unpad, Bandung) Dr. dr. Syahrul, SpS(K) (FK Unsyiah, Banda Aceh) Dr. dr. Mulyadi, SpP(K) (FK Unsyiah, Banda Aceh) Dr. dr. Azharuddin, SpOT-K-Spine, FICS (FK Unsyiah, Banda Aceh)
Redaktur Pelaksana	: dr. Aulia Rahman Putra
Produksi dan Distribusi	: Ghazi Maulana
Tata Usaha dan Keuangan	: Nursyamsu Ismail

Alamat Redaksi	: Jl. Seuke Satu No. 18. Kopelma Darussalam Banda Aceh 23111
Telp	: +62 811 6831 966
e-mail	: jknamed@gmail.com
Penerbit	: Pusat Kajian Kedokteran dan Kesehatan Aceh

PETUNJUK UNTUK PENULIS

Ruang lingkup

Jurnal Kedokteran Delta Medika memuat publikasi naskah ilmiah yang dapat memenuhi tujuan penerbitan jurnal ini, yaitu menyebarkan teori, konsep, konsensus, petunjuk praktis untuk praktek sehari-hari, serta kemajuan di bidang ilmu kedokteran untuk dokter spesialis dan dokter umum di seluruh Indonesia. Tulisan hendaknya memberi informasi baru, menarik minat dan dapat memperluas wawasan para dokter. Disamping itu, tulisan juga dapat memberi alternatif pemecahan masalah, diagnosis, terapi, dan pencegahan.

Secara umum, ruang lingkup tulisan dalam Jurnal Kedokteran Delta Medika adalah: artikel hasil penelitian, tinjauan pustaka, dan laporan kasus. Tulisan dalam jurnal ini merupakan pandangan/ pendapat masing-masing penulis dan tidak selalu merupakan pandangan atau kebijakan instansi/lembaga/bagian tempat kerja si penulis.

Bentuk Naskah

Naskah yang dikirimkan kepada redaksi adalah naskah yang khusus untuk diterbitkan oleh Jurnal Kedokteran Delta Medika. Bila naskah tersebut pernah dibahas atau dibacakan dalam suatu pertemuan ilmiah, hendaknya diberi keterangan mengenai nama, tempat, dan saat berlangsungnya pertemuan tersebut. Naskah diketik dengan spasi ganda di atas kertas putih berukuran A4, satu muka, dengan garis tepi minimum 2,5 cm. Panjang naskah tidak melebihi 10 halaman. Naskah disusun menggunakan bahasa Indonesia atau Inggris. Bila menggunakan bahasa Indonesia, hendaknya mengikuti kaidah-kaidah bahasa Indonesia yang berlaku. Istilah medis sedapat mungkin menggunakan istilah bahasa Indonesia yang baku. Redaksi berhak mengubah susunan bahasa tanpa mengubah isinya.

Naskah dikirimkan kepada: Redaksi Jurnal Kedokteran Delta Medika, d/a Jl. Sukajadi No 126- Bandung 40161. P.O.BOX 1095 Bandung 40010. Atau: E-mail : bpkdelta@yahoo.com

Judul dan Nama Pengarang

Judul ditulis lengkap dan jelas, tanpa singkatan. Nama (para) pengarang ditulis lengkap, disertai gelar akademiknya, institusi tempat pengarang bekerja, dan alamat pengarang serta nomor telepon, fax, atau e-mail untuk memudahkan korespondensi.

Abstrak dan Kata Kunci

Setiap naskah artikel asli dan tinjauan pustaka hendaknya disertai abstrak, ditulis dalam bahasa Indonesia atau Inggris. Abstrak ditulis pada halaman pertama di bawah nama dan institusi. Panjang abstrak 100-150 kata untuk naskah panjang atau 50-100 kata untuk naskah pendek. Kata kunci dicantumkan pada halaman yang sama dengan abstrak.

Tabel dan Gambar

Tabel dan gambar yang melengkapi naskah dibuat se-jela-jelanya dengan tinta hitam agar dapat langsung direproduksi, diberi nomor sesuai dengan urutan pemunculannya dalam naskah. Judul tabel ditulis di atas dan catatan di bawahnya. Jelaskan semua singkatan yang digunakan. Gambar (termasuk skema atau grafik) hendaknya jelas. Judul gambar hendaknya ditulis di bawah gambar. Asal rujukan tabel dan gambar dituliskan di bawahnya.

Penulisan Daftar Pustaka

Daftar pustaka ditulis menurut sistem Vancouver. Rujukan di dalam naskah (teks) harus disusun menurut angka

sesuai dengan penampilannya dalam nask.

Nama Penulis

Tuliskan semua nama pengarang bila kurang dari tujuh. Bila jumlah pengarang tujuh orang atau lebih, tuliskan hanya 3 pengarang pertama dan tambahkan dkk.

1. Penulis pribadi

Weler PF. Human eosinofil. J. Allergy Clin Immunol 1997;100: 283-7.

2. Organisasi sebagai penulis.

World Health Organization. Global influenza program surveillance network. Emerg Infect Dis 2005; 11: 1512-4.

3. Tanpa nama penulis.

Cancer in South Africa [editorial] S. Afr Med J 1994; 84: 15

Naskah dari Jurnal

1. Naskah utama dalam jurnal/majalah

Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA. Diagnosis, treatment and long term management of kawasaki disease. Circulation 2004; 110: 2747-71.

2. Naskah suplemen dalam jurnal/majalah

Solomkin JS, Hamsel DL, Sweet R, dkk. Evaluation of new infective drugs for the treatment of intrabdominal infection. Clin Infect Dis 1992; 15 Suppl I: S33-42.

Naskah dari Buku dan Monograf

3. Buku yang ditulis oleh penulis perseorangan.

Miller FJW. Tuberculosis in children. Edisi ke-1. London: Churchill Livingstone, 1982.

4. Penulis sebagai penyunting.

Galvani DW, Cawley JC, Penyunting. Cytokine therapy. New York: Press Syndicate of the University of Cambridge; 1992.

5. Bab dalam buku

Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki disease. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, penyunting. Nelson's textbook of pediatrics; edisi ke-16. Philadelphia: WB Saunders, 2000. h. 725-7.

6. Prosiding konferensi

Kimura J, Shibasaki H, penyunting. Recent advances in clinical neurophysiology. Prosiding dari 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; Kyoto, Jepang; 15-19 Oktober 1995. Amsterdam: Elsevier; 1996.

7. Makalah dalam konferensi

Bengston S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. Dalam: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O, penyunting MEDINFO 92. Proceeding the 7th World Congress on Medical Informatics: Sep 6-10, 1992. h. Geneva, Swiss. Amsterdam: North Holland; 1992. h.1561-5.

8. Laporan Ilmiah

Akutsu T. Total heart replacement device. Bethesda: National Institute of Health, National Heart and Lung Institute; 1974 Apr. Report No: NHH-NHL 1-69-2185-4

9. Disertasi

Hadinegoro SRS. Telaah endotoksemia pada perjalanan penyakit demam berdarah dengue: perhatian khusus pada syok, produksi TNF- α interleukin 6 sebagai factor predictor demam berdarah dengue berat [disertasi]. Jakarta: Universitas Indonesia; 1996.

10. Artikel dalam koran

Bellamy C. Gizi bayi adalah investasi masa depan. Kompas 26 Januari 2000; hal 8 kolom 7-8.

11. Artikel jurnal dalam format elektronik

Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial online] Jan-Mart 1995 [cited 5 Jan 1996] ; 1910: [20 screen]. Didapat dari: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

12. Monograf dalam format elektronik

CDI, Clinical dermatology illustrated [monograf on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia group, producers. Edisi ke-2. Versi 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

13. Naskah dari file computer

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [program komputer]. Versi 2.2. Orlando (FL); Computerized Educational System; 1993.

M. Riswan, Desy Permatasari	: Gambaran Kadar Alkaline Phosphatase (ALP) sebelum dan sesudah Khemoterapi pada pasien Kanker Payudara di RSUD Dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh	1
Buchari Buchari	: Survey Angka Infeksi Rumah Sakit tentang Infeksi Aliran Darah Primer di RSUD Dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh	8
Cut Murzalina, Khrisna W. Sucipto, Aga Aslam	: Perubahan Kadar Asam Urat pada Darah Mencit (Mus Musculus) yang Diinduksi dengan Kalium Oksonat Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Daun Salam (Syzygium polyanthum Wight)	12
Meutia Maulina	: Kerusakan Matriks Ekstraseluler pada Invasi dan Metastasis Sel Kanker-Tantangan dalam Diagnosis dan Tatalaksana Tuberkulosis pada Anak	19
Bakhtiar Bakhtiar	: Tantangan dalam Diagnosis dan Tatalaksana Tuberkulosis pada Anak	27
Sarah Firdausa, Pranawa, Satryo Dwi Suryantoro	: Arti Klinis Urinalisis pada Penyakit Ginjal	34
Tisnasari Hafsa	: Keamanan pada Makanan Pendamping Air Susu Ibu (MPASI)	44
Julia fitriany, Netty Heriyani	: Sindrome Guillain Barre	54
Tita Menawati Liansyah, Heru Noviat Herdata	: Aspek Klinis dan Tatalaksana Thalasemia pada Anak	63
T. Mamfaluti	: Penggunaan Kortikosteroid dalam Praktek Klinis	70
Zulfa Zahara, Margarita Maria Maramis	: Tinjauan Berbagai Aspek pada Euthanasia	75
Wahyu Lestari	: Manifestasi Klinis dan Tatalaksana Dermatitis Atopik	84
Taufik Suryadi	: Degradasi DNA pada Jenazah yang Sudah Sangat Membusuk	91
Elfa Wirdani Putri	: Hyaluronan dalam Bidang Dermatologi	97
Fauzi Yusuf, Zuldian Syahputera	: Asites Non sirotik dengan penyebab Extraovarian Peritoneal Carsinoma	104

Gambaran Kadar Alkaline Phosphatase (ALP) Sebelum dan Sesudah Kemoterapi pada Pasien Kanker Payudara di RSUD Dr.Zainoel Abidin, Banda Aceh

M Riswan, Desy Permatasari

*Divisi Hemato Onkologi Medik Bagian Ilmu Penyakit dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala /
RSUD dr. Zainal Abidin Banda Aceh*

Alamat Korespondensi:

Jalan Tgk. Daud Beureueh
No.108, Kota Banda Aceh,
Aceh 24415

ABSTRAK

Latar belakang: Kanker payudara adalah tumor ganas yang berasal dari sel-sel payudara yang bersifat abnormal dan pertumbuhannya yang sangat cepat. Sebanyak 1,7 juta wanita di dunia didiagnosa kanker payudara pada tahun 2012. ALP berfungsi sebagai enzim pembentukan tulang serta berperan dalam proses mineralisasi tulang. Pasien yang menjalani kemoterapi bisa mendapatkan efek samping dari obat-obat kemoterapi yang mengganggu lempeng pertumbuhan tulang sehingga dapat merubah kadar ALP. Tujuan dari penelitian ini adalah melihat gambaran kadar ALP sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien kanker payudara di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan menggunakan rancangan penelitian comparative study dan dilakukan pada bulan September hingga November 2015 di RSUD dr.Zainoel Abidin Banda Aceh. Analisis yang digunakan pada penelitian ini adalah independent sampels test.

Hasil: Selama penelitian dilakukan, dikumpulkan sebanyak 12 responden penelitian. Hasil independent sampels test didapatkan p-value 0,677 ($p>0,05$).

Kesimpulan: Penelitian ini adalah terdapat perbedaan tidak bermakna antara kadar alkaline phosphatase sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien kanker payudara di RSUD dr.Zainoel Abidin Banda Aceh.

Kata Kunci:

Kanker payudara, Kemoterapi, Alkaline Phosphatase, Parameter biokimia.

Corresponding Author:

Jalan Tgk. Daud Beureueh
No.108, Kota Banda Aceh,
Aceh 24415

ABSTRACT

Background: Breast cancer is a malignant tumor originating from breast cells that are abnormal and grow very fast. As many as 1.7 million women worldwide are diagnosed with breast cancer in 2012. ALP serves as the enzyme plays a role in bone formation and bone mineralization process. Patients who chemotherapy can get the side effects of chemotherapy drugs that interfere with bone growth plate so as to alter the levels of ALP. The aim of this study is to see the picture of ALP levels before and after chemotherapy in breast cancer patients in dr. Zainoel Abidin Banda Aceh.

Method: This research is a descriptive study using comparative study research design and was conducted in September to November 2015 in dr.Zainoel Abidin General Hospital in Banda Aceh. The analysis used in this study was independent sampels test.

Result: During the research conducted, collected as many as 12 respondents. The independent sampels test results obtained p-value of 0.677 ($p > 0.05$).

Conclusion: It is concluded that there are no significant differences between the levels of alkaline phosphatase before and after chemotherapy in breast cancer patients in dr.Zainoel Abidin General Hospital in Banda Aceh.

Keywords: Breast Cancer, Chemotherapy, Alkaline Phosphatase, Biochemical Parameters

PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah tumor ganas yang berasal dari sel-sel payudara yang bersifat abnormal dan pertumbuhannya yang sangat cepat.⁽¹⁾ Sebanyak 1,7 juta wanita di dunia didiagnosa kanker payudara pada tahun 2012 dan 6,3 juta wanita hidup dengan kanker payudara selama 5 tahun. Semenjak tahun 2008 diperkirakan jumlah pengidap kanker payudara akan meningkat lebih dari 20% dengan angka kematian meningkat 14%. Kanker payudara merupakan penyebab utama kematian pada perempuan, yaitu sebanyak 522.000 kematian di tahun 2012.⁽²⁾

Hasil diagnosa kanker payudara merupakan kanker yang paling sering diderita perempuan di Asia maupun di dunia dan menjadi salah satu penyebab utama kematian pada perempuan. Pada 2008 di Asia khususnya terhitung sebanyak 22% kasus kanker payudara dan 15% dari jumlah tersebut mengakibatkan kematian. Pada kasus tersebut Negara Indonesia tercatat sebagai negara paling tinggi angka kematiannya.⁽³⁾

Berdasarkan Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) tahun 2010 menunjukkan bahwa kanker payudara merupakan jenis kanker tertinggi pada pasien rawat

jalan maupun rawat inap di seluruh rumah sakit di Indonesia. Jumlah pasien kanker payudara sebanyak 12.014 orang (28, 7%) dan kanker leher rahim 5.349 orang (12,8%) kemudian pasien leukimia sebanyak 4.342 orang (10,4%), lymphoma 3.486 orang (8,3%) dan kanker paru 3.244 orang (7,8%).⁽⁴⁾

Menurut Pusat Informasi dan Data Kementrian Kesehatan tahun 2013 didapatkan 1.869 pasien kanker payudara di Aceh.⁽⁵⁾ Terdapat 106 pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi pada tahun 2014 di RSUD dr.Zainoel Abidin Banda Aceh.

Parameter biokimia ditemukan secara bersamaan dengan proses neoplastik telah mengalami perubahan patologik. Parameter biokimia mengalami peningkatan yang berhubungan dengan tumor dan proses penyakit lainnya. Parameter biokimia ini dapat dijadikan penanda stadium dari suatu kanker. Kenaikan atau penurunan parameter biokimia berhubungan dengan bertambah atau berkurangnya massa tumor.^(6,7) Parameter ini dapat dijadikan indikator penegakan diagnosis, evaluasi terapi, serta memperkirakan prognosis penyakit.⁽⁶⁾ Pemeriksaan parameter biokimia ini dianggap lebih murah dan lebih mudah untuk dilakukan di laboratorium kecil dan laboratorium dengan teknologi canggih untuk menilai tanda kanker.⁽⁶⁾ Parameter biokimia pada pasien

kanker berupa *Lactate dehydrogenase (LDH)*, *alkaline phosphatase (ALP)*, *gamma glutamyl transpeptidase (GGT)*, *ferritin*, dan *reduced glutathione (GSH)*.⁽⁸⁾

Pada penelitian ini, penulis akan membahas mengenai *ALP (Alkaline phosphatase)* yang merupakan bagian dari parameter biokimia. Banyak jaringan tubuh manusia mengandung ALP, diantaranya ginjal, hati, tulang, usus, jaringan retikuloendotelial, dan plasenta. Aktivitas ALP pada dewasa normal didominasi berasal dari hati, osseous, dan retikuloendothelial.⁽⁹⁾ ALP berfungsi sebagai enzim pembentukan tulang serta berperan dalam proses mineralisasi tulang.⁽¹⁰⁾

Kemoterapi adalah proses pengobatan dengan menggunakan obat-obatan anti-kanker yang bertujuan menghancurkan atau memperlambat pertumbuhan sel-sel kanker. Efek samping kemoterapi timbul karena obat-obat kemoterapi tidak hanya menghancurkan sel-sel kanker tetapi juga menyerang sel-sel sehat, terutama sel-sel yang membelah dengan cepat.⁽¹⁰⁾

Kemoterapi akan menurunkan kepadatan mineral tulang. Kehilangan kepadatan tulang meningkatkan resiko patah tulang dan menurunkan tingkat keberlangsungan hidup.⁽¹¹⁾ Pasien dengan kanker mempunyai resiko lebih tinggi untuk mengalami osteoporosis sebagai komplikasi dari terapi anti-kanker yang dijalani.⁽¹⁰⁾

Pasien yang menjalani kemoterapi bisa mendapatkan efek samping dari obat-obat kemoterapi yang mengganggu lempeng pertumbuhan tulang sehingga dapat merubah kadar ALP. Penggunaan kemoterapi multi-agen akan menghentikan pertumbuhan, merendahkan massa tulang, fraktur, dan osteonekrosis.⁽¹²⁾

Penelitian yang pernah dilakukan terdapat penurunan kadar ALP pada pasien kanker payudara dengan metastasis tulang yang sudah menjalani operasi mastektomi, penurunannya yang signifikan. Pemeriksaan yang dilakukan setelah operasi pada hari ke 21 pasca operasi tanpa dilakukannya kemoterapi setelah operasi.⁽¹¹⁾ ALP dapat dijadikan indikator terjadinya kerusakan tulang, bila ALP meningkat menandakan terjadinya kerusakan tulang sedangkan ALP yang normal menunjukkan tulang yang sehat. Berdasarkan uraian diatas, penulis tertarik untuk melihat gambaran kadar

ALP sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien kanker payudara di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan menggunakan rancangan penelitian *comparative study*. Data yang diperoleh berupa variable numeric yaitu variable yang hasil pengukurannya berupa angka asli tanpa dikelompokkan berdasarkan klasifikasi tertentu dan variable dikatakan berpasangan karena diambil dari individu yang sama.⁽¹⁹⁾ Data primer pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi dilihat secara prospektif untuk melihat kadar ALP sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien kemoterapi kanker payudara di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengumpulan data telah dilakukan terhadap 12 sampel yang diperoleh dari rekam medis, yang dilakukan pada tanggal 28 september hingga 30 november 2015 di Rumah Sakit Umum dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan umur pada penderita kanker payudara yang menjalani kemoterapi siklus 1 di RSUDZA Banda Aceh disajikan dalam table 4.1.

Tabel 4.1 Karakteristik responden menurut umur sampel

Kelompok Umur	Frekuensi	Presentase (%)
30-34	1	8,3
40-44	1	8,3
45-49	1	8,3
50-54	4	33,3
55-59	5	41,7
Total	12	100,00

Karakteristik responden menurut umur pada penderita kanker payudara yang menjalani kemoterapi siklus I di RSUDZA Banda Aceh bulan September hingga November 2015. Jumlah sampel secara keseluruhan adalah 12 orang. Karakteristik responden berdasarkan

kategori alkaline phosphatase sebelum dan sesudah pasien menjalani kemoterapi siklus 1 di RSUDZA Banda Aceh disajikan dalam tabel 4.2.

Tabel 4.2 Kategori Kadar Alkaline Phosphatase Sebelum dan Sesudah Kemoterapi

No responden	ALP sebelum kemoterapi	ALP sesudah kemoterapi
1	127	132
2	134	139
3	219	230
4	95	100
5	154	159
6	195	201
7	125	132
8	136	140
9	156	160
10	100	112
11	144	151
12	119	123
$\bar{x}$	142	148.25

Berdasarkan table 4.2 dari jumlah sampel 12 orang penderita kanker payudara dalam kurun waktu 3 bulan dapat disimpulkan bahwa rata-rata penderita kanker payudara siklus I yang menjalani kemoterapi di RSUDZA Banda Aceh rata-rata kadar Alkaline Phosphatase sebelum menjalani kemoterapi 142 sedangkan rata-rata kadar alkaline phosphatase sesudah menjalani kemoterapi 148,25.

Uji normalitas data pada penelitian ini menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov dan Shapiro-Wilk. Uji normalitas data bertujuan untuk mengupayakan agar distribusi data numeric menjadi normal dan terpenuhi sebagai syarat analisa data berikutnya. Pada uji normalitas data, data dianggap berhubungan apabila menunjukkan p-value $> 0,05$. Adapun hasil uji normalitas data pada subjek penelitian ini dapat dilihat pada table 4.3

Pada tabel 4.3 hasil uji normalitas data subjek penelitian diatas menunjukkan hasil uji Shapiro Wilk dan Kolmogorov-Smirnov. Nilai p value (Sig) Kolmogorov-Smirnov 0,164 pada 2 kelompok di mana $> 0,05$ maka berdasarkan uji lilliefors, data tiap kelompok berdistribusi normal. P value uji Shapiro wilk pada kelompok 1 sebesar 0,204 $> 0,05$ dan pada kelompok 2

sebesar 0,204 $> 0,05$. Karena semua $> 0,05$ maka kedua kelompok sama-sama berdistribusi normal berdasarkan uji Shapiro wilk.

Tabel 4.3 Hasil Uji Normalitas Data Subjek Penelitian (Kolmogorov-Smirnov dan Shapiro-Wilk)

	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a	Shapiro-Wilk
		P	P
ALP	Sebelum kemoterapi	0.2	0.3
	Sesudah kemoterapi	0.164	0.204

Uji homogenitas data adalah uji yang dilakukan terhadap data yang berdistribusi normal, sehingga dapat diketahui variasi data yang diperoleh selama penelitian. Kesamaan variasi data tidak menjadi syarat mutlak dalam analisa data selanjutnya. Uji homogenitas data pada penelitian ini menggunakan Levene's Statistic dengan data dianggap memiliki variasi yang sama apabila $p > 0,05$. Adapun hasil uji homogenitas pada hasil penelitian ini dapat dilihat pada table 4.4.

Tabel 4.4 Hasil Uji Homogenitas Data subjek penelitian

		Levene Statistic	P
ALP	Based on Mean	0.001	0.976

Pada tabel 4.4 hasil uji homogenitas data subjek penelitian di atas menunjukkan hasil uji homogenitas dengan metode Levene's Test. Nilai Levene ditunjukkan pada baris Nilai based on Mean, yaitu 0,001 dengan p value (sig) sebesar 0,976 di mana $> 0,05$ yang berarti terdapat kesamaan variasi antar kelompok atau yang berarti homogen.

Independent sampel test dilakukan apabila telah mengetahui data kadar *alkaline phosphatase* sebelum dan sesudah kemoterapi memiliki distribusi yang normal dan memiliki variasi data yang sama, sehingga dapat dilanjutkan uji parametrik yang sesuai. Adapun hasil *independent sampel test* dapat dilihat pada table 4.5

Nilai hasil uji levene test untuk homogenitas sama dengan bahasan di atas, yaitu homogen. Oleh karena itu digunakan gunakan baris pertama yaitu *equal variances* dengan nilai $p > 0,05$. Dengan melihat nilai sig atau p-value maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang tidak bermakna secara statistik antara hasil kadar *alkaline phosphatase* pasien sebelum kemoterapi dibandingkan dengan kadar *alkaline phosphatase* pasien sesudah kemoterapi. Besarnya perbedaan rerata atau mean kedua kelompok ditunjukkan pada kolom *mean difference*, yaitu -6.250. Karena bernilai negatif, maka berarti kelompok pertama memiliki Mean lebih rendah dari pada kelompok kedua.

Tabel 4.5 Hasil *Independent sampels test*

		t-test for Equality of Means	
		P value	Mean Difference
ALP	Equal variances assumed	0.677	-6.250
	Equal variances not assumed	0.677	-6.250

PEMBAHASAN

Karakteristik responden berdasarkan usia pada gambar 4.1 menunjukkan bahwa usia terbanyak berada pada usia 55-59 tahun sebanyak 5 penderita (41,7%), usia 50-54 tahun sebanyak 4 penderita (33,3%), usia 45-49 sebanyak 1 penderita (8,3%), usia 40-44 tahun sebanyak 1 penderita (8,3%), dan usia 30-34 tahun sebanyak 1 penderita (8,3%).

Risiko kanker payudara meningkat sejalan dengan bertambahnya usia. Sebagian besar penderita kanker payudara terjadi pada wanita yang usianya diatas 50 tahun. Kanker payudara jarang terjadi pada wanita dibawah usia 30 tahun. Jika ditemukan pasien kanker payudara berusia dibawah 30 tahun maka kemungkinan adanya banyak faktor-faktor lain yang berpengaruh kuat selain faktor usia, seperti ditemukannya mutasi genetic yaitu gen pemicu kanker, BRCA1 dan BRCA2 atau adanya riwayat keluarga yang menderita kanker payudara akan meningkatkan risiko kanker payudara di usia muda.

Sementara faktor-faktor lain seperti faktor

endokrin, misalnya pemakaian terapi penggaanti estrogen untuk gejala pascamenopause atau riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal dalam jangka waktu yang lama, riwayat menyusui atau tidak dan gaya hidup yang tidak sehat seperti kebiasaan meminum alkohol dan menderita obesitas dapat memperbesar risiko terjadinya kanker payudara pada wanita setelah ia melewati masa menopausenya.

Berdasarkan hasil *independent sampels test* pada gambar 4.5 menunjukkan adanya perbedaan tidak bermakna pada kadar alkaline phosphatase sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien kanker payudara di Rumah Sakit dr.Zainoel Abidin Banda Aceh. Hal yang sama didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Pasi P. Hirvikoski, *et al* pada 194 pasien di Finland pada tahun 1997⁽²²⁾ dan Luz-Milva, *et al* pada tahun 2005 yang menunjukkan adanya peningkatan kadar ALP sesudah kemoterapi yang dilakukan pada 168 pasien di Spanyol⁽²³⁾.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Sandhya Mishra, *et al*⁽⁸⁾ terjadi penurunan kadar Alkaline phosphatase didapatkan pada pasien kanker payudara setelah menjalani mastektomi tanpa kemoterapi. Berdasarkan penelitian yang di lakukan oleh Luv Milva, *et al*. penurunan kadar alkaline phosphatase setelah kemoterapi juga di alami oleh pasien yang mengonsumsi tamoxifen poste kemoterapi selama 12 bulan⁽²³⁾

Pasien dengan kanker payudara pada umumnya mempunyai kadar alkaline phosphatase yang lebih tinggi dibandingkan wanita pada normalnya. Peningkatan kadar alkaline phosphatase juga didapatkan pada pasien kanker kolon dan rektal, kanker ovarium, kanker mulut⁽²⁴⁻²⁷⁾

Alkaline phosphatase yang spesifik untuk tulang disintesis dalam osteoblas dan mencerminkan aktivitas osteoblas selama pembentukan tulang.⁽¹⁶⁾ Kenaikan jumlah ALP dapat terjadi pada penyakit neoplastik yang sudah mengalami metastasis ke hati, tulang atau bisa disebabkan oleh sel neoplastik itu sendiri.⁽⁹⁾

Alkaline Phosphatase yang memegang peranan penting dalam mengendapkan kalsium dan fosfat ke dalam matriks tulang. Berdasarkan hal tersebut, maka sebagian dari *Alkaline Phosphatase* di dalam darah dapat menjadi indikator yang baik tentang tingkat

pembentukan tulang setelah mengalami kerusakan tulang. ⁽¹⁰⁾ Kenaikan ALP berhubungan dengan adanya kerusakan pada tulang. Sel neoplasma pada tulang dapat meningkatkan kadar ALP dengan lesi yang menginduksi reaksi osteoblastik, seperti metastasis tulang. ⁽¹⁸⁾

Kemoterapi sebagai antikanker akan memberikan efek pada kepadatan tulang. Penelitian oleh Fan, *et al* menjelaskan bahwa agen kemoterapi akan merusak aktivitas lempeng pertumbuhan dan metafisis secara langsung melalui berbagai mekanisme dan akan mengubah proses *modeling* atau *remodeling* melalui aksinya pada formasi sel tulang (osteoblas), resorpsi sel tulang (osteoklas) dan sel “perawatan” tulang (osteosit). Penggunaan kemoterapi multi-agen akan menghentikan pertumbuhan, menurunkan massa tulang, meningkatkan resiko fraktur, dan/atau osteonekrosis pada pasien anak-anak. ⁽¹²⁾

Obat-obatan kemoterapi yang memberikan efek pada pertumbuhan tulang contohnya: doxorubicin, cisplatin, cyclophosphamide, etoposide, dexamethasone, prednisolone, 5-fluorouracil, dan methotrexate ⁽¹²⁾. Pada penelitian ini responden yang menjalani kemoterapi menggunakan kombinasi TAC (Taxol, Adriamycin, Cytosan) yang merupakan perpaduan docetaxel, doxorubicin dan cyclophosphamide.

Agen kemoterapi memberikan efek ke lempeng pertumbuhan melalui mekanisme yang berbeda, salah satunya dengan cara menghilangkan kepadatan tulang ⁽¹²⁾. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Saarto, *et al* menjelaskan bahwa kemoterapi dapat menurunkan kepadatan tulang punggung dan pada bagian leher femur sebesar sebesar -5,9% dan -2,0% ⁽²⁸⁾. Pada penelitian lain yang dilakukan Vehmanen, *et al* menunjukkan penurunan massa tulang yang signifikan terjadi setelah 5 tahun pada tulang punggung sebesar -0,3% dan -5,8% pada leher femur ⁽²²⁾.

Penggunaan tamoxifen sebagai terapi hormone tambahan pada pasien kanker payudara memberikan efek pada massa tulang. ⁽²³⁾ Pada pasien *postmenopausal* tamoxifen dapat menghentikan kehilangan kepadatan tulang dan meningkatkan kepadatan tulang. Pada pasien *premenopausal* penggunaan tamoxifen dapat menurunkan kepadatan tulang ⁽²⁴⁾.

Dalam melaksanakan penelitian ini penulis masih

menemukan beberapa keterbatasan sehingga penelitian ini masih jauh dari sempurna. Adapun keterbatasan penelitian menurut penulis ialah:

1. Tidak adanya fasilitas *Bone Scan* untuk membedakan antara pasien yang mengalami kenaikan alkaline phosphatase akibat efek kemoterapi atau osteoporosis.
2. Ada beberapa sampel yang drop out karena pada saat pertama dilakukan informed consent, pasien tersebut bersedia menjadi responden tetapi tidak kemabli sesuai waktu yang telah dijanjikan untuk dilakukan pengambilan data post kemoterapi karena pasien meninggal atau tidak diperiksanya alkaline phosphatase post kemoterapi siklus I
3. Tidak semua pasien memiliki hasil pemeriksaan penunjang yang lengkap dan tidak semua data yang dibutuhkan peneliti dicatat lengkap dalam rekam medis pasien seperti hasil pemeriksaan alkaline phosphatase sehingga menyulitkan peneliti untuk melakukan pengambilan data penelitian.
4. Terbatasnya waktu dalam penelitian, sehingga jumlah responden yang didapat tidak maksimal.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan maka diperoleh kesimpulan terdapat perbedaan yang tidak bermakna antara kadar alkaline phosphatase sebelum dan sesudah kemoterapi siklus I pada pasien kanker payudara di RSUD dr.Zainoel Abidin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19, 1893-907. 2010
2. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI: 20134Roodman GD. Mechanism of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; 350:1655-64.
3. Virji, Mohamed A. Mercer, Donald W. Herberman, Ronald B. Tumor Markers in Cancer Diagnosis and Prognosis. *CA: a cancer journal for clinicians*. 1988. ; 38:104-126

4. Sharma, D.C., Mishra, S. and Sharrna, P. Blood Glutathione level in breast cancer patients before and aftersurgery. *J. Obst. Gyn. India.* 2001; 6:150-51.
5. Sharma, D.C., Mishra, S. and Sharrna, P. Studies Of Biochemical Parameters In Breast Cancer With And Wtihout Metastasis. *Indian Journal or clinical biochemistry.* 2004; 19:71-75
6. Vroon, David H. Israili, Zafar. Alkaline phosphatase and gamma glutamyltransferase
7. Yudaniayanti, Ira Sari. Aktifitas Alkaline Phosphatase pada Proses Kesembuhan Patah Tulang Femur dengan Terapi CaCO3 Dosis Tinggi pada Tikus Jantan (Sprague Dawley). *Media Kedokteran Hewan.* 2005; 21
8. Guise, Theresa A. Bone Loss and Fracture Risk Associated with Cancer Therapy. *The Oncologist.* 2006;11:1121-1131
<http://theoncologist.alphamedpress.org/content/11/10/1121.full>
9. C, Fan. BK, Foster. WH, Wallace. CJ, Xian. Pathobiology and prevention of cancer chemotherapy-induced bone growth arrest, bone loss, and osteonecrosis. *Current Molecular Medicine.* 2011; 11:140-51
10. Thomas SDC. Bone turnover markers. *Aust Prescr* 2012; 35: 156-158.
11. Wasilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MM, et al. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics* 2008; 121: 705-713.
12. Berenson, James. Rajdev, Lakshmi. Broder, Michael. Pathophysiology of bone metastases. *Cancer Biology and Therapy.* 2006; 5:1078-1081
13. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat [L]Rev Cancer* 2002; 2:584-93
14. Dahlan, M.S. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Jakarta : salemba medika. 2010; 5-9
15. Sastroasmoro, s. Pemilihan Subyek Penelitian. In : *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis.* 4th ed. Jakarta: sagung seto. 2011; 99
16. Hirvikoski, Pasi P. Kumpulianen, Eero J. Johansson, Risto To. Hepatic toxicity caused by adjuvant CMF/CNF in breast cancer patients and reversal by tamoxifen. *Breast Cancer Research and Treatment* 1997; 44:269-274
17. Rodriguez-Rodriguez, Luz Milva. Rodriguez-Rodriguez , Eva-Maria. Juana-Maria. Changes on bone mineral density after adjuvant treatment in women with non-metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2005; 93:75-83
18. Singh, A.K. Pandey, A. Tewari, M. Kumar, R. Sharma, A. Advanced stage of breast cancer hoist alkaline phosphatase activity- risk factor for females in India. *Biotech* 2013; 516-520
19. Saif, Wasif M. Alexander, Dominik. Wicox, Charles M. Serum Alkaline Phosphatase Level as a Prognostic Tool in Colorectal Cancer: A Study of 105 patients. *J Appl Res.* 2005; 5(1): 88-95
20. Arie, Alon-Ben. Hagay, Zion. Ben-Hur, Herzel. Open, Magda. Dgani, Ram. Elevated serum alkaline phosphatase may enable early diagnosis of ovarian cancer. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reporoductive Biology* 86 (1999): 69-71
21. B. Xiao, J. Guo, Y. Lou, D. Meng, W. Zhao, L. Zhang, C. Yan, D. Wang: Inhibition of growth and increase of alkaline phosphatase activity in cultured human oral cancer cells by all-trans retinoic acid. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2006; 35: 643-648.
22. Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, Makela P, Sarna S, Elomaa I: Clodronate improves bone mineral density in post-menopausal breast cancer patients treated with adjuvant antioestrogens. *Br J Cancer* 75: 1997; 602-605
23. Vehmanen L, Saarto T, Elomaa I, Makela P, Valimaki M, Blomqvist C (2001) Long-term impact of chemotherapy-induced ovarian failure on bone mineral density (BMD) in premenopausal breast cancer patients. The effect of adjuvant clodronate treat- ment. *Eur J Cancer* 37:2373-2378
24. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S: Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 14: 1996; 78-84

Survey Angka Infeksi Rumah Sakit tentang Infeksi Aliran Darah Primer di RSUD Zainoel Abidin Banda Aceh

Buchari Buchari

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

Alamat Korespondensi:

Jalan Tgk. Daud Beureueh
No.108, Kota Banda Aceh,
Aceh 24415

Abstrak.

Latar Belakang: Infeksi nosokomial atau lebih dikenal dengan *Healthcare-Associated Infections* (HAIs) menjadi salah satu dari sepuluh besar penyebab kematian di dunia dan merupakan masalah kesehatan utama. Studi ini bertujuan untuk melihat angka dan penyebab IADP di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh.

Metode: Diperoleh 60 penderita yang memenuhi kriteria inklusi dalam studi observasional ini sejak Juli hingga Oktober 2015.

Hasil: Angka IADP di ruang ICU Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh adalah sebesar 11,6/1000 hari pemakaian CVC.

Kesimpulan: Hasil isolasi dan identifikasi spesimen darah diperoleh bahwa *Acinetobacter baumannii* merupakan penyebab utama IADP.

Kata Kunci: perawatan kesehatan, infeksi aliran darah primer, *Acinetobacter baumannii*

Corresponding Author:

Jalan Tgk. Daud Beureueh
No.108, Kota Banda Aceh,
Aceh 24415

Abstract.

Background: Nosocomial infection, or better known as *Healthcare-Associated Infections* (HAIs), is one of the top ten causes of death in the world and is a major health problem. This study aims to look at the numbers and causes of IADP at Dr. Zainoel Abidin Regional General Hospital Banda Aceh.

Method: We obtained 60 patients who meet the inclusion criteria in this observational study from July to October 2015.

Result: IADP figures in the ICU room Dr. Zainoel Abidin Regional General Hospital Banda Aceh are 11.6/1000 days of CVC usage.

Conclusion: The isolation and identification of blood specimens found that *Acinetobacter baumannii* was the main cause of IADP.

Keyword: healthcare, primere blood strem, *Acinetobacter baumannii*

PENDAHULUAN

Infeksi nosokomial merupakan infeksi yang terjadi di rumah sakit atau fasilitas kesehatan lainnya termasuk *home care*. Infeksi ini lebih dikenal dengan *Healthcare-Associated Infections* (HAIs) yang menjadi salah satu dari sepuluh besar penyebab kematian di dunia dan merupakan masalah kesehatan utama.¹ HAIs umumnya terjadi pada pasien rawat inap sebagai komplikasi dari penyakit utama mereka. Kejadian tersebut dilaporkan terjadi lebih tinggi pada negara berkembang dibandingkan negara maju.² Angka kejadian HAIs di ruang perawatan intensif pada negara berkembang mencapai 47,9 per 1000 hari pasien, sedangkan pada ruang perawatan intensif di Amerika sebesar 13,6 per 1000 hari pasien.³

Salah satu jenis HAIs adalah *Central Line Associated Bloodstream Infection* (CLABSI) atau infeksi aliran darah primer (IADP). IADP merupakan bakterimia primer pada pasien yang memakai kateter vena sentral dalam 48 jam sebelum mengalami bakterimia, tidak ada batasan waktu minimal kateter vena sentral harus terpasang agar tidak terjadinya infeksi dan tidak ditemukan adanya sumber infeksi lain.⁴ kejadian IADP di dunia berdasarkan data dari *National Healthcare Safety Network* (NHSN) mencapai 1,5-6,5/1000 hari *central venous catheterization* (CVC). Sedangkan angka kejadian IADP di negara berkembang mencapai 1,6-44,6/1000 hari CVC.⁵

METODE PENELITIAN

Studi observasional ini dilakukan sejak Juli hingga Oktober 2015 di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh dan bertujuan untuk melihat angka dan penyebab IADP di Rumah Sakit tersebut. Seluruh penderita yang dirawat di ruang Intensive Care Unit (ICU), berusia lebih dari 15 tahun, tidak menderita penyakit infeksi sebelumnya, serta telah dilakukan pemasangan CVC lebih dari 48 jam menjadi kriteria inklusi dan dipilih sebagai subjek penelitian. Kultur kuman penderita yang terpasang CVC dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. Data meliputi

jumlah hari pemasangan CVC, jumlah penderita IADP serta angka IADP per 1000 hari pemakaian CVC.

HASIL

Selama 4 bulan masa studi, diperoleh 60 penderita yang memenuhi kriteria inklusi. Sebanyak 52% penderita berusia lebih dari 45 tahun serta 58% penderita merupakan laki-laki. Jumlah penderita dengan pemasangan CVC terbanyak pada bulan Juli yaitu 32% (tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik studi

Karakteristik	n	%
Usia		
≤ 45 tahun	29	48
> 45 tahun	31	52
Jenis kelamin		
Laki-laki	35	58
Perempuan	25	42
Penderita dengan CVC		
Juli	19	32
Agustus	16	26
September	12	20
Oktober	13	22

Penderita dengan CVC yang mengalami IADP selama masa studi hanya 8% dengan lama penggunaan CVC keseluruhan selama 429 hari. Angka IADP diperoleh dengan membagi antara jumlah penderita IADP dengan keseluruhan hari pemasangan CVC per 1000 hari pemakaian. Selama 4 bulan masa studi diperoleh angka IADP sebesar 11,6/1000 hari pemakaian CVC (tabel 2).

Table 2. Angka IADP

	Bulan				Total
	Juli	Agustus	Sep-tember	Oktober	
Jumlah hari pemasangan CVC	99	122	90	118	429

Jumlah penderita IADP	3	0	1	1	5
Angka IADP*	33.3	0	11.1	8.4	11.6

Ket: * per 1000 hari pemakaian CVC

Hasil isolasi dan identifikasi spesimen darah penderita IADP di Laboratorium Mikrobiologi Klinik Rumah Sakit Umum Daerah Zainoel Abidin diperoleh bahwa *Acinetobacter baumannii* merupakan penyebab utama IADP (60%) (tabel 3).

Tabel 3. Mikroorganisme penyebab IADP

Mikroorganisme	n	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	20
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	60
<i>Klebsiella pneumonia</i>	1	20

PEMBAHASAN

Kejadian IADP di ruang ICU Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh adalah sebesar 11,6/1000 hari pemakaian CVC. Angka ini masih tergolong tinggi bila dibandingkan dengan angka kejadian IADP di beberapa negara ASEAN lain seperti Malaysia dan Thailand (6,4 vs 5,2/1000 hari pemakaian CVC).⁶ Bila dibandingkan dengan negara maju angka ini jauh lebih tinggi. Di Amerika Serikat kejadian IADP hanya 1,65/1000 hari pemakaian CVC dan di Eropa dilaporkan angka kejadian IADP hanya sebesar 0,20-0,28/1000 hari pemakaian CVC.⁷

Acinetobacter baumannii merupakan bakteri gram negatif aerob dan merupakan komensal yang kadang-kadang menyebabkan infeksi nosokomial. *Acinetobacter baumannii* dapat ditemui dalam pneumonia nosokomial yang berasal dari pelemabab ruangan. Pada penderita bakterimia, *Acinetobacter baumannii* hampir selalu bersumber dari pemasangan CVC. Dalam studi ini insiden *Acinetobacter baumannii* diduga disebabkan oleh penggunaan instrumen medis yang tidak steril seperti penggunaan sarung tangan tidak steril, serta penerapan teknik aseptik yang tidak adekuat. Selain itu patogen lain seperti *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebsiella pneumonia* termasuk dalam patogen

oportunistik yang penyebarannya juga melalui aliran udara, air, tangan tercemar dan alat-alat yang tidak steril di rumah sakit.^{8,9}

Acinetobacter baumannii, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebsiella pneumonia* termasuk dalam 10 patogen yang paling sering ditemukan berdasarkan studi dari *National Healthcare Safety Network (NHSN)*.¹⁰ Pengkajian data HAIs sangat berperan dalam usaha pencegahan IADP terutama pada penderita yang menggunakan CVC serta menjadi dasar pemberian pengobatan pada penderita IADP. Angka kejadian IADP akan berbeda di tiap daerah dan akan mengalami perubahan pada setiap periode waktu.

Rekomendasi CDC untuk mencegah infeksi akibat pemasangan CVC adalah dengan melakukan pemasangan dan perawatan CVC sesuai *Standar Operating Procedure (SOP)* yaitu, pemasangan dilakukan oleh personal terlatih, menerapkan teknik aseptik dan antiseptik kutaneus dengan menggunakan klorheksidin 2% dan alkohol 70%. Bila memungkinkan pemasangan CVC dilakukan pada vena subklavia atau vena jugularis, menggunakan alat pelindung diri steril yang maksimal dan menggunakan kasa steril atau penutup transparan semipermeabel untuk lokasi insersi. Masa perawatan CVC adalah dengan melakukan pergantian setelah 7 hari pemasangan.¹¹

KESIMPULAN

Infeksi nosokomial atau lebih dikenal dengan HAIs menjadi salah satu dari sepuluh besar penyebab kematian di dunia dan merupakan masalah kesehatan utama. Kejadian IADP di ruang ICU Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh adalah sebesar 11,6/1000 hari pemakaian CVC. Hasil isolasi dan identifikasi spesimen darah di Laboratorium Mikrobiologi Klinik Rumah Sakit Umum Daerah Zainoel Abidin diperoleh bahwa *Acinetobacter baumannii* merupakan penyebab utama IADP. Pengkajian data HAIs sangat berperan dalam usaha pencegahan IADP terutama pada penderita yang menggunakan CVC serta menjadi dasar pemberian pengobatan pada penderita IADP.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Healthcare-Associated Infections (HAIs) Fact Sheet. Geneva. 1-4.
2. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL, Horan TC, Gaynes RP, Pollock DA, et al. Estimating health care associated infections and death in U.S. Hospitals. *Public Health Rep.* 2007;122:160-6.
3. Allegrazi B, Bagheri NS, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, et al. Burden of endemic health care associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2011; 377(9761):228-41.
4. Hugonnet S, Sax H, Eggiman P, Chevrolet JC, Pitter D. Nosocomial bloodstream infection and clinical sepsis. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(1):76-81.
5. Son CH, Daniels TL, Eagan JA, Edmond MB, Fishman NO, Fraser TG, et al. Central line-Associated bloodstream infection surveillance outside the intensive care unit: a multicenter survey. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012; 33(9):869-74.
6. Rosenthal VD. Central line-associated bloodstream infections in limited-resource countries: a review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2009;49(12):1899-907.
7. Liang SY, Reno HE. Infectious Disease/CDC Update. Update on Emerging Infections: News From the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Emerg Med.* 2015;66(5):527-8.
8. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Mikrobiologi Kedokteran Jawets, Melnick dan Adelberg. Edisi 23. EGC. Jakarta. 2007.
9. Chugani S, Zago A. Pseudomonas. Dalam: Encyclopedia of Microbiology. Alexander M, Bloom B, Hopwood D, Hull R, Iglewski B, Laskin A, et al. 3rd Edition. Elsevier Inc. San Diego. 2009.
10. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Hotan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007; 29:996-1011.
11. Safdar N, O'Horo JC, Maki DG. Arterial Catheter-Related Bloodstream Infection: Incidence, Pathogenesis, Risk Factors and Prevention. *J Hosp Infect.* 2013; 85(3):189-95.

Perubahan Kadar Asam Urat Darah Mencit (*Mus musculus*) pada Pemberian Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum Wight*) Setelah Diinduksi dengan Kalium Oksanat

Cut Murzalina¹⁾, Khrisna W. Sucipto²⁾, Aga Aslam¹⁾

1. *Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.*
2. *Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala/Rumah Sakit Dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh.*

Alamat Korespondensi:

Jl. Teuku Tanoh Abee,
Kopelma Darussalam,
Syiah Kuala, Kota Banda
Aceh, Aceh 24415

ABSTRAK.

Latar belakang: Asam urat merupakan substansi hasil pemecahan purin atau produk sisa dalam tubuh yang merupakan hasil dari katabolisme purin yang dibantu oleh enzim guanase dan xanthine oxidase. Salah satu tumbuhan yang diketahui dapat menurunkan kadar asam urat adalah tanaman salam (*Syzygium polyanthum Wight*). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun salam terhadap penurunan kadar asam urat darah mencit yang diinduksi dengan Kalium oksonat dosis 300 mg/kgBB.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang menggunakan 25 ekor mencit (*Mus musculus*). Sebanyak 25 ekor mencit dibagi menjadi 5 kelompok. K0 diberi aquades 0,5 ml/30gBB secara oral dan K1 diberi Kalium oksonat dosis 300 mg/kgBB secara intraperitoneal. K2 diberi perlakuan allopurinol 10 mg/kgBB dan diinduksi Kalium oksonat 300 mg/kgBB secara intraperitoneal 1 jam setelah perlakuan. K3 diberi ekstrak etanol daun salam dosis 2,5 g/kgBB dan diinduksi Kalium oksonat 300 mg/kgBB secara intraperitoneal 1 jam setelah perlakuan. K4 hanya diberi ekstrak etanol daun salam dosis 2,5 g/kgBB. Darah mencit diambil dari jantung dan disentrifugasi, kemudian serumnya diambil dan direaksikan dengan reagen uric acid dan dibaca kadar asam uratnya pada panjang gelombang 546 nm setelah diinkubasi selama 5 menit.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun salam dosis 2,5 g/kgBB mampu menurunkan kadar asam urat darah mencit yang diinduksi Kalium oksonat dosis 300 mg/KgBB secara signifikan ($P < 0,05$), tetapi belum setara dengan hasil penurunan kadar asam urat oleh pemberian allopurinol 10 mg/kgBB ($P < 0,05$).

Kesimpulan: Ekstrak etanol daun salam terhadap penurunan kadar asam urat darah mencit yang diinduksi dengan Kalium oksonat

Kata kunci: daun salam, ekstrak etanol, asam urat.

Corresponding Author:

Jl. Teuku Tanoh Abee,
Kopelma Darussalam,
Syiah Kuala, Kota Banda
Aceh, Aceh 24415

ABSTRAC.

Background: Uric acid is the substance of the resolution purines or waste products in the body that result from catabolism of purine and assisted by the enzyme guanase and xanthine oxidase. One of the plants that are known to reduce levels of uric acid is salam (*Syzygium polyanthum* Wight.). This study aims to determine the effect of ethanol extract of bay leaves to the reduction of blood uric acid levels of mice induced by potassium oksonat dose of 300 mg/kgBW.

Method: This research was an experimental research laboratory with a Completely Randomized Design (CRD), which used 25 mice (*Mus musculus*). 25 male mice were divided into 5 groups. K0 was given aquades 0.5 ml/30 gBW orally and K1 given Potassium oksonat dose of 300 mg/kgBW for intraperitoneally. K2 treated with allopurinol 10 mg/kgBW and induced oksonat Potassium 300 mg/kgBW for intraperitoneally 1 hour after treatment. K3 given an ethanol extract of bay leaves dose of 2.5 g/kgBW and induced oksonat Potassium 300 mg/kgBW for intraperitoneally 1 hour after treatment. K4 only given a dose of ethanol extract of bay leaves dose of 2.5 g/kgBW. Blood was taken from the heart of mice and centrifuged, and serum was taken and reacted with the reagent of uric acid and the uric acid levels read at a wavelength of 546 nm after incubation for 5 minutes.

Result: The results showed that ethanol extract of bay leaves dose of 2.5 g/kgBW can lower blood uric acid levels of mice induced with Potassium oksonat dose of 300 mg/KgBW significantly ($P < 0.05$), but not comparable to a decrease in uric acid levels by giving allopurinol 10 mg/KgBW ($P < 0.05$).

Conclusion: Ethanol extract of bay leaves to the reduction of blood uric acid levels of mice induced by potassium oksonat

Keywords: bay leaves, ethanol extract, uric acid.

PENDAHALUAN

Peningkatan konsentrasi asam urat dalam darah terjadi apabila kelebihan pembentukan atau hambatan pengeluaran atau keduanya. Kondisi dimana terdapat peningkatan konsentrasi asam urat dalam darah, yang disebut hiperuresemia, tidak terjadi pada kondisi normal. Kadar asam urat serum dikatakan meningkat (hiperuresemia) (Wortmann, 1998), jika nilai normal asam urat dalam darah untuk pria adalah 0,20-0,45 mMol/l dan wanita 0,15-0,38 mMol/l. Wanita mempunyai kadar asam urat 10 persen lebih rendah dari pada laki-laki (Tjay dan Raharja, 2002). Hiperurisemia pada tingkat lanjut dapat berkembang menjadi Gout (Walker dan Edward, 2003). Pada

penelitian ekperimental, kalium oksonat digunakan untuk menimbulkan kondisi hiperuresemia pada hewan percobaan. Kalium oksonat merupakan garam kalium atau kalium dari asam oksonat yang memberikan efek hiperuresemia (Mazzali et al., 2001).

Banyak hal yang dapat dilakukan untuk mengatasi peningkatan asam urat dalam darah. Salah satu cara yang sudah dilakukan masyarakat adalah pemanfaatan tumbuhan obat tradisional. Tanaman salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) merupakan salah satu tanaman yang telah lama dikenal sebagai bumbu masak, diperkirakan dapat menurunkan asam urat (Wijayakusuma, 2002). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) terhadap kadar asam urat mencit (*Mus musculus*) yang

diinduksi dengan kalium oksonat.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan post test only with control group design. Penelitian ini menggunakan hewan uji yaitu mencit yang dibagi ke dalam 5 kelompok percobaan yaitu kelompok I, II dan III sebagai kelompok kontrol, sedangkan kelompok IV dan V sebagai kelompok perlakuan. Penentuan jumlah ulangan dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL), dimana didapatkan 5 kali pengulangan. Sedangkan ekstrak etanol daun salam digunakan daun salam yang tumbuh di daerah Blang Bintang, Aceh Besar. Bahan-bahan lainnya yang juga digunakan dalam penelitian ini adalah allopurinol, kalium oksonat. Dosis dari bahan tersebut mengacu pada penelitian sebelumnya (Ariyanti, 2007), yaitu: allopurinol yang digunakan adalah 10 mg/KgBB atau 0,2 mg/20 gBB. Dosis kalium oksonat yang digunakan adalah 300 mg/KgBB atau 6 mg/20 gBB. Sedangkan dosis ekstrak etanol daun salam yang diberikan pada hewan uji dalam penelitian ini adalah 2,5 g/KgBB atau 50 mg/20 gBB.

Penelitian dimulai dengan mempersiapkan hewan coba dan daun salam. Karena penelitian dibuat dalam 5 kelompok hewan coba (mencit) dan dilakukan pengulangan sebanyak 5 kali, maka jumlah mencit keseluruhan yang digunakan adalah 25 ekor. Keseluruhan mencit (*Mus musculus*) yang digunakan tersebut adalah Strain Swiss, berumur 6-8 minggu dengan berat badan 20-40 gram yang diperoleh dari Bioindustri Hettz Biolestari, Medan. Sebelum dilakukan perlakuan penelitian, mencit tersebut disimpan dalam kandang yang sebelumnya dikeringkan di bawah sinar matahari untuk mensterilkannya. Mencit diadaptasikan selama seminggu dan yang mengalami penurunan berat badan lebih dari 10% dari berat badan awal tidak masuk ke dalam penelitian. Pakan yang disediakan khusus untuk mencit berasal dari Bioindustri Hettz Biolestari, Medan.

Pengumpulan daun salam yang digunakan dalam penelitian ini dilakukan pada akhir bulan Oktober 2015. Sebanyak 15 dahan daun salam diambil secara langsung dari pohonnya yang tumbuh di daerah Blang

Bintang. Setelah terkumpul, daun salam dicuci bersih dan dikeringkan dengan cara dihamparkan di lantai ruangan dengan temperatur ruangan $\pm 27^{\circ}\text{C}$, kemudian dilakukan pembalikan intensif selama 7 hari. Setelah kering, daun salam dipotong kecil-kecil. Pembuatan ekstrak etanol daun salam dilakukan di Laboratorium Kimia Fakultas FMIPA, penelitian dan pemeriksaan sampel dilakukan di UPTD Balai LABKESDA, Banda Aceh. Keseluruhan kegiatan penelitian dari persiapan hingga penulisan hasil penelitian akan dilaksanakan selama 7 bulan (Oktober 2010 - April 2011). Daun salam yang telah disiapkan kemudian dilakukan maserasi (pembuatan ekstrak) dengan menggunakan pelarut etanol 96% selama 3 x 24 jam. Setelah ekstrak diperoleh kemudian dipekatkan dengan menggunakan rotary evaporator sampai diperoleh ekstrak daun salam kental bebas pelarut (ekstrak kasar).

Perlakuan Terhadap Hewan Uji dimulai dengan membagi mencit menjadi 5 kelompok, dan tiap kelompok terdiri dari 5 mencit (lima kali pengulangan). Dari 5 kelompok mencit tersebut, digunakan 3 kelompok sebagai kontrol dan 2 kelompok yang mendapat perlakuan. Pada tahap perlakuan dalam penelitian, seluruh mencit diletakkan dalam kandangnya sesuai dengan kelompoknya di dalam ruangan tertutup. Terhadap 5 kelompok mencit tersebut dilakukan perlakuan sebagai berikut:

Kelompok I : sebagai kelompok kontrol negatif 1, diberikan aquades 0,5 ml/30gBB, menggunakan sonde lambung selama 1 jam. Kemudian kadar asam urat diperiksa setelah mencit menderita hiperurisemia selama 1 jam dengan cara pengambilan sampel darah mencit dan untuk menguji kadar asam urat digunakan pemeriksaan manual dengan photometer 5010.

Kelompok II : sebagai kelompok kontrol negatif 2 mendapat Kalium oksonat 300 mg/kgBB, menggunakan sonde lambung selama 1 jam. Kemudian kadar asam urat diperiksa setelah mencit menderita hiperurisemia selama 1 jam dengan cara pengambilan sampel darah mencit dan untuk menguji kadar asam urat digunakan pemeriksaan manual dengan photometer 5010.

Kelompok III: sebagai kelompok kontrol positif mendapat Allopurinol 10 mg/kgBB menggunakan sonde lambung selama 1 jam. Selang satu jam, diberikan

kalium oksonat 300 mg/kgBB menggunakan sonde lambung selama 1 jam. Kemudian kadar asam urat diperiksa setelah mencit menderita hiperurisemia selama 1 jam dengan cara pengambilan sampel darah mencit dan untuk menguji kadar asam urat digunakan pemeriksaan manual dengan photometer 5010.

Kelompok IV: sebagai kelompok perlakuan yang mendapat ekstrak etanol daun salam 2,5 g/kgBB dan mendapatkan Kalium oksonat 300 mg/kgBB. Kemudian kadar asam urat diperiksa setelah mencit menderita hiperurisemia selama 1 jam dengan cara pengambilan sampel darah mencit dan untuk menguji kadar asam urat digunakan pemeriksaan manual dengan photometer 5010.

Kelompok V : Kelompok perlakuan yang mendapat ekstrak etanol daun salam 2,5 g/kgBB selama 1 jam menggunakan sonde lambung. Kemudian kadar asam urat diperiksa setelah mencit menderita hiperurisemia selama 1 jam dengan cara pengambilan sampel darah mencit dan untuk menguji kadar asam urat digunakan pemeriksaan manual dengan photometer 5010.

Kelompok 4 (K4) : Kelompok perlakuan yang mendapat ekstrak etanol daun salam 2,5 g/kgBB dan mendapatkan Kalium oksonat 300 mg/kgBB

Kelompok 5 (K5) : Kelompok perlakuan yang mendapat ekstrak etanol daun salam 2,5 g/kgBB

Keseluruhan data yang diperoleh dalam penelitian ini digunakan untuk melihat efek ekstrak etanol daun salam terhadap penurunan kadar asam urat darah mencit yang diinduksi dengan Kalium oksonat yang diperoleh melalui hasil fotometer diolah dengan software SPSS. Data tersebut kemudian ditentukan distribusinya dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk. Jika data berdistribusi normal, maka pengolahan data akan dilanjutkan dengan uji parametric yaitu uji ANOVA dan dilanjutkan dengan uji Games-Howell untuk menentukan kelompok yang memiliki perbedaan secara signifikan.

HASIL

Hasil uji pemberian ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) terhadap kadar asam urat mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi Kalium oksonat dapat dilihat pada tabel 4.1 di bawah ini:

Tabel 1. Perlakuan Terhadap Hewan Coba

Kelom- pok	Ulangan				
	Mencit 1		Mencit 3	Mencit 4	Mencit 5
	Mencit 2				
K0	Ko1	Ko2	Ko3	Ko4	Ko5
K1	K ₁ 1	K ₁ 2	K ₁ 3	K ₁ 4	K ₁ 5
K2	K ₂ 1	K ₂ 2	K ₂ 3	K ₂ 4	K ₂ 5
K3	K ₃ 1	K ₃ 2	K ₃ 3	K ₃ 4	K ₃ 5
K4	K ₄ 1	K ₄ 2	K ₄ 3	K ₄ 4	K ₄ 5

Keterangan

Kelompok 1 (K0) : Kontrol negatif 1 diberi aquades 0,5 ml/30gBB

Kelompok 2 (K1) : Kontrol negatif 2 mendapat Kalium oksonat 300 mg/kgBB

Kelompok 3 (K3) : Kontrol positif mendapat Allopurinol 10 mg/kgBB dan Kalium oksonat 300 mg/kgBB

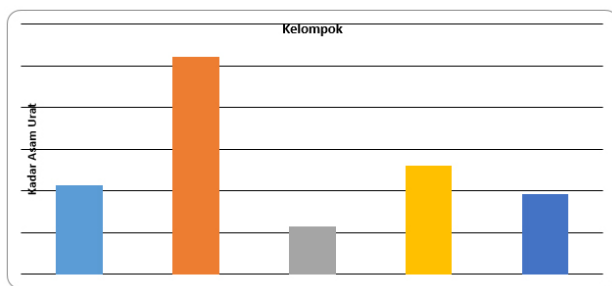
Kelompok	Rata-rata hasil kadar asam urat (mg/dL)
K0	1,07
K1	2,612
K2	0,572
K3	1,304
K4	0,96

Tabel 4.1. Rata-rata hasil kadar asam urat pada tiap kelompok percobaan

Berdasarkan Tabel 4.1 diperoleh bahwa kadar asam urat yang timbul pada masing-masing kelompok percobaan menunjukkan kadar yang berbeda-beda pada tiap kelompok pengulangannya. Pada K0 menunjukkan bahwa kadar asam urat berada pada batas normal

yaitu dengan nilai antara 0,7-1,5 mg/dl dan K1 telah menunjukkan keadaan hiperurisemia yang cukup tinggi yaitu dengan nilai antara 1,7-3 mg/dl, sedangkan pada K2 dijumpai penurunan kadar asam urat yang sangat dominan yaitu kadarnya turun mencapai 0,572 mg/dl, pada K3 dijumpai penurunan kadar asam urat tetapi tidak semaksimal K2 yaitu kadarnya turun hanya mencapai 1,304 mg/dl, dan pada K4 tidak dijumpai adanya peningkatan kadar asam urat dan hasilnya yaitu dalam batas normal.

Bila melihat grafik rerata kadar asam urat pada tiap kelompok percobaan (Gambar 4.2) dapat dilihat bahwa hasil penelitian menunjukkan terjadi penurunan kadar asam urat oleh ekstrak etanol daun salam tetapi penurunannya tidak semaksimal yang diturunkan oleh Allopurinol.



Gambar 4.1 Grafik rata-rata kadar asam urat pada mencit

Data yang diperoleh dari hasil penelitian ini diuji dengan uji normalitas Shapiro-Wilk yang dilanjutkan dengan uji Anova dan kemudian dilanjutkan dengan uji Games-Howell (lampiran 3).

Hasil uji statistik Saphiro-Wilk yang dilanjutkan dengan uji ANOVA menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian berbagai perlakuan terhadap penurunan kadar asam urat pada mencit secara signifikan ($P = 0,00$), akan tetapi pada uji ini tidak diketahui kelompok mana yang memiliki perbedaan yang signifikan, maka dilanjutkan dengan uji Games-Howell untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda.

Bila dilakukan perbandingan diantara kelima kelompok percobaan dengan menggunakan uji Games-Howell (lampiran), ternyata kelompok yang menunjukkan perbedaan bermakna ditemukan antara K0 dengan K1 dan K2 ($P < 0,05$), sedangkan antara K0 dengan K3 dan K4 tidak menunjukkan perbedaan

secara bermakna ($P > 0,05$). Perbedaan bermakna juga diperoleh antara K2 dengan semua kelompok perlakuan, antara K1 dengan semua kelompok perlakuan, antara K3 dengan K1 dan K2, dan antara K4 dengan K1 dan K2 ($P < 0,05$), sedangkan antara K3 dengan K0 dan K4 dan antara K4 dengan K0 dan K3 tidak menunjukkan adanya perbedaan secara bermakna ($P > 0,05$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa kadar ekstrak etanol daun salam 2,5 g/KgBB pada K3 dapat menurunkan kadar asam urat secara bermakna ($P < 0,05$), tetapi masih belum semaksimal penurunan kadar asam urat yang dihasilkan oleh Allopurinol 10 mg/KgBB pada perlakuan K2 ($P < 0,05$).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun salam dengan dosis 2,5 g/KgBB dapat menurunkan kadar asam urat pada mencit dengan mencapai hasil yaitu 1,304 mg/dl, tetapi masih belum semaksimal kadar asam urat yang diturunkan oleh Allopurinol dengan dosis 10 mg/KgBB dengan hasil penurunan mencapai 0,572 mg/dl.

PEMBAHASAN

Asam urat merupakan substansi hasil pemecahan purin atau produk sisa dalam tubuh yang merupakan hasil dari katabolisme purin yang dibantu oleh enzim guanase dan xanthine oxidase (Shamley, 2005). Purin (adenin dan guanin) merupakan konstituen asam nukleat. Di dalam tubuh, perputaran purin terjadi secara terus menerus seiring dengan sintesis dan penguraian RNA dan DNA, sehingga walaupun tidak ada asupan purin, tetap terbentuk asam urat dalam jumlah yang substansial (Sacher dan McPherson, 2004).

Manusia mengubah nukleosida purin yang utama yaitu adenosin dan guanin menjadi produk akhir asam urat yang diekskresikan keluar. Adenosin pertama-tama mengalami deaminasi menjadi inosin oleh enzim adenosin deaminase. Fosforilase ikatan N-glikosidat inosin dan guanosin, yang dikatalisis oleh enzim nukleosida purin fosforilase, akan melepaskan senyawa ribose 1-fosfat dan basa purin. Hipoxantin dan guanin selanjutnya membentuk xantin dalam reaksi yang dikatalisis masing-masing oleh enzim xantin oksidase dan guanase. Kemudian xantin teroksidasi menjadi asam

urat dalam reaksi kedua yang dikatalisasi oleh enzim xantin oksidase. Dengan demikian, xantin oksidase merupakan tempat yang essential untuk intervensi farmakologis pada hiperurisemia dan penyakit gout (Rodwell, 1997).

Tanaman salam merupakan salah satu tanaman yang telah lama dikenal sebagai bumbu masak. Selain itu berkhasiat untuk pengobatan. Secara empiris tanaman ini berkhasiat sebagai obat kolesterol tinggi, kencing manis (diabetes mellitus), tekanan darah tinggi (hipertensi), sakit maag (gastritis), diare, dan dapat mengobati asam urat (Wijayakusuma, 2002).

Dari beberapa penelitian disebutkan bahwa daun salam kaya akan kandungan bahan kimia berupa minyak atsiri, tanin, flavonoid, polifenol, alkaloid dan saponin (Utami, 2008). Salah satu kandungan dari daun salam yaitu flavonoid. Dari suatu penelitian didapatkan mekanisme flavonoid dalam menurunkan kadar asam urat adalah dengan menghambat kerja enzim xantin oksidase sehingga pembentukan asam urat dapat dihambat. Jenis-jenis flavonoid yang dapat menghambat kerja enzim xantine oksidase adalah quecetin, myricetin, kaemferol, luteolin, apigenin dan chrysin (Cos et al., 1998).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisa data dari penelitian ini, maka diambil kesimpulan bahwa pemberian ekstrak etanol daun salam 2,5 g/KgBB menghasilkan efek penurunan kadar asam urat mencit yang signifikan. Efek pemberian ekstrak etanol daun salam 2,5 g/KgBB terhadap penurunan kadar asam urat mencit masih belum setara dengan efek penurunan kadar asam urat mencit yang dihasilkan dengan pemberian Allopurinol 10 mg/KgBB.

Sesuai dengan hasil penelitian yang diperoleh, maka dapat kami sarankan bahwa bagi peneliti selanjutnya agar melanjutkan penelitian tentang efek ekstrak etanol daun salam terhadap kadar asam urat mencit dengan dosis yang berbeda. Disamping itu, peneliti selanjutnya juga agar melanjutkan penelitian tentang efek ekstrak etanol daun salam terhadap sistem metabolik lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ariyanti R. 2007. Pengaruh Pemberian Infusa Daun Salam (*Eugenia Polyantha* Wight) terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Darah Mencit Putih Jantan yang Diinduksi dengan Potassium Oksonat. Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah. Surakarta. [http://eprints.ums.ac.id/1318/1/5.Rina_\(28Mencit_Putih_Jantan\)29.pdf](http://eprints.ums.ac.id/1318/1/5.Rina_(28Mencit_Putih_Jantan)29.pdf) [diakses pada 15 oktober 2010].
2. Cos P, Li Y, Mario C, Jia PH, Kanyanga C, Bart VP, Luc P, Arnold JV & Dirk VB. 1998. Structure-Activity Relationship and Classification of Flavonoids as Inhibitors of Xanthine Oxidase and Superoxide Scavengers. Department of Pharmaceutical Sciences, University of Antwerp, Universiteitsplein 1, B-2610 Antwerp, Belgium.
3. Gaw A, Murphy MJ, Cowan RA, O'reilly DS, Stewart MJ, Shepherd J. 2005. Clinical Biochemistry An Illustrated Colour Text. Edisi 3. 138-139. Churchill Livingstone. New York.
4. Harmanto N. 2005. Menumpas Diabetes Mellitus Bersama Mahkota Dewa. Agromedia Pustaka. Jakarta.
5. Iskandar Y. 2007. Karakterisasi Zat Metabolik Sekunder Dalam Ekstrak Bunga Krisan (*Chrysanthemum cinerariaefolium*) Sebagai Bahan Pembuatan Biopestisida. FMIPA Universitas Negeri Semarang <http://digilib.unnes.ac.id/gsd/collect/skripsi/index/assoc/HASH41aa.dir/doc.pdf> [diakses pada 9 Oktober 2010].
6. Jati HS. 2008. Efek Antioksidan Ekstrak Etanol 70% Daun Salam (*Syzygium polyanthum* [Wight.] Walp.) Pada Hati Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Karbon Tetraklorida (CCl₄). Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah. Surakarta. <http://etd.eprints.ums.ac.id/2325/1/K100040200.pdf> [diakses pada 16 Oktober 2010].
7. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Yang XL, Chen Q, Duk-Hee K, Katherine L., Gordon, Watanabe S, Nakagawa T, Hui YL & Richard JJ. 2001. Hyperuricemia Induces A Primary Renal Arteriopathy in Rats By A Blood Pressure-independent Mechanism. Division of Nephrology. Baylor College of Medicine. Houston. Texas 77030.
8. Mustikaningtyas D, Fachriyah E & Mulyani NS. 2007. Isolasi Identifikasi dan Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etil Asetat Rimpang Lengkuas Merah (*Alpinia galanga*). <http://eprints.undip.ac.id/2835/1/Jurnal.pdf> [diakses pada 16 Oktober 2010].
9. Mutschler E. 1991. Dinamika Obat, Buku Ajar Farmakologi

- dan Toksikologi. Edisi Kelima, 217-221. ITB. Bandung.
10. Price SA dan Wilson LM. 1985. Patofisiologi Konsep Klinis Proses – Proses Penyakit. diterjemahkan oleh Dharma A. Edisi II. Buku ke-2, 437-446. Penerbit buku Kedokteran EGC. Jakarta.
 11. Rodwell VW. 1997. Metabolisme Nukleotida Purin dan Pirimidin, dalam Murray RK, Granner DK, Mayer PA dan Rodwell VW. Biokimia Harper. Edisi 24. 339-426. diterjemahkan oleh Hartono A. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
 12. Sacher RA dan McPherson RA. 2004. Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium. Edisi 11. 293-295. diterjemahkan oleh Hartanto H. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
 13. Sastroamidjojo H. 2004. Kimia Minyak Atsiri. Universitas Gajah Mada. Yogyakarta.
 14. Sembiring BS, Winarti C dan Baringbing B. 2003. Identifikasi Komponen Kimia Minyak Daun Salam (*Eugenia polyantha*) dari Suka Bumi dan Bogar. Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat. <http://minyaksiriindonesia.wordpress.com/minyak-daun-salam/b-sofianna-sembi-ring-dkk/> [diakses pada 16 Oktober 2010].
 15. Shamley D. 2005. Pathophysiology An Essential Text for the Allied Health Professions. Elsevier Limited. USA.
 16. Siswandi. 2006. Budidaya Tanaman Obat. Citra Aji Parama. Yogyakarta
 17. Studiawan H, Santosa MH. 2005. Uji Aktivitas Penurunan Kadar Glukosa Darah Ekstrak Daun *Eugenia polyantha* Pada Mencit yang Diinduksi Aloksan. Media Kedokteran Hewan 21(2):62-65 Mei 2009. <http://www.journal.unair.ac.id/filerPDF/MKH-21-2-15.pdf> [diakses pada 14 Oktober 2010].
 18. Sugandi E, Sugiarto. 1994. Rancangan Percobaan Teori dan Aplikasi. Andi Offset. Yogyakarta.
 19. Tjay TH dan Raharja. 2002. Obat-Obat Penting. Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya. Edisi V, Cetakan ke-2, Penerbit PT. Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia. Jakarta.
 20. Utami IW. 2008. Efek Fraksi Air ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) Terhadap Penurunan Kadar asam urat Pada Mencit Putih (*Mus musculus*) Jantan Galur Balb-c yang Diinduksi dengan Kalium Oksonat. Skripsi. Fakultas farmasi Universitas Muhammadiyah. Surakarta. <http://etd.eprints.ums.ac.id/2252/1/K100040082.pdf> [diakses pada 9 Oktober 2010].
 21. Walker R dan Edward C. 2003. Clinical Pharmacy And Therapeutics. Edisi 3. Churchill Livingstone. USA.
 22. Wijayakusuma H. 2002. Tumbuhan Berkhasiat Obat Indonesia Rempah, Rimpang dan Umbi. Prestasi Instan Indonesia. Jakarta.
 23. Winarto WP dan Tim Karyasari. 2004. Manfaat Bumbu Dapur Untuk Mengatasi Aneka Penyakit. Agromedia Pustaka. Jakarta.
 24. Wortmann RL. 1998. Gout and Other Disorder of Purin Metabolism, Dalam Principle's of Internal Medicine. Edisi XIV. 2158-2166. Mc Graw-Hill Companies. USA.
 25. Yulaikhah YU. 2009, Pengaruh Kadar Bahan Pengikat Polivinil Pirolidon Terhadap Sifat Fisik Tablet Effervescent Campuran Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) dan Kumis Kucing (*Orthosiphon aristatus* [Blume] Miq.). Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah, Surakarta. http://etd.eprints.ums.ac.id/5134/1/K10005007_9.pdf [diakses pada 21 Oktober 2010].
 26. Zhao X, Zhu X dan Pan Y. 2005. Effects Of Cassia Oil On Serum and Hepatic Uric Acid Levels In Oksonate-Induced Mice and Xantine Dehydrogenase and Xantin Oksidase Activities In Mouse Liver. Journal Of Ethnopharmacology. <http://www.elsevier.com/locate/jethpharm> [diakses pada: 15 Oktober 2010].

Kerusakan Matriks Ekstraseluler pada Invasi dan Metastasis Sel Kanker

Meutia Maulina

*Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas
Malikussaleh, Lhokseumawe
meutia.maulina@unimal.ac.id*

Alamat Korespondensi:

Jl. H. Meunasah Uteunkot
Cunda, Muara Dua,
Uteun Kot, Muara Dua,
Kota Lhokseumawe, Aceh
24352

*meutia.maulina@unimal.
ac.id*

ABSTRAK.

Kanker hingga saat ini masih menjadi masalah kesehatan di dunia termasuk di Indonesia. Kanker adalah penyakit yang ditandai dengan pembelahan sel yang tidak terkendali dan kemampuan sel tersebut untuk menyerang jaringan biologis lainnya, baik dengan pertumbuhan langsung di jaringan yang bersebelahan (invasi) atau dengan migrasi sel ke tempat yang jauh (metastasis). Invasi dan metastasis secara klinis merupakan sifat terpenting dari pertumbuhan kanker karena keduanya merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas kanker sehingga dapat menentukan prognosis. Kemampuan sel kanker untuk invasi dan metastasis erat kaitannya dengan kerusakan matriks ekstraseluler (MES). Kerusakan MES berupa destruksi dan degradasi terjadi karena invasi dan metastasis sel kanker melibatkan serangkaian interaksi biokimiawi yang sangat kompleks dengan melepaskan berbagai onkogen dan sekresi enzim-enzim proteolitik. Invasi dan metastasis sel kanker juga menyebabkan terjadinya destruksi dan disfungsi molekul adhesi sehingga menyebabkan sel kanker lebih invasif dan meningkatkan potensi metastasis.

Kata kunci: matriks ekstraseluler, invasi, metastasis, sel kanker

Corresponding Author:

Jl. H. Meunasah Uteunkot
Cunda, Muara Dua,
Uteun Kot, Muara Dua,
Kota Lhokseumawe, Aceh
24352

*meutia.maulina@unimal.
ac.id*

ABSTRACT.

Cancer is still a health problem in the world, including in Indonesia. Cancer is a disease characterized by uncontrolled cell division and the ability of the cells to attack other biological tissues, either by direct growth in adjacent tissue (invasion) or by migrating cells to distant sites (metastasis). Invasion and metastasis clinically are the most important properties of cancer growth because they are a major cause of cancer morbidity and mortality that can determine the prognosis. The ability of cancer cells for invasion and metastasis is closely related to extracellular matrix (ECM) damage. Extracellular matrix damage as destruction and degradation occurs because the invasion and metastasis of cancer cells involve a series of complex biochemical interactions by releasing various oncogenes and secretions of proteolytic enzymes. Invasion and metastasis of cancer cells also lead to the destruction and dysfunction of adhesion molecules that cause cancer cells to be more invasive and increase the potential for metastasis.

Keywords: *extracellular matrix, invasion, metastasis, cancer cell*

PENDAHULUAN

Matriks Ekstraseluler (MES) semakin mendapat perhatian dengan bertambahnya pemahaman tentang peranan yang penting dalam berbagai proses yang normal maupun patologis. Keadaan inflamasi, baik yang bersifat akut maupun kronis, melibatkan banyak perubahan dalam biokimia MES. Hal ini juga berlaku pada proses invasi dan metastasis sel kanker.^{1,2}

Invasi dan metastasis sel kanker adalah tanda utama biologis kanker. Keduanya merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas terkait kanker sehingga perlu diteliti secara mendalam.³ Kemampuan invasi dan metastasis sel kanker memerlukan penjelasan terperinci karena proses ini juga dapat menentukan pengobatan yang tepat.⁴

Kemampuan sel kanker untuk invasi erat kaitannya dengan terjadinya metastasis. Proses invasi dan metastasis sel kanker terdiri atas beberapa tahap. Pada setiap tahap, terjadi interaksi biokimiawi yang sangat kompleks antara sel kanker dengan lingkungannya.^{5,6} Berbagai onkogen berperan dalam proses ini, demikian pula berbagai proses biologik yang terkait, misalnya sekresi enzim proteolitik yang menyebabkan destruksi dan degradasi MES.^{7,8}

Berbagai molekul adhesi juga memegang peranan penting pada proses invasi dan metastasis. Destruksi molekul adhesi ini menyebabkan hubungan sel dengan jaringan sekitarnya hilang sehingga sel kanker dapat tumbuh tidak terkendali dan dapat bermigrasi.⁹ Banyak penelitian yang telah membuktikan bahwa pola ekspresi berbagai molekul adhesi mengalami perubahan pada kanker, sehingga studi mengenai molekul-molekul adhesi juga diperlukan untuk memahami proses invasi dan metastasis pada sel kanker.

MATRIKS EKSTRASELULER

Matriks Ekstraseluler (MES) adalah struktural kompleks disekitar sel yang berfungsi mendukung aktivitas sel, memberikan sokongan ataupun dukungan struktural dan membantu dalam proses komunikasi antar sel. Matriks Ekstraseluler (MES) juga sering disebut jaringan ikat atau jaringan penyambung.¹⁰ Jaringan penyambung berasal dari mesenkim embrio, terdiri dari serat dan substansi dasar polisakarida glikosaminoglikan (GAG) berupa kondroitin sulfat, keratan sulfat, heparan sulfat dan asam hialuronat. Jaringan ini memberi kohesi bagi unsur-unsur struktural di sekitar sel dan sebagai medium penyebaran pembuluh darah, pengangkut nutrien serta pembuang produk limbah metabolisme

organ.¹¹

Matriks Ekstraseluler (MES) pada sel hewan terdiri dari tiga kelas biomolekul yaitu : (1) glikosaminoglikan (GAG) dan proteoglikan, yang membentuk substansi gelatinosa hidrat untuk pembentukan jala antar sel; (2) protein struktural kolagen dan elastin, yang memberikan kekuatan dan fleksibilitas pada matriks; (3) protein adhesi fibronektin dan laminin, yang berperan dalam perlekatan sel dengan matriks.^{12,13}

Glikosaminoglikan dan Proteoglikan

Glikosaminoglikan (GAG) merupakan salah satu kelompok dari polisakarida yaitu golongan makromolekul yang merupakan polimer linear panjang dari subunit disakarida.¹¹ Glikosaminoglikan (GAG) mengandung sulfat, asam uronat (glukuronat atau iduronat) atau heksosa (galaktosa) dan heksosamin (galaktosamin atau glukosamin). Glikosaminoglikan (GAG) disintesis oleh serangkaian enzim spesifik (glikosiltransferase, epimerase, sulfotransferase) dan diuraikan oleh kerja berbagai hidrolase lisosom.² Glikosaminoglikan (GAG) terdapat di jaringan dalam bentuk terikat dengan berbagai protein penghubung dan protein inti yang membentuk proteoglikan.¹³

Proteoglikan adalah salah satu molekul terbesar yang dihasilkan sel dengan berat molekul antara 3.5×10^6 dalton. Molekul proteoglikan dapat memiliki 100 rantai kondroitin sulfat dan 50 rantai keratin sulfat yang memancar keluar dari protein intinya.¹¹ Proteoglikan berinteraksi dengan protein dalam matriks, misalnya kolagen dan elastin (yang memiliki peran struktural), fibronektin (yang berperan dalam adhesi dan migrasi sel), dan laminin (yang ditemukan di lamina basalis, misalnya glomerulus ginjal).²

Proteoglikan menempati tempat yang sangat luas dan berfungsi sebagai saringan molekular menentukan substansi mana yang akan mendekati dan meninggalkan sel. Terdapat paling sedikit tujuh jenis glikosaminoglikan yang berbeda dalam monosakarida yang terdapat dalam unit disakarida yang berulang-ulang diantaranya: kondroitin sulfat, dermatan sulfat, heparin, heparin sulfat, asam hialuronat, keratin sulfat I dan II.^{2,14}

Heparin sulfat berikatan dengan membran plasma

sel, dengan protein intinya yang menembus membran. Molekul ini berfungsi sebagai reseptor dan ikut berperan dalam pertumbuhan sel, komunikasi antar sel dan perlekatan sel pada substratum. Heparin sulfat juga berperan pada perlekatan sel tumor. Kurangnya daya lekat sel tumor disebabkan karena sel tumor tersebut kurang memiliki heparin sulfat di permukaannya. Asam hialuronat penting dalam migrasi sel tumor melalui MES. Sel tumor dapat menginduksi fibroblas untuk mensintesis GAG dalam jumlah sangat besar sehingga sel tumor dapat mudah menyebar.^{2,13}

Protein Struktural

a. Kolagen

Kolagen merupakan komponen utama sebagian besar MES, membentuk kurang lebih 25% dari protein mamalia. Sekitar 19 tipe kolagen yang berbeda tersusun dari sekitar 30 rantai polipeptida yang berbeda. Tipe-tipe kolagen tersebut memainkan peranan penting dalam menentukan sifat-sifat fisik jaringan.^{2,15}

Kolagen saling berhubungan membentuk agregat sehingga membentuk jalinan fibril yang disebut serat kolagen. Salah satu sifat mencolok sebagian besar serat kolagen adalah kekuatan fisik yang besar.^{13,15} Kolagen tipe IV dan VI merupakan tipe kolagen yang tidak membentuk jalinan fibril. Kolagen tipe ini cenderung menghasilkan jaringan fibril berserabut. Kolagen tipe IV membentuk filamen *meshwork* lokal di lamina basal. Kolagen tipe VI membentuk sebuah jalinan filamen bercabang yang terletak di sekitar saraf dan pembuluh darah yang membantu fleksibilitas struktur di sekitar MES.¹³

b. Elastin

Elastin adalah protein jaringan ikat yang berperan atas sifat ekstensibilitas (daya regang) dan kelenturan (*elastic recoil*) jaringan. Elastin terdapat dalam jumlah besar, terutama di jaringan yang memerlukan sifat fisik ini, misalnya paru, pembuluh arteri besar, dan beberapa ligamentum elastik. Elastin juga ditemukan di kulit, tulang rawan telinga, dan beberapa jaringan lain dalam jumlah yang lebih sedikit.²

Elastin terdiri atas asam amino non polar yang mengandung sedikit hidroksiprolin dan tidak memiliki

hidroksisilin. Kandungan alaninnya lebih tinggi dari protein apapun dan mengandung dua asam amino unik, desmosin dan isodesmosin. Asam amino ini mengikat molekul-molekul dengan erat berupa jaringan tiga dimensi rantai-rantai bergelung secara acak yang memberi sifat seperti karet, sehingga memungkinkan elastin untuk teregang kemudian kembali ke ukuran semula (*recoil*) sewaktu melaksanakan fungsi fisiologisnya.^{2,11,13}

Protein Adhesi

a. Fibronektin

Fibronektin adalah glikoprotein utama MES, yang juga ditemukan dalam bentuk larut dalam plasma.^{2,13} Fibronektin disintesis oleh fibroblas jaringan ikat, oleh turunan mesenkim lain dan oleh beberapa epitel.¹¹

Molekul fibronektin yang fleksibel dan panjang memiliki domain pengikat sel, pengikat kolagen, dan pengikat GAG sepanjang molekulnya. Tempat pengikat spesifik ini adalah dasar bagi perannya dalam menghubungkan permukaan sel pada unsur berserat dan amorf dari MES. Reseptor bagi fibronektin dalam membran sel adalah satu anggota dari famili reseptor permukaan sel, yang bersama-sama disebut integrin, yang berinteraksi dengan berbagai glikoprotein dari MES.¹¹

Interaksi fibronektin dengan reseptornya merupakan salah satu cara yang menyebabkan bagian eksterior sel dapat berkomunikasi dengan interior sehingga mempengaruhi perilaku sel. Melalui interaksinya dengan reseptor sel, fibronektin berperan penting dalam perlekatan sel pada MES. Fibronektin juga berperan dalam migrasi sel dengan menyediakan tempat pengikatan untuk sel sehingga sel dapat berjalan melalui MES.^{2,13}

b. Laminin

Laminin adalah glikoprotein besar yang berfungsi sebagai unsur pembentuk utama dari lamina basal epitel. Molekul ini memiliki tempat-tempat pengikatan untuk kolagen tipe IV, heparin dan integrin di permukaan sel.² Interaksi laminin dengan kolagen, heparin dan integrin ini memungkinkan laminin berperan penting pada perakitan lamina basal.¹¹

c. Integrin dan Cadherin

Integrin dan *cadherin* merupakan reseptor molekul adhesi. Integrin memperantarai adhesi sel pada komponen MES seperti kolagen, fibronektin, laminin dan vitronektin.¹ Integrin merupakan molekul adhesi esensial pada interaksi interseluler dan integrasi sel dengan lingkungan ekstraseluler. Integrin meliputi sebagian besar reseptor sel, glikoprotein transmembran heterodimerik yang terdiri dari 2 subunit yaitu rantai alfa dan beta yang berhubungan melalui ikatan non kovalen. Integrin berperan pada berbagai proses fisiologis maupun patologis, seperti inflamasi, penyembuhan luka, proliferasi, diferensiasi dan apoptosis.⁹

Cadherin merupakan glikoprotein transmembran yang memediasi adhesi sel pada jalur *calcium dependent*⁹ yang terdapat pada permukaan sel yang memperantarai interaksi homofilik antara sel dengan lingkungan sekitarnya.⁵ Pada interaksi tersebut, molekul *cadherin* spesifik pada satu sel tertentu berikatan dengan molekul *cadherin* yang terdapat pada permukaan sel sejenis. Secara umum, sel dengan densitas molekul *cadherin* yang rendah kurang adhesif dengan sel sekitarnya. Ada 3 golongan *cadherin*, yaitu *E-cadherin* (*epithelial*), *P-cadherin* (*placental*) dan *N-cadherin* (*neural*).⁵

Golongan molekul adhesi yang lain, yaitu *selectin* terdiri atas *P-selectin* yang terdapat pada permukaan trombosit, *L-selectin* terdapat pada permukaan leukosit termasuk limfosit dan *E-selectin* terdapat pada permukaan sel endotel. Adhesi dilakukan melalui interaksi dengan ligand karbohidrat.^{16,17}

INVASI DAN METASTASIS SEL KANKER

Kemampuan sel kanker untuk invasi erat kaitannya dengan terjadinya metastasis. Keberhasilan pertumbuhan sel kanker di tempat lain dipengaruhi oleh heterogenitas sifat imunogenik sel kanker, serta ketahanan tubuh terhadap kanker.¹⁸ Kemampuan invasi suatu kanker ditentukan oleh sifat sel kanker di dalamnya. Faktor yang berpengaruh terhadap invasi sel kanker adalah abnormalitas atau meningkatnya motilitas seluler, sekresi enzim proteolitik, dan berkurangnya adhesi seluler.⁴

Pada awalnya invasi diduga merupakan proses yang pasif. Menurut teori mekanik, invasi terjadi karena adanya tekanan yang diakibatkan oleh kanker yang terjadi dari proliferasi sel yang agresif. Kelompok lain menyatakan bahwa invasi merupakan proses yang aktif, dan mendapat dukungan dari berbagai temuan penelitian yang memanfaatkan perkembangan biologi molekuler sel. Kerangka landasan teori ini berdasarkan pada kemungkinan adanya kemampuan gerak amuboid sel kanker, sekresi enzim maupun mediator yang diperlukan dalam proses invasi.¹⁸ Terdapat 3 kelompok enzim yang disekresi oleh sel kanker untuk mencerna jaringan ikat di sekitarnya, yaitu *interstitial collagenase*, *gelatinase* dan *stromelisin*.⁴

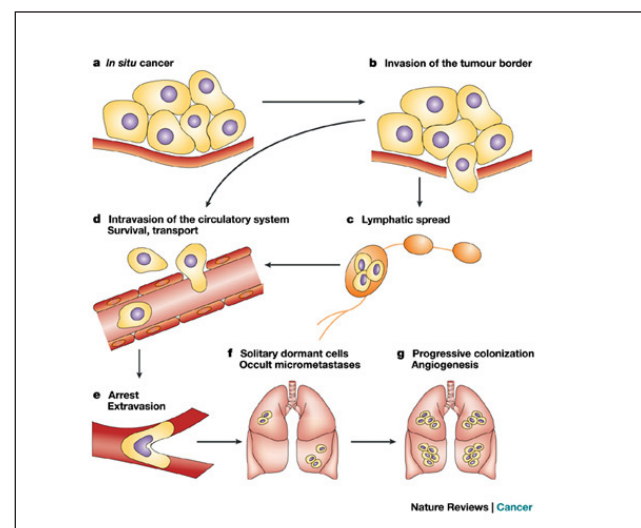
Proses invasi mempunyai tiga tahap: (1) tahap pertama adalah pengikatan sel kanker pada MES sekitar, melalui ikatan reseptor yang ada di membran sel kanker dengan glikoprotein laminin dan fibronektin; (2) tahap selanjutnya, sel kanker mensekresi enzim hidrolitik atau merangsang sel tubuh untuk memproduksi enzim-enzim yang merusak MES; (3) tahap ketiga, sel kanker bergerak ke daerah MES yang telah diubah oleh enzim proteolitik. Gerakan ini dipengaruhi oleh faktor kemotaktik dan *Autocrine Motility Factors* (AMFs).¹⁹

Metastasis merupakan proses penyebaran sel kanker dari tempat asalnya (tumor primer) untuk membentuk tumor lain pada daerah tubuh lain yang jauh (tumor sekunder).⁴ Percobaan *transfection oncogen* ras atau onkogen protein kinase ke sel kanker yang tidak mempunyai kemampuan metastasis dapat mengubah sel tersebut menjadi sel kanker yang dapat melakukan metastasis. Perubahan sel tumor jinak ke sel kanker ini terjadi oleh karena beberapa sebab, antara lain onkogen ras dapat meningkatkan ketidakstabilan genetik sehingga semakin mendorong terjadinya mutasi gen, atau onkogen ras mampu mengatur replikasi gen yang terlibat dalam metastasis.¹⁸

Proses metastasis terjadi karena ada interaksi antara sel kanker dengan sel tubuh normal. Sel tubuh mempunyai daya tahan, baik mekanis maupun imunologis, sedangkan sel kanker mempunyai kemampuan untuk mengadakan invasi, mobilisasi dan metastasis.²⁰

Proses metastasis terjadi melalui beberapa

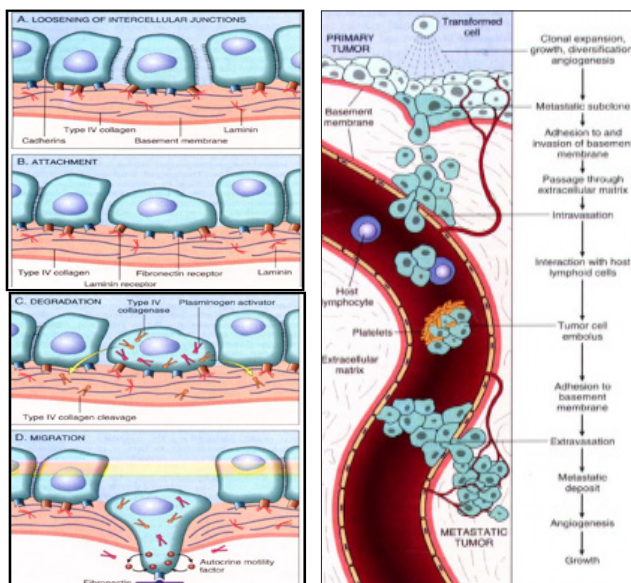
kejadian, antara lain: (1) dimulai dengan proses invasi dan infiltrasi sel kanker di sekitarnya pada jaringan yang normal dan mengadakan penetrasi ke pembuluh getah bening atau pembuluh darah; (2) lepasnya sel kanker ke sirkulasi; (3) perjuangan sel kanker mempertahankan hidup di sirkulasi; (4) tersangkutnya sel kanker di anyaman kapiler pada organ terdekat; (5) penetrasi ke dinding pembuluh getah bening dan pembuluh darah, kemudian mengadakan metastasis jauh untuk membentuk tumor sekunder; (6) tumor sekunder kemudian berkembang setelah mencapai tempat dengan suplai vaskuler yang baik sehingga dapat mendukung kebutuhan metabolisme dari populasi sel kanker yang berkembang pesat.^{13,18,21}



Gambar 1. Proses metastasis²¹

PENGARUH INVASI DAN METASTASIS SEL KANKER TERHADAP MES

Pada invasi dan metastasis, sel kanker harus berinteraksi dengan MES di beberapa tahapan prosesnya. Sel kanker awalnya harus menembus membran basal di bawahnya, kemudian melintasi jaringan ikat interstisium, dan akhirnya menemukan jalan ke sirkulasi dengan menembus membran basal pembuluh darah. Invasi MES adalah proses aktif yang dapat diuraikan menjadi beberapa langkah: (a) terlepasnya sel kanker satu sama lain; (b) perlekatan sel kanker ke komponen MES; (c) degradasi MES; (d) migrasi sel kanker.³



Gambar 2. Proses degradasi MES pada invasi dan metastasis sel kanker³

Untuk menembus MES di sekitarnya, sel kanker harus melekat pada komponen MES. Sel epitel suatu kanker dipisahkan dari stroma oleh membran basal. Oleh sebab itu, agar sel kanker dapat menembus membran basal, membran harus diuraikan dan diremodeling. Seiring dengan berlangsungnya proses ini, komponen-komponen membran basal mengirim sinyal pertumbuhan positif dan negatif ke sel kanker yang memiliki peran penting pada angiogenesis. Setelah melekat pada komponen membran basal atau MES interstisium, sel kanker harus menciptakan jalan untuk migrasinya.³

Invasi MES tidak semata-mata disebabkan oleh tekanan pertumbuhan pasif, tetapi memerlukan penguraian enzimatik aktif komponen-komponen MES. Sel kanker dapat mensekresi berbagai enzim proteolitik seperti kolagenase, plasminogen, *cathepsin*, heparanase, hialuronidase,³ *Matrix Metalloproteinase* (MMPs) dan *Plasminogen Activator* (PA)⁹ yang terdiri dari *Urokinase Plasminogen Activator* (uPA) dan *Tissue Plasminogen Activator* (tPA).¹⁶ Sistem uPA terdiri dari *Urokinase Plasminogen Activator Receptor* (uPAR) dan inhibitor protease serin spesifik yaitu *Plasminogen Activator Inhibitor* (PAI-1 dan PAI-2).²²

Aktivasi uPA akan mengubah plasminogen menjadi

serin protease plasmin dengan membelah ikatan arginin-Valin yang terlibat dalam degradasi MES dan membran basal melalui pencernaan proteolitik langsung atau dengan aktivasi protease lainnya seperti prokolagenase sehingga meningkatkan migrasi sel kanker dan merangsang angiogenesis.²³ Kompleks uPA dan uPAR mempunyai aktivitas enzimatik dan terletak pada sisi kanker yang melakukan invasi, karena itu kanker yang mengekspresikan uPAR dan dapat menginduksi sekresi jaringan sekitarnya untuk memproduksi uPAR, merupakan kanker yang sangat invasif.¹⁶

Beberapa penelitian melaporkan terdapat hubungan antara aktivitas *cathepsin* yaitu salah satu enzim proteolitik grup protease sistein lisosomal dengan progresivitas sel kanker. Enzim ini dapat memediasi katabolisme protein intraseluler dan aktivasi molekul penanda selektif (interleukin, enkephalin, protein kinase C). Salah satu jenis *cathepsin* yaitu *cathepsin B* berperan pada remodeling jaringan ikat dan membran basal pada proses pertumbuhan, invasi dan metastasis sel kanker melalui degradasi MES dan sekresi lisosom.²⁴

Enzim lain, yaitu MMPs, juga memegang peranan penting sebagai mediator invasi dan metastasis sel kanker. *Matrix Metalloproteinase* (MMPs) termasuk golongan *zinc metalloproteinase* yang terlibat pada degradasi MES dan berperan penting pada remodeling jaringan sehingga dihubungkan dengan berbagai proses patologis seperti sirosis, artritis dan kanker.⁷ Enzim ini merupakan endopeptidase yang apabila diaktivasi dapat mengakibatkan destruksi komponen MES, seperti kolagen, laminin, fibronectin dan proteoglikan.^{7,8}

Eksresi MMPs mengalami perubahan selama transformasi neoplastik. Berbagai penelitian menyebutkan bahwa sekresi MMPs yang berlebihan terlihat pada berbagai tipe kanker.⁹ Ekspresi salah satu subklas MMPs yaitu MMPs-7 (matrilysin) dilaporkan mengalami peningkatan pada kanker tipe epitelial dan mesenkim.⁷ Peningkatan aktivitas MMPs terbukti berkaitan dengan transformasi hiperplasia preneoplastik menjadi karsinoma.¹⁶

Matrix Metalloproteinase (MMPs) mempengaruhi lingkungan sel kanker melalui angiogenesis, pertumbuhan tumor dan metastasis, sehingga enzim ini dapat menentukan agresivitas dan stadium kanker

serta prognosis.⁸ Gong et al., (2014) menyimpulkan bahwa ekspresi berlebihan MMPs-2 (gelatinase A) berhubungan dengan pembesaran ukuran kanker, progresivitas, invasi dan aktivasi angiogenesis.⁷ Mahastuti (2015) melaporkan bahwa ekspresi MMPs-9 (gelatinase B) lebih tinggi pada kanker adenoma asinus prostat derajat tinggi dibandingkan derajat rendah. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi ekspresi MMPs maka semakin tinggi agresivitas sel kanker untuk invasi dan metastasis.²⁵

Selain sekresi enzim proteolitik, berkurangnya adhesi seluler juga merupakan faktor pendukung invasi sel kanker.⁴ Adhesi seluler berlangsung melalui berbagai molekul adhesi, berupa reseptor-reseptor adhesi dan masing-masing ligand-nya. Destruksi berbagai molekul adhesi seperti integrin dan *cadherin* menyebabkan hubungan dengan jaringan sekitarnya hilang dan sel-sel tumbuh tidak terkendali, seperti yang terlihat pada kanker.⁵

Pada berbagai penelitian terbukti bahwa terdapat hubungan antara sistem adhesi dengan proliferasi, reseptor faktor pertumbuhan dan gen supresor. Mutasi gen *E-cadherin* pada karsinoma lambung, prostat dan ovarium membuktikan bahwa *E-cadherin* termasuk supresor tumor.⁵ Ekspresi *E-cadherin* pada invasi sel kanker berhubungan dengan penurunan potensi pertumbuhan, immobilisasi reseptor faktor pertumbuhan epitel dan perubahan afinitas reseptor-ligand, sehingga menghambat aktivasi sinyal.²⁶

Dalam kaitannya dengan metastasis, telah dibuktikan bahwa kehilangan atau disfungsi *E-cadherin* menyebabkan tumor lebih invasif dan meningkatkan potensi metastasis.⁵ Analisis imunohistokimia menunjukkan adanya penurunan ekspresi *E-cadherin* pada stadium lanjut kanker epitel ovarium. Hal ini menunjukkan bahwa semakin menurunnya ekspresi *E-cadherin*, maka kemampuan metastasis sel kanker semakin meningkat.²⁶

Peran integrin pada perkembangan kanker juga telah dibuktikan dalam berbagai penelitian. Telah terbukti ekspresi integrin pada kanker cenderung menurun. Penurunan ekspresi ini sejalan dengan kehilangan kontak dengan membran basal yang ada dibawahnya. Di samping itu susunan integrin pada

permukaan sel juga tidak beraturan dan jumlah integrin intrasitoplasmik juga berkurang. Perubahan ekspresi integrin pada sel kanker berperan dalam proliferasi sel dan metastasis, seperti penurunan ekspresi integrin $\alpha 5$ mengakibatkan proliferasi sel tidak terkendali, sedangkan penurunan ekspresi reseptor laminin $\alpha 6$ meningkatkan kemampuan metastasis.⁵

Siret et al., (2015) melaporkan bahwa ekspresi integrin $\alpha 5$ berhubungan dengan *E-cadherin* dan *N-cadherin* untuk membentuk 2 kompleks adhesi, yaitu *E-cadherin*/integrin $\alpha 5$ dan *N-cadherin*/integrin $\alpha 5$ yang berperan dalam pertumbuhan tumor pada tikus. Kompleks *E-cadherin*/integrin $\alpha 5$ meregulasi adhesi sel, sedangkan kompleks *N-cadherin*/integrin $\alpha 5$ menunjukkan keterlibatan khusus pada invasi dan migrasi sel melanoma.²⁷

Interaksi integrin lainnya dengan komponen MES seperti integrin $\alpha 5$ -fibronektin berhubungan dengan peningkatan ekspresi MMPs-9 dan aktivitas pada metastasis jauh sel kanker. Selain itu ketidakseimbangan antara integrin $\alpha 5$ dengan *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) juga dapat menstimulasi invasi dan metastasis sel kanker. Salah satu penelitian membuktikan bahwa ekspresi integrin $\alpha 5$ secara signifikan meningkat pada tumor primer pankreas dengan infiltrasi pada kelenjar getah bening.¹

Berbagai penelitian mengungkapkan bahwa interaksi reseptor molekul adhesi lain, yaitu *P-selectin* dengan karbohidrat yang terdapat pada permukaan berbagai jenis sel kanker misalnya kolon, paru, payudara, meningkatkan adhesi sel-sel kanker pada jaringan sekitarnya. *E-selectin* ternyata lebih spesifik, yaitu hanya berinteraksi dengan permukaan sel-sel kanker kolon. *E-selectin* merupakan *inducible selectin* karena baru diekspresikan pada permukaan sel endotel setelah dirangsang oleh sitokin di antaranya interleukin 1 (IL-1), *Tumor Necrosis Factor* (TNF) atau *Transforming Growth Factor-beta* (TGF- β).¹⁷

Seperti halnya protease yang aktivitasnya dihambat oleh masing-masing inhibitor, aktivitas reseptor molekul adhesi juga dapat dihambat oleh inhibitor. Molekul-molekul inhibitor ini merupakan satu keluarga anti-adhesi dan salah satu di antaranya adalah *mucin*. *Mucin* diekspresikan dalam jumlah banyak pada permukaan

epitel kolon, tetapi tidak dijumpai pada permukaan kanker kolon, sehingga diduga berperan dalam metastasis kanker kolon.¹⁷

DAFTAR PUSTAKA

1. Stivarou T, Patsavoudi E. Extracellular molecules involved in cancer cell invasion. *Cancers* 2015;7:238-265.
2. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. *Biokimia Harper*. Edisi 27. Alih Bahasa: Brahm U. Pendit. 2006. Jakarta: EGC.
3. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Pathology Basic of Disease*. 2005. New York: Elsevier Inc., International ed.
4. Underwood JCE. *Patologi Umum dan Sistemik*. Edisi 2. Alih Bahasa : Sarjadi. 1999. Jakarta : EGC.
5. Glukhova M, Deugnier MA, Thiery JP. Tumour progression: the role of cadherins and integrins. *Mol Med Today* 1997;84-89.
6. Jones JL, Royall JE, Walker RA. E-cadherin relates to EGFR expression and lymph node metastasis in primary breast carcinoma. *Br J Cancer* 1995;74:1237-41.
7. Gong Y, Venkata UDC, Oh WK. Roles of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors in prostate cancer progression. *Cancers* 2014;6:1298-1327.
8. Cathcart J, Gross AP, Cao J. Targeting matrix metalloproteinases in cancer: bringing new life to old ideas. *Genes & Diseases* 2015;2:26-34.
9. Bozzuto G, Ruggieri P, Molinari A. Molecular aspects of tumor cell migration and invasion. *Ann 1st Super Santa* 2010;46(1):66-80.
10. King MW. *The Extracellular Matrix*. 2011. Available from url : <http://www.themedicalbiochemistrypage.org/extracellularmatrix.html> Accessed Desember 15, 2011.
11. Fawcett DW. *Buku Ajar Histologi. Edisi 12*. Alih Bahasa: Jan Tambayong. 2003. Jakarta: EGC.
12. Becker WM, Kleinsmith LJ, Hardin J. *The World of The Cell*. 2003. San Fransisco : Benjamin Cummings, Inc.
13. Kleinsmith LJ, Kish VM. *Principles of Cell and Molecular Biology*. 1995. New York : HarperCollins College Publisher.
14. Marks DB. *Biokimia Kedokteran Dasar: Sebuah Pendekatan Klinis*. Alih Bahasa: Brahm U. Pendit. 2000. Jakarta: EGC
15. Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Essential Cell Biology*. 2nd Ed. 2004. New York : Garland Science.
16. Vile RG. *The Metastatic Cascade: An Overview. In: Cancer Metastasis from Mechanism to Therapies*. 1995. New York : John Wiley and Sons, Inc.
17. Williams SJ, McGuckin MA, Gotley DC. Two novel mucins identified by differential display are down-regulated in colorectal cancer. *Cancer Res* 1999;59: 4083-89.
18. Putra ST. *Biologi Molekuler Kedokteran*. 1997. Surabaya : Airlangga University Press.
19. Liotta LA, Stracke ML. *Molecular Mechanisme of Tumour Cell Metastasis. In The Molecular Basis of Cancer*. 1995. London: WB Saunders Company.
20. Sukardja DG. *Onkologi Klinik*. 2000. Surabaya : Airlangga University Press.
21. Steeg PS. Metastasis suppressors alter the signal transduction of cancer cell. *Nature reviews cancer* 2003;55-63.
22. Al-Jubouri RSM. Immunohistochemical assesment for urokinase type plasminogen activator system by using tissue microarray technique in human breast tumors. *Thesis*. 2008. University of Baghdad.
23. Tang L, Han X. The urokinase plasminogen activator system in breast cancer invasion and metastasis. *Biomedicines & Pharmacotherapy* 2013;67:179-182.
24. Rakashanda S, Rana F, Rafiq S, Masood A, Amin S. Roles of proteases in cancer; a review. *Biotechnology and Molecular Biology Review* 2012;7(4):90-101.
25. Mahastuti NM. Ekspresi matriks metalloproteinase-9 lebih tinggi pada karsinoma adenum asinus prostat derajat tinggi dibandingkan dengan derajat rendah. *Tesis*. 2015. Universitas Udayana Denpasar.
26. Roggiani F, Mezzazanica D, Rea K, Tomassetti A. Guidance of signaling activations by cadherins and integrins in ephitelial ovarian cancer cells. *Int. J. Mol. Sci* 2016;17:1387-1404.
27. Siret C, Terciolo C, Dobric A, Habib MC, Germain S, Bonnier R, Lombardo D, Rigot V, Andre F. Interplay between cadherins and α integrin differentially regulates melanoma cell invasion. *British Journal of Cancer* 2015;113:1445-1453.

Tantangan dalam Diagnosis dan Tatalaksana Tuberkulosis pada Anak

Baktiar Bakhtiar

*Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran,
Universitas Syiah Kuala, Rumah Sakit Dr. Zainoel Abidin,
Banda Aceh*

Alamat Korespondensi:

Jalan Tgk. Daud Beureueh
No.108, Kota Banda Aceh,
Aceh 24415

Abstrak.

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit dengan permasalahan yang penting meliputi kesulitan menegakkan diagnosis, tatalaksana, upaya pencegahan. Kesulitan menegakkan diagnosis definitif karena sulitnya menemukan *M. tuberculosis*. Sistem skoring dikembangkan untuk mengatasi permasalahan diagnosis. Namun, skoring tetap menjadi kendala, terutama ketika ada permasalahan tentang ketersediaan pemeriksaan yang dipersyaratkan dalam sistem skoring, yaitu test mantoux dan Rongent yang tidak tersedia di semua sarana pelayanan kesehatan. Pemeriksaan laboratorium seperti Interferon Gamma Release Assay (IGRA) juga menimbulkan masalah karena tidak tersedia di semua fasilitas dan harga yang mahal. Persoalan tatalaksana meliputi ketidak patuhan minum obat atau persoalan resistensi (multidrug resisten TB). Karena itu, walaupun penderita telah menjalani pengobatan selama waktu minimal enam bulan belum tentu sembuh. Karena itu, dibutuhkan analisa yang komprehensif sebelum menghentikan terapi. Dalam hal pencegahan, sumber penularan dari orang sekeliling harus menjadi perhatian. Investigasi terhadap anak yang kontak dengan penderita TB dewasa merupakan hal yang penting dalam pencegahan dan menemukan penderita TB, sekaligus mempercepat memberi pengobatan TB.

Kata Kunci: Tuberkulosis, Kesulitan diagnosis, Skoring system, resistensi, investigasi kontak

Corresponding Author:

Jalan Tgk. Daud Beureueh
No.108, Kota Banda Aceh,
Aceh 24415

ABSTRACT.

*Tuberculosis (TB) is a disease with important problems including difficulty in establishing a diagnosis, management, prevention efforts. Difficulty establishing a definitive diagnosis because of the difficulty of finding *M. tuberculosis*. Scoring system was developed to overcome diagnosis problems. However, scoring remains an obstacle, especially when there are problems regarding the availability of audits required in the scoring system, namely manthoux tests and rontgen are not available in all health care facilities. Laboratory tests such as Interferon Gamma Release Assay (IGRA) also cause problems because they are not available in all facilities and expensive prices. Management issues include non-compliance with taking medication or resistance issues (multidrug resistant TB). Therefore, even though the patient has undergone treatment for a minimum of six months, it is not necessarily cured. Therefore, a comprehensive analysis is needed before stopping therapy. In terms of prevention, the source of transmission from surrounding people must be a concern. Investigation of children who are in contact with adult TB sufferers is important in preventing and finding TB patients, as well as speeding up TB treatment.*

Keywords: Tuberculosis, Difficulty in diagnosis, system scoring, resistance, contact investigation

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) hingga saat ini masih merupakan salah satu penyakit dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang masih tinggi dan sekaligus menempatkan penyakit tersebut sebagai sebuah permasalahan kesehatan yang penting. Berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO), TB masih merupakan salah satu dari tiga penyakit infeksi yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas terbanyak di seluruh dunia dan merupakan peringkat kedua penyebab kematian karena infeksi setelah HIV/AIDS.¹ Laporan WHO tahun 2009, menyimpulkan bahwa dari total kasus TB tersebut, India, China, Indonesia, Nigeria, dan Afrika Selatan, merupakan negara dengan urutan pertama hingga kelima dalam total kasus terbanyak². Pada tahun 2010, diantara semua kasus TB, proporsi kasus TB anak di Indonesia adalah 9,4%, kemudian menjadi 8,5% pada tahun 2011, 8,2% pada tahun 2012. Pada tahun 2013, proporsi kasus tersebut menjadi 7,9%,

menjadi 7,16% pada tahun 2014, dan pada tahun 2015 menjadi 9%. Proporsi tersebut bervariasi antar propinsi, dari 1,2 sampai 17,3%.³

Permasalahan kasus tuberkulosis meliputi kesulitan menegakkan diagnosis, kurangnya pemahaman tentang tatalaksana, upaya pencegahan yang masih belum mencapai sasaran. Kesulitan menegakkan diagnosis definitif karena sulitnya menemukan *M. tuberculosis*. Banyak cara kemudian dikembangkan oleh para ahli untuk mengatasi persoalan ini. Salah satu adalah dengan sistem skoring. Namun, pada saat sekarang pun, sistem skoring tetap menjadi kendala, terutama ketika ada permasalahan tentang ketersediaan pemeriksaan yang dipersyaratkan dalam sistem skoring, yaitu test mantoux. Masalah pengobatan meliputi ketidakpatuhan minum obat atau persoalan resistensi (multidrug resistant TB).^{3,4}

KESULITAN DIAGNOSIS

Berbeda dengan orang dewasa, diagnosis penyakit

TB anak merupakan hal yang sulit karena TB anak merupakan TB primer yang seringkali tidak menunjukkan gejala yang khas.^{4,5} Manifestasi klinis yang spesifik bergantung pada organ yang terkena. Kelenjar limfe superfisial TB sering dijumpai terutama pada regio koli anterior, submandibula, supraklavikula, aksila, dan inguinal. Biasanya kelenjar yang terkena bersifat multipel, unilateral, tidak nyeri tekan, tidak panas pada perabaan, dan dapat saling melekat (konfluens). Manifestasi spesifik lain dapat melibatkan susunan saraf pusat (berupa meningitis TB), tulang, kulit, mata, ginjal, peritoneum, dan lain-lain.^{3,4,6}

Upaya pemeriksaan bakteriologis sebagai diagnosis pasti TB pada anak sulit untuk dilakukan. Tuberkulosis paru pada anak jarang memproduksi sputum. Selain itu sputum sulit didapatkan karena pada umumnya anak belum mampu untuk mengekspektasi sputum. Terdapat kesulitan pada pemeriksaan BTA dari bahan sputum. Karena itu, tidak terdapatnya BTA pada pemeriksaan mikrobiologis dengan preparat apus, belum tentu tidak ada BTA sama sekali karena untuk mendapatkan hasil positif diperlukan sekitar 5.000-10.000 bakteri per mL sputum. Sensitivitas pemeriksaan ini bervariasi antara 34,8% dan 66% bila dibandingkan dengan baku emas biakan *M. tuberculosis*. Hal tersebut disebabkan karena hanya dengan 10-100 BTA hidup per mL sputum, masih dapat diperiksa secara mikrobiologis dengan metode biakan kuman.^{6,7}

Untuk mengatasi masalah tersebut, berbagai sistem diagnostik TB anak telah diajukan oleh para ahli. Sistem diagnostik yang dianggap mudah diterapkan di negara berkembang adalah sistem skor. Di Indonesia, UKK Respirologi IDAI telah sepakat untuk menggunakan sistem skor yang terdiri atas delapan kriteria, yaitu adanya kontak dengan TB dewasa, uji kulit tuberkulin, berat badan/keadaan gizi, demam >2 minggu, batuk >3 minggu, pembesaran kelenjar limfe, pembengkakan tulang/sendi, dan foto toraks dengan nilai skor masing-masing 0-3. Diagnosis TB ditegakkan bila jumlah skor >6, kecuali bila terdapat skrofuloderma langsung didiagnosis sebagai TB.⁴ Sistem skoring untuk diagnosis TB pada anak pertama kali diterapkan tahun 2005 oleh UKK Respirologi Anak PP IDAI. Tahun 2007 telah dilakukan penyempurnaan.^{3,4}

Untuk mengatasi persoalan diagnosis, maka selain penggunaan uji tuberkulin, juga sudah dikembangkan pemeriksaan laboratorium terbaru untuk menegakkan diagnosis TB, yaitu interferon gama (IFN- γ).^{3,4} Pemeriksaan laboratorium ini dikembangkan dengan didasarkan pada respons imun adaptif tubuh terhadap *M. tuberculosis*. Produksi atau sekresi IFN- α dalam tubuh sangat bergantung pada aktivitas sel-sel fagosit dalam melawan bakteri patogen, termasuk *M. tuberculosis*.⁸ Dalam pengaturan sistem imun, IFN- α berfungsi sebagai aktivator poten untuk fagosit mononuklear. Sekresi IFN- γ terjadi sebagai respons imunitas selular akibat rangsangan IL-12 yang dihasilkan oleh makrofag terinfeksi *M. tuberculosis*.^{3,8}

Atas dasar mekanisme pembentukan IFN- α sebagai respons imun terhadap *M. tuberculosis*, maka pada saat sekarang pengukuran IFN- α telah dijadikan sebagai salah satu alat diagnostik TB anak.⁹ Beberapa penelitian sebelumnya tentang peran makrofag terinfeksi oleh *M. tuberculosis* terhadap produksi IFN- α dilaporkan sejumlah peneliti. Penelitian yang dilakukan oleh Connel dkk.¹⁰ didapatkan bahwa 9 anak yang mengalami TB dari 106 anak yang dijadikan subjek penelitian, semuanya memberikan hasil positif pada pemeriksaan IFN- α dengan Quantiferon-TB gold. Penelitian yang dilakukan oleh Ferera dkk.,¹¹ di Italia dengan melibatkan 318 subjek, menyimpulkan bahwa uji Quantiferon-TB gold yang prinsip kerjanya didasarkan pada pengukuran IFN- α dapat dijadikan pemeriksaan rutin untuk diagnosis TB. Pemeriksaan ini tidak praktis karena disamping belum tersedia di semua rumah sakit, juga harganya yang mahal, sehingga tidak terjangkau untuk semua masyarakat.

TATALAKSNA TUBERKULOSIS

Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *M. tuberculosis* yang dapat diberantas atau disembuhkan. Karena itu, berbagai upaya telah dilakukan oleh para ahli dalam rangka menurunkan insidens dan morbiditas TB pada anak. Upaya tersebut meliputi preventif, kuratif, dan rehabilitatif. Kuratif dilakukan dengan penggunaan obat antituberkulosis (OAT).^{3,5} Pengobatan terhadap TB dilakukan untuk

jangka waktu yang lama, antara 6 hingga 12 bulan. Setelah jangka waktu tersebut dilakukan evaluasi keberhasilan pengobatan dengan tujuan untuk menghentikan terapi.^{3,4,6}

Penggunaan OAT dalam tatalaksana TB pada anak bertujuan untuk membunuh (eradikasi) *M. tuberculosis*. Untuk mencapai tujuan tersebut, maka dalam tatalaksana TB diberikan paduan beberapa OAT sekaligus yang dilakukan dalam dua fase, yaitu fase intensif (2 bulan pertama) dan fase lanjutan (4 bulan atau lebih). Dalam fase intensif minimal digunakan tiga macam OAT dan kemudian dilanjutkan dalam fase lanjutan dengan memberikan dua macam OAT. Pemberian paduan OAT ini bertujuan untuk mencegah terjadinya resistensi OAT dan untuk membunuh *M. tuberculosis* yang berada intraselular dan ekstraselular.^{3,4,6}

KEGAGALAN TERAPI

Di samping faktor OAT, keberhasilan terapi TB juga dipengaruhi oleh faktor penderita dan faktor *M. tuberculosis*. Karena itu, walaupun penderita telah menjalani pengobatan selama waktu minimal enam bulan belum tentu sembuh. Dari aspek penderita, penyebab kegagalan pengobatan antara lain ketidakpatuhan penderita minum obat.⁵ Dari aspek obat-obatan adalah pemakaian obat-obatan yang tidak tepat, termasuk paduan obat yang tidak benar dan dosis obat yang tidak memadai. Dari aspek *M. tuberculosis* adalah terjadinya resistensi terhadap OAT (multidrug resistant tuberculosis=MDR-TB). Karena itu, walaupun sudah mendapat terapi 6 atau hingga 12 bulan, penderita masih belum tentu sembuh. Dengan demikian, sebelum menghentikan pengobatan perlu dilakukan evaluasi hasil pengobatan.^{3,4,6}

Salah satu penyebab kegagalan tatalaksana TB adalah ketidakpatuhan pasien minum OAT, termasuk ketidakteraturan minum obat. Pasien TB biasanya telah menunjukkan perbaikan beberapa minggu setelah pengobatan. Lingkungan sosial dan pengertian pasien serta keluarganya yang kurang mengenai tuberkulosis tidak menunjang keteraturan pasien untuk minum obat. Kepatuhan pasien (patient adherence) dikatakan baik apabila pasien minum obat sesuai dengan dosis yang ditentukan sesuai paduan pengobatan. Kepatuhan

pasien ini menjamin keberhasilan pengobatan dan mencegah resistensi.^{6,8}

Untuk meningkatkan kepatuhan obat pasien, WHO telah merekomendasikan untuk menerapkan strategi *directly observer treatment shortcourse* (DOTS) dalam perlakuan pengawasan langsung terhadap pasien. Strategi ini telah dilakukan di Indonesia sejak tahun 1995. Salah satu komponen DOTS adalah pengobatan paduan OAT jangka pendek dengan pengawasan langsung, yaitu mengharuskan adanya seseorang yang bertanggung jawab mengawasi pasien menelan obat. Setiap pasien baru yang ditemukan harus didampingi seorang pengawas menelan obat (PMO).⁶⁻⁸

Kegagalan pengobatan TB dapat terjadi karena terjadinya resistensi obat. Karena kepatuhan penderita yang kurang atau faktor-faktor lainnya, jumlah organisme yang resisten terhadap OAT makin bertambah. Resistensi juga berhubungan dengan ketidakmampuan organisme untuk menimbun obat tersebut. Juga terdapat bukti yang menyokong bahwa enzim target dapat berubah sehingga tidak mengikat INH atau mungkin juga enzim tersebut dihasilkan dalam jumlah yang berlebihan sehingga obat tidak cukup.^{3,5} Telah didapatkan beberapa bakteri yang resisten terhadap beberapa OAT sekaligus. Oleh karena itu, walaupun regimen pengobatan bervariasi dalam hal lama pemberian dan jenis obat yang diberikan, namun tetap saja harus minum dua macam obat dan lebih baik keduanya bersifat bakterisidal. Secara bersama-sama OAT tersebut harus mencegah timbulnya strain yang resisten.^{6,12}

Multidrug resistance-TB adalah isolat *M. tuberculosis* yang resisten terhadap dua atau lebih OAT lini pertama, biasanya isoniazid dan rifampin. Manajemen TB semakin sulit dengan meningkatnya resistensi terhadap OAT yang biasa dipakai. Ada beberapa penyebab terjadinya resistensi terhadap OAT, yaitu pemakaian obat tunggal, penggunaan paduan obat yang tidak memadai termasuk pencampuran obat yang tidak dilakukan secara benar, atau kurangnya kepatuhan minum obat.^{6,8} Karena strain organisme yang resisten terhadap suatu obat tertentu timbul selama pengobatan, maka diberikan terapi obat multipel untuk memperlambat atau mencegah timbulnya resistensi itu.³⁻⁵

Kejadian MDR-TB yang pasti sulit ditentukan karena kultur sputum dan uji kepekaan obat tidak rutin dilaksanakan di tempat-tempat dengan prevalensi TB tinggi, namun diakui bahwa MDR-TB merupakan masalah besar yang terus meningkat. Diperkirakan MDR-TB akan tetap merupakan masalah di banyak negara di dunia. Menurut WHO, bila pengendalian TB tidak benar, prevalensi MDR-TB mencapai 5,5%, sedangkan dengan pengendalian yang benar, yaitu dengan menerapkan strategi DOTS, maka prevalensi MDR-TB hanya 1,6% saja.^{4,5}

PENGHENTIAN TERAPI

Evaluasi pengobatan dilakukan setelah 2 bulan. Pentingnya evaluasi pengobatan adalah karena diagnosis TB pada anak yang sulit dan tidak jarang terjadi setelah diagnosis. Apabila respons pengobatan baik, yaitu gejala klinisnya hilang dan terjadi penambahan berat badan, maka pengobatan dilanjutkan. Apabila respons setelah 2 bulan kurang baik, yaitu gejala masih ada, tidak terjadi penambahan berat badan, maka obat antituberkulosis tetap diberikan dengan tambahan merujuk ke sarana yang lebih tinggi atau konsultan paru anak. Kemungkinan yang terjadi adalah misdiagnosis, mistreatment, atau resistensi terhadap OAT.^{3,5}

Apabila setelah pengobatan 6-12 bulan terdapat perbaikan klinis seperti berat badan meningkat, nafsu makan membaik, dan gejala-gejala lainnya menghilang, maka pengobatan dapat dihentikan. Apabila pada saat diagnosis terdapat kelainan radiologis, maka dianjurkan pemeriksaan radiologis ulangan. Meskipun gambaran radiologis tidak menunjukkan perubahan yang berarti, tetapi apabila dijumpai perbaikan klinis yang nyata, maka pengobatan dapat dihentikan.^{4,5}

Karena keberhasilan terapi ditentukan oleh banyak faktor, maka keputusan menghentikan terapi TB merupakan sesuatu yang sulit dan dilematis karena berefek pada penderita. Jika terapi OAT dihentikan padahal masih ada *M. tuberculosis* yang belum dimusnahkan, maka berisiko berlanjutnya infeksi *M. tuberculosis* yang masih hidup dalam sel makrofag. *M. tuberculosis* yang terus berkembang intraselular, kemudian dapat keluar lagi setelah makrofag pecah,

dan kemudian menginfeksi sel-sel makrofag lainnya.^{5,9,13} Sebaliknya, jika terapi tidak dihentikan, padahal semua *M. tuberculosis* telah dimusnahkan, maka berisiko terus terjadinya paparan terhadap organ tubuh oleh OAT, dengan sejumlah efek samping obat yang mungkin terus terjadi.¹¹ Karena itu, keputusan menghentikan atau melanjutkan terapi harus didasarkan pada pemeriksaan yang lebih akurat.^{14,15}

Keberhasilan tatalaksana penyakit TB pada anak dicapai jika semua *M. tuberculosis* dalam tubuh penderita dapat dimusnahkan (eradikasi). *World Health Organization* menganjurkan pembuktian tentang eradikasi *M. tuberculosis* tersebut dapat dilakukan dengan pemeriksaan bakteri *M. tuberculosis* dalam bulan terakhir terapi OAT.^{5,6,14} Jika hasil pemeriksaan memperlihatkan basil tahan asam (BTA) negatif, maka penderita dinyatakan sembuh (*cured*). Jika masih ditemukan BTA dalam pemeriksaan 5 bulan dari dimulainya terapi, maka dianggap terapi gagal (*treatment failure*). Sebaliknya, jika terapi telah lengkap, namun tidak dapat dimasukkan ke dalam kriteria sembuh atau gagal, maka hasil terapi dianggap sebagai pengobatan berhasil dengan pemberian OAT lengkap (*completed treatment*).^{13,14}

Pembuktian eradikasi *M. tuberculosis* dengan pemeriksaan BTA merupakan sesuatu yang sangat sulit dilakukan. Sebaliknya, jika kita ingin mengacu pada perubahan klinis, antropometris, dan radiologis dapat dilakukan, tetapi juga mengandung banyak kelemahan. Perubahan seperti perbaikan nafsu makan atau hilangnya keluhan hanya berdasarkan keterangan dari orangtua penderita. Jadi indikator tersebut lebih bersifat subjektif. Demikian juga dengan penilaian perubahan antropometris juga bersifat tidak mutlak, karena perbaikan status gizi dipengaruhi *intake* dan *utility* (penggunaan) unsur-unsur gizi.^{5,14,15} Walaupun penggunaan unsur-unsur gizi sudah berkurang dengan eradikasi kuman TB, akan tetapi status gizi tetap tidak mengalami perbaikan jika *intake* tidak memenuhi kebutuhan yang seharusnya. *Intake* unsur gizi dipengaruhi oleh ketersediaan makanan, di samping faktor nafsu makan.^{13,14}

UPAYA PENCEGAHAN

Tuberkulosis adalah penyakit yang ditularkan dari satu orang ke orang lain terutama melalui udara.^{34,39} Pada sebagian kecil kasus, bakteri ini dapat juga berasal dari sapi yang terinfeksi dan ditransmisikan pada manusia yang minum susu sapi yang tidak disterilisasi. Tuberkulosis dapat mengenai tiap organ tubuh terutama paru, sedangkan organ di luar paru jarang terkena. Tuberkulosis paru ini kemudian menjadi penting karena yang dapat menular pada orang lain hanyalah TB paru.^{3,5,15}

Pada orang dewasa, paru yang terkena TB dapat mengalami proses kavitas yang kaya akan *M. tuberculosis* (kavitas berukuran 2 cm dapat mengandung 100 juta bakteri). Penderita TB paru dengan infiltrat yang luas di lapangan paru atas terutama bila disertai adanya kavitas, akan memproduksi droplet aerosol dari tiap cabang bronkus yang masing-masing droplet mengandung sejumlah kuman. Jumlah droplet yang infeksius dikeluarkan ke udara bebas ini sangat banyak terutama bila penderita batuk atau bersin. Setelah mencapai udara bebas droplet ini segera kering dan menjadi partikel yang sangat ringan. Meskipun demikian partikel ini tetap mengandung bakteri hidup yang infeksius terutama bila berada dalam ruangan tertutup dan tidak mendapatkan cahaya matahari.¹⁶

Tampaknya, orang sekeliling anak yang menjadi sumber penularan, merupakan hal yang penting dalam upaya pencegahan. Berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan bahwa investigasi terhadap orang (termasuk anak) yang kontak dengan penderita TB dewasa merupakan hal yang penting dalam pencegahan dan pengobatan TB.^{5,6} Penelitian di Amerika Serikat menunjukkan bahwa anak balita merupakan kelompok usia yang paling rentan untuk menderita TB, sebanyak 90% kematian akibat TB anak terjadi pada kelompok usia ini.¹⁷

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Global tuberculosis control: WHO report 2013. Geneva, Switzerland:WHO 2013.

2. WHO. WHO report 2009: global tuberculosis control, epidemiologi, strategi, financing. Geneva: World Health Organization; 2009.
3. Kemenkes. Petunjuk teknis manajemen dan tatalaksana TB anak. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 2016.
4. UKK Respirologi IDAI. Pedoman nasional tuberkulosis anak. Jakarta: Unit Kerja Koordinasi Respirologi, Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2007.
5. WHO. Guidelines for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: WHO; 2006. WHO/HTM/TB/2006.371:1-41
6. Mandalakas AM, Starke JR. Tuberculosis and nontuberculosis mycobacterial disease. In: Chernick V, Boat TF, Wilmoult R, Bush A, editors. Kendig's disorder of the respiratory tract in children. Philadelphia: Saunders; 2006. p. 507-29.
7. Osoba AO. Microbiology of tuberculosis. In: Madkour MM, editor. Tuberculosis. Berlin: Springer-Verlag; 2004. h. 115-31.; 2004. p. 115-31.
8. VanCreveld R, Bittenhoff TH, Meer JWMvd. Innate immunity to Mycobacterium tuberculosis. Clinical Microbiology Review. 2002;15:294-309.
9. Cruz AT, Starke JR. Pediatric tuberculosis. Pediatr Rev. 2010;31:13 - 26.
10. Connel TG, Curtis N, Panganathan SC, Buttery JP. Performance of whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children. Thorax. 2006;61:616-20.
11. Ferera G, Losi M, Meacci M, Meccugni B, Piro R, Roversi P. Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:631-5.
12. Warner D, Mizrahi V. Tuberculosis chemotherapy: the influence of bacillary stress and damage response pathways on drug efficacy. Clin Microbiol Rev. 2006;19(3):558-70.
13. Starke JR, Munoz FM. Tuberculosis (Mycobacterium tuberculosis). In: Kliegman RM, Berhman RE, Jenson HB, Stanton B, editors. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 232-9.
14. Dutta R. Childhood tuberculosis: Newer diagnosis tools. Dalam: Dutta AK, Sachdeva A, penyunting. New Delhi: Jaypee Brother Medical Publisher;2007.hlm.382-9.

15. Maraushek SR. Principles of antimycobacterial therapy. In: Kliegman RM, Berhman RE, Jenson HB, Stanton B, editors. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 1235-9.
16. Ait-Khalet N, Enarson DA. Tuberculosis: a manual for medical student. Geneva; 2003.
17. Reicher MR, Reves R, Bur S, Thompson V, Mangura BT, Fort J. Evaluation of investigation conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis. JAMA. 2002;287:991-

Arti Klinis Urinalisis pada Penyakit Ginjal

Sarah Firdausa¹, Pranawa², Satryo Dwi Suryantoro²

1. *Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala*

2. *Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga*

Alamat Korespondensi:

Jl. Teuku Tanoh Abee,
Kopelma Darussalam,
Syiah Kuala, Kota Banda
Aceh, Aceh 24415

ABSTRAK.

Urinalisis adalah identifikasi urin secara makroskopik, mikroskopis dan analisis kimia. Urinalisis merupakan salah satu pemeriksaan penunjang sederhana yang dapat memberikan informasi untuk membantu menegakkan diagnosis pada penyakit ginjal dan berbagai penyakit lain. Beberapa penilaian penting tentang analisa urin, seperti; piuria menggambarkan endapan leukosit dan debris pada infeksi saluran kencing; *specific gravity* memberikan penilaian mengenai status hidrasi pasien; proteinuria menggambarkan gangguan fungsi filtrasi glomerulus atau reabsorpsi tubulus, dan banyak analisa lain yang bisa di dapatkan dari pemeriksaan urin ini menggambarkan bahwa urinalisis berperan penting dalam menunjang penegakan diagnosis serta dapat digunakan untuk *follow up* suatu kelainan ginjal, antara lain sindrom glomerular, *acute kidney injury*, *chronic kidney disease*, infeksi saluran kencing, hipertensi dan batu.

Corresponding Author:

Jl. Teuku Tanoh Abee,
Kopelma Darussalam,
Syiah Kuala, Kota Banda
Aceh, Aceh 24415

ABSTRACT.

Urinalysis is a method to analyze urine in a manner of macroscopic, microscopic and chemical analysis. Urinalysis is one of the supporting tools which can provide information to help establish the diagnosis of kidney disorders and various other diseases. Such important clue in urine analysis, as; piuria is associated with leucocyte deposits and debris for urinary tract infections; specific gravity provide information about hydration state; proteinuria reflects any disorder in glomerular filtration or tubular reabsorption, and many other analysis that can be generated to diagnose and also can be used to follow up the disease. Some of kidney disorders which will be elaborated in this articles including glomerular syndrome, acute kidney injury, chronic kidney disease, urinary tract infections, hypertension and urinary tract stone.

1

PENDAHULUAN

Definisi urinalisis adalah identifikasi urin secara makroskopik, analisis kimia dan pemeriksaan mikroskopis (Abirami & Tiwari, 2001; Lifshitz & Kramer, 2000). Pemeriksaan urin ini merupakan cara yang paling murah, mudah dan penting untuk mengevaluasi adanya kelaian pada ginjal dan saluran kencing (Moorthy, 2009; Prasad & Rajaseker, 2012; Zamanzad, 2009).

Pengakuan akan pentingnya pemeriksaan urin dalam diagnosis penyakit telah dilaporkan oleh ilmuwan peradaban kuno (Haber, 1988). Richard Bright (1827) adalah ilmuwan abad 18 yang mengenalkan penggunaan urinalisis. Ia mengidentifikasi 'partikel merah' pada urin pasien dengan kelainan pada ginjal yang kemudian dideskripsikan sebagai glomerulonefritis akut. Ia juga mengamati adanya protein yang menggumpal saat dipanaskan pada pasien gagal ginjal tahun 1836 (Kim & Corwin, 2007). Metode uji urin dipstick diawali oleh Robert Boyle dengan penemuan kertas lakmus untuk pengujian pH yang kemudian berlanjut pada test dipstick untuk glukosa pada tahun 1850 oleh Mauments (Abirami & Tiwari, 2001). Munculnya mikroskop menyebabkan ilmuwan meneliti cairan tubuh, terutama urin dan laboratorium kedokteran sederhana dimulai dengan identifikasi urin yang sering disebut urinalisis (Armstrong, 2006).

Beberapa penilaian penting tentang analisa

urin, seperti; urin keruh menggambarkan endapan kristal fosfat, atau piuria; *specific gravity* memberikan penilaian mengenai status hidrasi pasien; proteinuria menggambarkan gangguan fungsi filtrasi glomerulus atau reabsorpsi tubulus, dan banyak analisa lain yang bisa didapatkan dari pemeriksaan urin ini (Simerville, 2005), menggambarkan bahwa urinalisis sangat berperan dalam menunjang penegakan diagnosis serta dapat digunakan untuk *follow up* suatu kelainan ginjal (Yamagata, 2008) maupun kasus urologi. Dengan dasar di atas, penulis mengangkat tema urinalisis pada penyakit ginjal untuk dibahas secara lebih mendetail dan komprehensif.

ANATOMI DAN FISILOGI URIN

Urin merupakan hasil pembuangan metabolisme tubuh yang berasal dari proses penyaringan darah yang sangat selektif dan ketat (Faller, 2004) yang dilakukan oleh 2-2,4 juta nefron. Nefron adalah unit fungsional ginjal yang terdiri dari glomerulus yang berfungsi untuk proses filtrasi dan tubulus yang merupakan tempat absorpsi dan sekresi (Hall & Guyton, 2010).

Glomerulus adalah jalinan kapiler yang dikelilingi oleh kapsul Bowman dan bersifat khas karena terletak diantara dua aliran arterioli, yaitu arterioli aferen dan eferen. Darah mengalir dari arterioli aferen ke glomerulus dan kemudian diteruskan ke kapsula bowman untuk selanjutnya di reabsorpsi dan sekresi di sepanjang

tubulus ginjal (Faller, 2004).

Filtrasi glomerulus dapat memisahkan komponen darah dan plasma protein serta produk metabolisme yang harus dikeluarkan melalui urin. Hal ini dimungkinkan karena glomerulus dan jaringan sekitarnya secara kolektif membentuk *filtration barrier/ size barrier* yang terdiri dari; **endotel glomerulus**, bersifat unik karena mempunyai fenestra (pori-pori); **glomerulus basal membran** (GBM) yaitu matriks acellular yang terdiri dari proteoin matriks ekstraseluler seperti kolagen tipe IV dan laminin; dan epitel kapsula bowman yang membentuk *foot processes* dan *slit diafragma*, disebut **podocyte**. Selain itu, filtrat plasma juga harus melalui *charge barrier* yaitu adanya *charge negative* pada ketiga barrier di atas, sehingga molekul *charge positive* akan mudah difiltrasi, sedangkan plasma protein seperti albumin (*charge negative*), tidak mampu melewati *charge barrier* ini walaupun secara ukuran ia bisa melalui *filtration barrier* (Moorthy, 2009).

Filtrat plasma yang masuk ke kapsul Bowman dialirkan ke tubulus ginjal, dan pada berbagai bagian tubulus, komposisi filtrat urin diubah oleh proses reabsorpsi dan sekresi tubular. Reabsorpsi terbanyak dilakukan oleh sel epitel tubulus proximal, 65% filtrat plasma seperti air, elektrolit dan senyawa asam basa diserap dibagian ini, sedangkan glukosa dan asam amino direabsorpsi seluruhnya. Selanjutnya urin dialirkan ke loop of henle, dimana air secara permeable dapat melewati epitel tubulus pars descenden dan elektrolit akan secara aktif direabsorpsi di pars ascenden dari loop of henle. Proses reabsorpsi dan sekresi ini terus berlanjut di tubulus distal dengan pengaruh dari aldosterone dan reabsorpsi akhir terjadi di tubulus kolektivus dengan bantuan hormone ADH (Eaton & Pooler, 2004; Hall & Guyton, 2010).

ANALISIS URIN

Pemeriksaan urin meliputi pemeriksaan makroskopis, mikroskopis, kimiawi (dipstick) (Cronin, 2008), sitologi dan kultur biakan, test kuantitatif; masing-masing mempunyai kelebihan dan kekurangan. Tes dipstick merupakan cara yang praktis, tetapi hasil positif palsu dan negatif palsu dapat terjadi (Abirami & Tiwari, 2001).

Pemeriksaan makroskopik digunakan untuk melihat penampilan urin namun tidak bisa menilai sedimen, sedangkan pemeriksaan mikroskopik dapat melihat jenis sedimen, sel atau *cast*, namun memerlukan kehati-hatian dan ketajaman mata dalam menilainya.

Cara Tampung Urin

Cara tampung urin dapat mempengaruhi analisa mikroskopis. Flora kulit atau kontaminasi vagina secara signifikan mengubah hasil pemeriksaan mikroskopis. Urin pertama pagi hari, bersifat lebih asam, dan cenderung menghasilkan endapan sel dan *cast*. Urin harus sebaiknya diperiksa maksimal 2 jam setelah miksi agar tidak terjadi kerusakan sel dan *cast*. Suhu dingin dapat memperlambat lisis, namun menyebabkan pengendapan fosfat dan urat, sehingga sulit untuk mengevaluasi sedimen (Kim & Corwin, 2007).

Cara tampung urin yang direkomendasikan adalah sebagai berikut (Schrier, 2005):

1. Urin pancar tengah (mid-stream urine) ditampung ke dalam wadah steril dengan mencuci genitalia eksterna terlebih dahulu
2. Aspirasi suprapubik kandung kemih
3. Aspirasi jarum steril urin dari kanula sistem drainase kateter tertutup

Tes Makroskopik

Secara makroskopik, sampel urin segar yang normal terlihat bersih, jelas dan berwarna kuning pucat hingga kuning gelap dengan bau yang khas. Beberapa faktor seperti makanan dan obat-obatan dapat mengubah warna urin. Urin yang keruh bisa terjadi pada urin yang mengandung kristal trifosfat (seperti pada urin yang alkali), kadar asam urat yang tinggi, infeksi saluran kemih (ISK), dan piuria. Namun, jika tidak ada tanda-tanda klinis untuk infeksi, analisis harus diulang untuk mengurangi hasil positif palsu (Kim & Corwin, 2007).

Specific gravity (SG) bertujuan mengukur konsentrasi urin yang dapat mencerminkan asupan cairan dalam beberapa jam terakhir sebelum miksi, sehingga dapat menjadi bahan pertimbangan klinis pada pasien dehidrasi (Abirami & Tiwari, 2001). Dalam

keadaan normal (osmolalitas urin 300 mOsm/L). SG urin adalah 1,010 (Lin & Denker, 2008).

Tes Kimiawi (Tes Urin Dipstick)

Tes kimiawi yang umum digunakan saat ini adalah tes urin dipstick (Zamanzad, 2009). Parameter yang di uji pada tes ini termasuk pH, glukosa, keton, protein, hemoglobin, bilirubin, urobilinogen, nitrit dan leukosit (Kim & Corwin, 2007).

pH urin. pH urin normal berkisar dari 5-8, tergantung pada keseimbangan asam basa darah. pH bermakna klinis dan penting dalam keadaan tertentu seperti asidosis metabolik. Keseimbangan pH ini harus dijaga karena pada kondisi pH tinggi akan menyebabkan pembentukan batu asam urat dan batu sistein serta kalsium-fosfat (Patel, 2006).

Glukosa. Dalam keadaan normal, tidak terdapat glukosa dalam urin karena ia diserap seluruhnya di tubulus proksimal. Jika terdapat glukosa dalam urin, maka mencerminkan tingginya kadar glukosa plasma dalam sirkulasi yang melebihi 180 mg/dl dimana kadar ini melewati ambang saring tubulus (Kim & Corwin, 2007). Glukosuria karena kelainan ginjal bisa terjadi pada end-stage renal disease, sistinosis dan Fanconi sindrom (Strasinger, 2008).

Hematuria. Hematuria adalah suatu keadaan terdapatnya sel darah merah dalam urin. Mikrohematuria terjadi bila didapatkan tiga atau lebih sel darah merah dalam sedimen urin, sedangkan gross hematuria terjadi bila terdapat perubahan warna urin yang bisa dilihat langsung dengan mata (Lerma & Rosner, 2012). Peningkatan jumlah darah dalam urin menyebabkan perubahan warna pada test dipstick yang merupakan aktivitas peroksidase dari pigmen heme, sehingga test ini positif bila urin mengandung hemoglobin bebas (misalnya pada hemolisis intravascular, malaria dan hemoglobinuria) atau mioglobin (myolysis). Pemeriksaan mikroskopis sedimen urin dapat membedakan penyebab hematuria berasal dari kelainan ginjal atau karena pengaruh heme (Moorthy, 2009). Hematuria dapat dibedakan menjadi glomerular dan non glomerular bleeding. Pada glomerular bleeding biasanya disertai dengan proteinuria >500mg/hari, cast eritrosit dan dysmorphic eritrosit pada sedimen urin. sedangkan pada

non glomerular hematuria, bisa terdapat proteinuria >500mg/hari, namun tanpa eritrosit cast dan bentuk eritrosit yang monomorfik (Lerma & Rosner, 2012).

Proteinuria. Dalam keadaan normal, dinding kapiler glomerulus menjadi penghalang efektif untuk filtrasi protein. Namun demikian, sejumlah kecil protein berat molekul rendah (immunoglobulin rantai pendek) dapat melintasi dinding kapiler glomerulus dan kemudian diabsorpsi kembali oleh sel-sel epitel tubular (Moorthy, 2009; Patel, 2006). Tamm-Horsfall protein (Tamm & Horsfall, 1952) disebut juga imunomodulin merupakan mukoprotein yang biasanya muncul dalam urin normal yang disekresi oleh tubulus (Robson, 1979).

Proteinuria dikenal sebagai cara terbaik dan mudah untuk mendeteksi penurunan fungsi ginjal (Yamagata, 2008). Satu penelitian menyarankan untuk merevisi penentuan staging CKD dengan memasukkan proteinuria sebagai salah satu kriterianya (Tonelli, 2011). Ini juga telah didukung guideline dari Kidney Disease Quality Outcome Initiative (KDOQI) yang merekomendasikan eGFR dan screening albuminuria sebaiknya dilakukan pada pasien yang berisiko untuk CKD seperti pasien diabetes, hipertensi, penyakit sistemik, usia lebih dari 60 tahun dan riwayat keluarga dengan penyakit ginjal (Snyder & Pendergraph, 2005).

Pada penyakit glomerulus, kerusakan dinding kapiler glomerulus dan podosit menyebabkan munculnya protein dalam urin. Test urin dipstick merupakan tes urin kualitatif berdasarkan pada perubahan warna. Perubahan warna yang dihasilkan dibaca sebagai negatif hingga 4+. Tes urin dipstick spesifik protein bernuansa negatif seperti albumin dan tidak dapat mendeteksi protein selain albumin (Lin & Denker, 2008). Hasil positif palsu dapat terlihat jika urin sangat alkali atau jika ada kontaminasi dengan bakteri, darah, senyawa surfaktan, atau klorheksidin (pembersih kulit) (Kim & Corwin, 2007).

Proteinuria fisiologis yang reversible dapat terjadi pada latihan berat, dehidrasi, ortostatik proteinuria dan hipertensi yang diakibatkan oleh peningkatan tekanan darah yang memasuki glomerulus sehingga melampaui filtrasi selektif glomerulus (Strasinger, 2008).

Proteinuria patologis merupakan tanda penyakit ginjal dimana terjadi gangguan baik tubulus atau

glomerulus. Ia juga merupakan faktor resiko mayor penyakit ginjal dan kardiovaskular (de Seigneux & Martin, 2012). Beberapa mekanisme yang mungkin berkontribusi pada proteinuria adalah peningkatan jumlah protein plasma yang melintasi glomerulus yang tidak intact; penurunan reabsorpsi tubular dari protein yang difiltrasi; tingginya kadar protein serum yang menyebabkan batas ambang reabsorpsi tubular terlewati; banyaknya kehilangan protein-berat-molekul-rendah dari plasma; dan peningkatan konsentrasi protein urin yang tidak berasal dari filtrasi glomerulus (Robson, 1979).

Prosedur lain untuk mendeteksi protein urin adalah pengendapan protein dengan asam sulfosalisilat (Lin & Denker, 2008) atau elektroforesis protein urin. Test ini dapat mendeteksi protein urin selain albumin, seperti globulin dan protein Bence Jones (Moorthy, 2009) yang biasa ditemukan pada urin pasien dengan multiple myeloma.

Albuminuria. Albumin tidak mampu melewati glomerulus yang sehat karena memiliki ukuran molekul besar dan muatan negatif (MacIsaac & Watts, 1996) sehingga tidak dapat difiltrasi oleh glomerulus dan GBM. Namun, bila ada albumin yang melewati GBM, maka dengan cepat akan ditangkap oleh sel tubulus proksimal ginjal (Danziger, 2008).

KDOQI mendefinisikan kerusakan ginjal pada banyak kasus penyakit ginjal dapat ditentukan dengan albuminuria, dengan nilai albumin-kreatinin ratio >30 mg/g pada dua kali pengambilan sampel urin (Levey, 2005). Pemeriksaan yang disarankan untuk mendeteksi proteinuria adalah urin *albumin-to-creatinine ratio* (ACR); urin *protein-to-creatinine ratio* (PCR); dan urinalisis dengan strip reagen untuk total protein dengan bacaan otomatis.

Mikroalbuminuria merupakan tanda awal peningkatan ekskresi albumin yang progresif dan dapat mendeteksi dini penyakit ginjal dan mikrovaskular. Kadar albumin urin 30-300 mg/hari didefinisikan sebagai mikroalbuminuria (MacIsaac & Watts, 1996).

Table 1 Klasifikasi albuminuria (Lin & Denker, 2008; MacIsaac & Watts, 1996)

Kondisi	Albumin Excretion Rate		Disorder/ Disease
	mg/hari	µg/min	
Normoalbuminuria	< 30	< 20	Normal
Mikroalbuminuria	30-300	20-200	DM, hipertensi, glomerulonephritis
Makroalbuminuria	>300	>200	Myeloma, proteinuria intermiten, demam, CHF, exercise
<i>Nephrotic range</i>	>3500	>2000	Sindrom nefrotik, DM, amyloidosis, FSGS, <i>minimal change disease</i> , membranous glomerulopathy

Nitrit dan Leukosit esterase. Tes nitrit dan leukosit esterase pada urine dipstick dapat mendeteksi adanya infeksi saluran kemih dan telah terbukti efektif untuk pasien yang bergejala dan berisiko tinggi. Tes nitrit didasarkan pada bakteri pengurai nitrat menjadi nitrit dalam urin. Tes ini positif bila lebih dari 10 organisme/mL. Namun, hasil negatif palsu dapat terjadi bila bakteri yang terdapat dalam urin tidak menghasilkan nitrit (misalnya, *Streptococcus faecalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, dan *Mycobacterium tuberculosis*) dan infeksi jamur. Tingginya kadar asam askorbat juga menghasilkan hasil negatif palsu (Kim & Corwin, 2007).

Tes leukosit esterase didasarkan pada pelepasan esterase leukosit dari neutrofil yang lisis. Leukosit esterase bereaksi dengan ester pada strip reagen, menghasilkan 3-hidroksi-5-fenil pirol, yang bereaksi dengan garam diazo dan menyebabkan perubahan warna. Warna yang dihasilkan mencerminkan jumlah neutrofil hadir dalam urin. Tes ini biasanya positif bila terdapat lebih dari 5 leukosit/lpb (Kim & Corwin, 2007).

Tes Mikroskopik

Pemeriksaan mikroskop urin dilakukan untuk melihat adanya sel, casts, kristal, dan bakteri dalam urin. Tes ini harus dilakukan pada pasien hematuria persisten atau proteinuria dan berguna jika test dipstick urin mengarah pada infeksi saluran kemih

(Moorthy, 2009).

Sel darah merah. Sedimen urin normal bisa menunjukkan 2-3 eritrosit per lapangan pandang. Eritrosit dalam sedimen urin dapat mengkonfirmasi test dipstick positif memang disebabkan oleh darah, bukan oleh hemoglobunuria atau myoglobinuria (Lin & Denker, 2008).

Keutuhan dinding kapiler glomerulus terganggu pada kebanyakan kelainan/ penyakit glomerulus, sehingga memungkinkan sel darah merah untuk melewati GBM. Sel darah merah kemudian diekskresikan dalam urin baik sebagai mikrohematuria maupun gross hematuria. Pada kelainan hematuria ini, sel darah merah yang terdapat dalam sedimen urin berbentuk abnormal dan sering memiliki gelembung kecil akibat proyeksi dari membran sel yang rusak yang disebut eritrosit dismorfik (Moorthy, 2009).

Terdapatnya *eritrosit cast* dan eritrosit dismorfik dalam sedimen urin merupakan indikasi adanya kelainan glomerulus (glomerular hematuria). Sedangkan bentuk monomorfik (sel darah merah tampak teratur, dengan disk yang bikonkaf) bisa ditemukan pada kelainan ginjal, kasus urologi, maupun obat-obatan seperti tubulointerstitial nefritis, polikistik kidney disease, infeksi, neoplasma pada saluran kemih, atau batu ginjal (non glomerular hematuria). (Lerma & Rosner, 2012; Lin & Denker, 2008; Moorthy, 2009). Selain itu, munculnya eritrosit pada wanita usia subur mungkin menggambarkan adanya kontaminasi menstruasi. Oleh karena itu setiap ada hematuria yang positif pada tes urin dipstick akan sulit untuk diinterpretasi tanpa ada pemeriksaan mikroskopi lebih lanjut (Prodjosudjadi, 2009).

White blood cells (WBC). WBC dapat terlihat pada urin normal hingga lebih dari 10 leukosit/mL pada sampel urin yang disentrifuse. Ekskresi leukosit sering ditentukan dengan menghitung jumlah sel/lpb sedimen. Deteksi 1 WBC/lpb sedimen urin setara dengan 5 WBC/mL urin sentrifuse. Secara umum, 5 WBC/lpb dianggap sebagai batas atas untuk urin yang normal. Reagen strip esterase leukosit sensitif bila terdapat lebih dari 5 WBC/lpb sedimen, sehingga tes urin dipstick dapat digunakan untuk mendeteksi piuria. Adanya leukosituria menggambarkan adanya peradangan seperti nefritis

interstitial atau infeksi. Infeksi merupakan penyebab paling umum dari piuria (Kim & Corwin, 2007).

Epithelial cells. Tiga jenis sel epitel yang sering muncul dalam urin adalah epitel tubulus, epitel transisional dan epitel squamous. Peningkatan jumlah sel tubulus ginjal biasanya muncul pada kondisi kerusakan tubular (misalnya, nekrosis tubular akut, cedera nephrotoxin, atau penolakan transplantasi). Sel tubular yang mengandung lipid dalam sitoplasmanya disebut *oval fat bodies*, ini sering ditemukan pada sindrom nefrotik. Sel epitel transisional berasal dari pelvis ginjal, ureter, atau kandung kemih. Peningkatan jumlah sel-sel ini dapat dilihat pada kondisi inflamasi ureter atau kandung kemih. Pemeriksaan sitologi diperlukan untuk mencari kemungkinan karsinoma sel transisional. Sel epitel skuamosa berukuran besar sehingga mudah diidentifikasi yang biasanya berasal dari uretra. Sel-sel ini paling sering terlihat ada urin perempuan akibat kontaminasi urin dengan vagina (Kim & Corwin, 2007).

Bakteri. Bakteriuria signifikan didefinisikan sebagai terdapatnya 100.000 atau lebih *colony forming unit* (CFU) bakteri per mL urin. Namun jumlah koloni yang lebih kecil dapat menjadi penting dalam diagnostik, terutama pada wanita muda, di mana 1.000 bakteri per CFU mungkin berhubungan dengan cystitis atau sindrom urethral akut (Schrier, 2005).

Cast. *Cast* adalah matriks organik yang terdiri dari Tamm-Horsfall mukoprotein dengan atau tanpa unsur tambahan yang terbentuk dalam lumen tubulus distal dan tubulus kolektivus. Ada berbagai jenis cast urin yang dapat diamati pada pemeriksaan mikroskop sedimen urin (Moorthy, 2009). *Cast* hialin merupakan temuan yang paling umum dan dapat dilihat pada individu normal. *Cast* tersebut terutama terdiri dari mukoprotein dan dapat meningkat pada keadaan urin yang pekat, diuretik, penyakit ginjal, demam, dan olahraga. Munculnya *cast* selular memberikan makna klinis penting, seperti pada tabel 2. *Cast* selular dapat larut dalam waktu 30 menit dalam urin asam dan dalam waktu 10 menit dalam urin encer alkali, karena itu, dapat terjadi hasil negatif palsu bila pemeriksaan tidak dilakukan segera setelah miksi (Patel, 2006).

Table 2 Karakteristik *cast* dan kondisi tertentu yang terjadi (Moorthy, 2009; Patel, 2006)

Tipe <i>cast</i>	Komponen	Makna klinis
Hyaline	Mukoprotein	Normal, demam, latihan, diuretik, penyakit ginjal
Granular	Degeneratif sel atau <i>aggregated proteins</i>	Penyakit glomerular, penyakit tubulus, pyelo-nefritis, infeksi virus
Waxy	Last stages of granular cast degeneration	Penyakit ginjal lanjut atau kondisi lain yang berhubungan dengan dilatasi tubulus
Fatty	Sel tubulus mengandung lipid	Sindrom nefrotik
Eritrosit	Dismorfik eritrosit	Glomerulonefritis, tubulointerstitial nefritis, akut tubular injury / necrosis
	Monomorfik eritrosit	Kasus urologi
Leukosit	Leukosit	ISK
Epitel	Sel tubular renal	Akut tubular injury/ necrosis, tubulointerstitial nefritis, glomerulonephritis
Eosinofil	Eosinofil	Penyakit alergi tubulo-interstisial

Kristal. Kristal biasanya ditemukan pada pemeriksaan mikroskopis pada kondisi normal maupun patologis. Saturasi (kejenuhan) komponen zat terlarut merupakan awal mula terjadinya pembentukan kristal. Faktor yang ikut mempengaruhi kejenuhan adalah konsentrasi zat terlarut, kekuatan ion, pH urin, dan adanya promotor atau inhibitor. Faktor-faktor ini bervariasi tergantung pada asupan cairan, asupan makanan, dan metabolisme tubuh.

Urin pada individu normal sering jenuh dengan kalsium oksalat, kalsium fosfat, dan asam urat natrium. Kalsium oksalat, asam urat, dan amorf kristal urat biasanya ditemukan dalam air kencing asam. Kalsium fosfat, fosfat amorf, dan kristal magnesium amonium fosfat (struvite) dapat terbentuk dalam urin alkali. Kristal sistin menggambarkan kondisi abnormal dan ditemukan

pada orang memiliki batu ginjal. Obat tertentu seperti sulfon-amida dan ampicilin dapat membentuk Kristal dalam urin. Mendiamkan urin terlalu lama juga dapat menyebabkan kristalisasi di urin meningkat (Patel, 2006).

MAKNA KLINIS URINALISIS PADA KELAINAN/ PENYAKIT GINJAL

Anamnesa dan pemeriksaan fisik merupakan langkah yang paling penting untuk mendiagnosis suatu penyakit. Namun beberapa kelainan/ penyakit ginjal dapat dideteksi melalui urin seperti; sindrom nefrotik, sindrom nefritik, akut tubular nekrosis, infeksi saluran kencing, glomerulonefritis dan batu. Urinalisis yang berkaitan dengan kelainan tersebut akan dijelaskan lebih lanjut berikut ini.

Sindrom nefrotik

Kelainan primer pada sindroma nefrotik adalah berkurangnya tekanan onkotik plasma akibat hilangnya albumin dari urin/ proteinuria masif lebih dari 3,5g/24 jam (Longo, 2008). Gejala yang muncul biasanya merupakan tetrad klasik berupa masif proteinuria, hipoalbuminemia, edema dan hiperlipidemia. Kelainan utama biasanya terjadi pada podocyte epitel yang mengalami penipisan (Moorthy, 2009), dan terganggunya muatan negatif pada membran basal glomerulus yang memungkinkan lolosnya albumin. Pada urinalisis didapatkan urin berbusa, proteinuria masif, oval fat bodies dan waxy cast (Lerma & Rosner, 2012).

Sindrom nefritik

Pada beberapa tipe penyakit glomerulus, *hematuri* merupakan temuan yang dominan dalam urinalisis yang disertai dengan *RBC* dan *RBC cast* pada pemeriksaan sedimen urin. Pada kasus yang lanjut, urin bisa terlihat gelap akibat efek dari hemoglobin. Ini merupakan ciri klasik dari sindrom nefritik. Gejala lain yang bisa ditemui adalah oliguria, edema dan hipertensi serta peningkatan *blood urea nitrogen* dan kreatinin. Proteinuria masif sangat jarang terjadi pada sindrom nefritik sehingga bisa dibedakan dengan sindroma nefrotik (Moorthy, 2009).

Glomerulonefritis

Glomerulonefritis adalah penyakit yang ditandai dengan peradangan intraglomerular dan proliferasi seluler yang terkait dengan hematuria. Hematuria pada pasien dengan glomerulonefritis ditandai adanya *RBC dismorfik* atau *RBC cast* pada sedimen urin, sehingga dapat dibedakan hematuria yang berasal dari glomerulus atau perdarahan extraglomerular. Dua mekanisme dasar dari terjadinya glomerulonefritis yang diperantarai oleh antibodi telah diidentifikasi. Pertama, antibodi dapat mengikat komponen struktural glomerulus atau ekstra glomerulus, seperti yang terjadi pada *Goodpasture syndrome*, dimana terjadi ikatan antara antigen dengan domain non-kolagen rantai α kolagen type IV pada membran glomerulus basement. Contoh lain terdapat pada sistemik lupus eritematosus, dimana ditemukan histone-DNA kompleks yang mengikat permukaan sel glomerulus dan membran basal. Mekanisme kedua adalah beredarnya antigen-antibodi yang membentuk kompleks Ag-Ab pada glomerulus. Sejumlah antigen eksogen dan endogen telah diidentifikasi dalam sirkulasi kompleks imun dan terlibat dalam patogenesis glomerulonefritis manusia (Hricik, 1998).

Akut tubular necrosis

Akut tubular nekrosis (ATN) ditandai oleh penurunan mendadak *glomerulus filtration rate* (GFR) karena disfungsi tubulus proksimal yang dapat disebabkan oleh iskemia (50% kasus) dan nephrotoxins (35% kasus). Pada urinalisis, dapat ditemukan sel epitel tubulus dan *tubular cast* pada sedimen urin. Secara morfologis, dapat terjadi cedera subletal (misalnya, pembengkakan, vacuola, kehilangan brush border, blebbing apikal, dan hilangnya infoldings basolateral) hingga nekrosis pada epitel tubulus (Schrier, 2005).

Chronic Kidney Disease (CKD)

CKD meliputi spektrum patofisiologis yang berbeda terkait dengan fungsi ginjal yang abnormal, dan penurunan progresif dalam laju filtrasi glomerulus (GFR). Pada CKD terjadi pengurangan jumlah nefron ireversibel yang signifikan secara progressif sehingga racun, cairan, dan elektrolit biasanya harusnya diekskresikan

terakumulasi sehingga terjadi pengurangan produksi urin dan memicu sindrom uremik (Bargman & Skorecki, 2010).

Albuminuria berguna untuk memantau cedera nefron dan respon terhadap terapi dalam berbagai bentuk CKD, terutama penyakit glomerular kronis. Urin 24 jam yang akurat merupakan gold standard untuk pengukuran albuminuria (Bargman & Skorecki, 2010).

Hipertensi

Hipertensi kronik menyebabkan lesi endotel pada pembuluh darah perifer, termasuk pembuluh darah ginjal yang biasa disebut nefrosklerosis. Secara patologis terjadi hiperplasi arteriosklerosis dan hyaline sklerosis yang bila berlangsung dalam waktu lama dan berat akan menyebabkan infark pada glomerulus. Pada urinalisis, proteinuria ringan hingga moderate dapat ditemukan tergantung dari tekanan darah pasien (Moorthy, 2009).

Infeksi Saluran Kemih

Infeksi saluran kemih (ISK) adalah infeksi yang paling umum dialami oleh manusia yang dapat disebabkan oleh invasi mikroba terhadap salah satu jaringan yang membentang mulai dari lubang uretra hingga ke korteks ginjal. Meskipun infeksi dapat terlokalisasi di satu tempat, adanya bakteri dalam urin (bakteriuria) menjadikan seluruh saluran sistem kemih beresiko invasi oleh bakteri. Bakteriuria merupakan temuan penting dalam infeksi saluran kemih. Namun, untuk mengetahui jenis bakteri yang menginvasi, diperlukan pemeriksaan kultur urin lebih lanjut. *E.Coli* merupakan kuman terbanyak yang menyebabkan ISK, diikuti dengan stafilokokus (Schrier, 2005).

Batu

Hematuria adalah temuan yang sering terjadi pada batu saluran kemih. Ini biasanya disertai dengan klinis berupa nyeri kolik intermiten, peningkatan frekuensi buang air kecil, nokturia, urgensi, terbakar atau nyeri saat buang air kecil (Bickley, 2008).

KESIMPULAN

Definisi urinalisis adalah identifikasi urin secara makroskopik, analisis kimia dan pemeriksaan mikroskopis. Pemeriksaan makroskopis dapat menilai warna, kejernihan, bau, dan *specific gravity*, pemeriksaan kimia dilakukan untuk mengevaluasi pH, protein, glukosa, keton, darah, bilirubin, uribilinogen, nitrit dan leukosit esterase, sedangkan pemeriksaan sedimen urin dapat melihat adanya sel darah merah, sel darah putih, sel epitel tubulus, bakteri, jamur, parasit, sperma, cast, dan kristal. Analisa urin dapat membantu penegakan diagnosis penyakit ginjal maupun non ginjal serta membantu monitor terapi pada pasien dengan kelainan ginjal. Beberapa kelainan ginjal yang dapat dideteksi melalui urinalisis adalah sindroma glomerular, *acute kidney injury*, *chronic kidney disease*, infeksi saluran kencing, hipertensi dan batu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Abirami, K., & Tiwari, S. (2001). Urinalysis in Clinical Practice (Akin to Liquid Kidney Biopsy). *Indian Academy of Clinical Medicine*, 2, 39-50.
2. Armstrong, J. (2006). Urinalysis in Western culture: a brief history. *Kidney International*, 71(5), 384-387.
3. Bargman, J. M., & Skorecki, K. (2010). Chronic Kidney Disease. In J. L. Jameson & J. Loscalzo (Eds.), *Harrison's Nephrology and Acid-Base Disorders* (pp. 113-118). London: McGraw-Hill Medical, 113-118.
4. Bickley, L. S. (2008). *Bates' guide to physical examination and history taking* (11 ed.): Lippincott Williams & Wilkins, 30-56
5. Cronin, M. (2008). Automated urinalysis technology improves efficiency and patient care. *Medical Laboratory Observer*, 40(10), 30-32.
6. Danziger, J. (2008). Importance of Low-Grade Albuminuria. *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic*, 83(7), 806-812.
7. de Seigneux, S., & Martin, P. (2012). Proteinuria: pathophysiology and clinical implications. *Revue médicale suisse*, 8(330), 466.
8. Eaton, D. C., & Pooler, J. P. (2004). *Vander's renal physiology* (6 ed.). United State: McGraw-Hill Companies, 5-10.
9. Faller, A., Schünke, M., & Schünke, G. (2004). The Kidney and Urinary Tract *The human body: an introduction to structure and function* (pp. 441-450): Thieme, 441-450.
10. Haber, M. (1988). Pisse prophecy: a brief history of urinalysis. *Clinics in laboratory medicine*, 8(3), 415.
11. Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2010). *Textbook of Medical Physiology* (12th ed.). Pennsylvania: Saunders, 307-326.
12. Hricik, D. E., Chung-Park, M., & Sedor, J. R. (1998). Glomerulonephritis. *New England Journal of Medicine*, 339(13), 888-899.
13. Kim, M. S., & Corwin, H. L. (2007). Urinalysis. In R. W. Schrier (Ed.), *Diseases of the Kidney and Urinary Tract* (8 ed., Vol. 1, pp. 286). Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 286.
14. Lerma, E. V., & Rosner, M. H. (2012). Urinalysis. In E. V. Lerma & A. R. Nissenson (Eds.), *Nephrology secrets* (3rd ed., pp. 14-25). United State: Mosby, 14-25.
15. Levey, A. s., Eckardt, K.-U., Tsukamoto, Y., Levin, A., Coresh, J., Rossert, J., Zeeuw, D. d., Hostetter, T. H., Lameire, N., & Eknoyan, G. (2005). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*, 67(6), 2089-2100.
16. Lifshitz, E., & Kramer, L. (2000). Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Archives of Internal Medicine*, 160(16), 2537.
17. Lin, J., & Denker, B. M. (2008). Azotemia and Urinary Abnormalities. In D. L. Longo, A. S. Fauci, D. L. Kasper, S. L. Hauser, J. L. Jameson & J. Loscalzo (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (18 ed., Vol. 1, pp. 334-359): McGraw-Hill Medical New York, 334-359.
18. Longo, D. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Jameson, J. L., & Loscalzo, J. (2008). *Harrison's principles of internal medicine* (18 ed. Vol. 1): McGraw-Hill Medical New York, 14.
19. MacIsaac, R. J., & Watts, G. F. (1996). Diabetes and The Kidney. In K. M. Shaw & M. H. Cummings (Eds.), *Diabetes Chronic Complications* (2 ed., pp. 21-41): Wiley-Blackwell, 21-41.
20. Moorthy, A. V., Becker, B. N., Boehm, F. J., & Djamali,

- A. (2009). *Pathophysiology of Kidney Disease and Hypertension*: Saunders/Elsevier, 20-112
21. Patel, H. P. (2006). The Abnormal Urinalysis. *Pediatric clinics of North America*, 53(3), 325-337.
 22. Prasad, K. D., & Rajaseker, P. (2012). Study of Microalbuminuria as a Cardiovascular Risk Factor in Type 2 Diabetes Mellitus. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 5(2), 42-43.
 23. Prodjosudjadi, W., Suhardjono, Suwitra, K., Pranawa, Widiana, I. G. R., Loekman, J. S., Nainggolan, G., Prasanto, H., Wijayanti, Y., Dharmeizar, Sja'bani, M., Nasution, M. Y., Basuki, W., Aditiawardana, & Haris, D. C. (2009). Detection and prevention of chronic kidney disease in Indonesia: Initial community screening. *Nephrology*, 14(7), 669-674.
 24. Robson, A. M., Mor, J., Root, E. R., Jager, B. V., Shankel, S. W., Ingelfinger, J. R., Kienstra, R. A., & Bricker, N. S. (1979). Mechanism of proteinuria in nonglomerular renal disease. *Kidney Int*, 16(3), 416-429.
 25. Schrier, R. W. (2005). *Manual of Nephrology: Diagnosis and Therapy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 117-120.
 26. Simerville, J. A., Maxted, W. C., & Pahira, J. J. (2005). Urinalysis: a comprehensive review. *American Family Physician*, 71(6), 1153.
 27. Snyder, S., & Pendergraph, B. (2005). Detection and evaluation of chronic kidney disease. *American Family Physician*, 72(9), 24-25.
 28. Strasinger, S. K., Di Lorenzo, M. S., Wang, B., & Bonomelli, S. (2008). *Urinalysis and Body Fluids*. Philadelphia: FA Davis Company, 40-68.
 29. Tamm, I., & Horsfall, F. L. (1952). A mucoprotein derived from human urine which reacts with influenza, mumps, and Newcastle disease viruses. *The Journal of experimental medicine*, 95(1), 71-97.
 30. Tonelli, M., Muntner, P., Lloyd, A., Manns, B. J., James, M. T., Klarenbach, S., Quinn, R. R., Wiebe, N., & Hemmelgarn, B. R. (2011). Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med*, 154(1), 12-21.
 31. Yamagata, K., Iseki, K., Nitta, K., Imai, H., Iino, Y., Matsuo, S., Makino, H., & Hishida, A. (2008). Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening. *Clinical and Experimental Nephrology*, 12(1), 1-8.
 32. Zamanzad, B. (2009). Accuracy of dipstick urinalysis as a screening method for detection of glucose, protein, nitrites and blood. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 15(5), 1323.

Keamanan pada Makanan Pendamping Air Susu Ibu (MPASI)

Tisnasari Hafsah

*Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran
Universitas Padjadjaran/RS Hasan Sadikin, Bandung*

Alamat Korespondensi:

Jl. Pasteur No.38, Pasteur,
Sukajadi, Kota Bandung,
Jawa Barat 40161

Abstrak.

MPASI juga merupakan fase bayi melatih ketrampilan oral motornya untuk siap menerima menu makanan keluarga di usia selanjutnya. Makanan pendamping ASI yang baik adalah yang tinggi kandungan energi, protein dan mikronutrien. Bahaya keamanan makanan dapat muncul sejak awal penyiapan makanan, proses memasak, penyimpanan maupun saat penyajian. WHO merekomendasikan strategi global pemberian makan bayi dan anak (*Global Strategy for Infant and Young Child Feeding*), yaitu pemberian ASI eksklusif hingga usia 6 bulan dan mulai pemberian makanan pendamping ASI sejak usia 6 bulan dengan tetap melanjutkan pemberian ASI paling tidak sampai usia 2 tahun. Makanan pendamping ASI harus mulai dikenalkan pada saat yang tepat, tidak terlalu cepat ataupun terlalu lambat (*timely*), dalam jumlah adekuat yang terpenuhi dari variasi berbagai bahan makanan (*adequately*), aman dari kemungkinan bahaya yang dapat terjadi akibat pengolahan maupun penyajian makanan yang tidak tepat (*safe*), dan diberikan dengan cara yang baik dan benar (*properly feed*).

Kata Kunci : MPASI, bayi, memberi makanan, Bahaya keamanan makanan

Corresponding Author:

Jl. Pasteur No.38, Pasteur,
Sukajadi, Kota Bandung,
Jawa Barat 40161

Abstract.

Food substitute breast milk is the phase of the baby to train his oral motor skills to be ready to receive family food menu at the next age. Good breast milk supplementary foods are high in energy, protein and micronutrients. Food safety hazards may arise from the start of food preparation, cooking, storage and presentation. WHO recommends the Global Strategy for Infant and Young Child Feeding strategy, which is exclusive breastfeeding until the age of 6 months and begins breastfeeding feeding from 6 months of age while continuing breastfeeding for at least 2 years. Breastfeeding foods should be introduced at the right time, not too fast or too late, in adequate quantities fulfilled from various foodstuffs (adequately), safe from possible harm resulting from improper processing and serving of food (safe), and provided with a good and right (properly feed).

Keywords: MPASI, baby, feed, Food safety hazard

PENDAHULUAN

Setelah usia 6 bulan kebutuhan nutrisi bayi tidak lagi dapat tercukupi hanya dengan pemberian ASI saja. Pada masa ini bayi berisiko tinggi mengalami kekurangan nutrisi (malnutrisi) disebabkan kualitas nutrisi yang tidak adekuat, memulai pemberian makanan pendamping ASI (MPASI) yang terlalu cepat atau terlalu lambat, jumlahnya terlalu sedikit ataupun frekuensi pemberian yang kurang. Disamping memenuhi kebutuhan nutrisi, MPASI juga merupakan fase bayi melatih ketrampilan oral motornya untuk siap menerima menu makanan keluarga di usia selanjutnya.^{1,2}

Malnutrisi berkontribusi terhadap tingginya angka kematian balita termasuk bayi usia dibawah 1 tahun. Sebagai respon upaya pencegahan, WHO merekomendasikan strategi global pemberian makan bayi dan anak (*Global Strategy for Infant and Young Child Feeding*), yaitu pemberian ASI eksklusif hingga usia 6 bulan dan mulai pemberian makanan pendamping ASI sejak usia 6 bulan dengan tetap melanjutkan pemberian ASI paling tidak sampai usia 2 tahun.³ Makanan pendamping ASI harus mulai dikenalkan pada saat yang tepat, tidak terlalu cepat ataupun terlalu lambat (*timely*), dalam jumlah adekuat yang terpenuhi dari variasi berbagai bahan makanan (*adequately*), aman dari kemungkinan bahaya yang dapat terjadi

akibat pengolahan maupun penyajian makanan yang tidak tepat (*safe*), dan diberikan dengan cara yang baik dan benar (*properly feed*).²⁻⁵ Perkembangan ketrampilan pada usia 6 bulan saat bayi mulai aktif menggenggam benda dan membawa kearah mulutnya serta kemampuan mengeksplorasi lingkungannya juga menjadi pertimbangan kapan sebaiknya mulai dikenalkan makanan padat.^{6,7}

Makanan pendamping ASI yang baik adalah yang tinggi kandungan energi, protein dan mikronutrien (khususnya zat besi, seng, kalsium, vitamin A, vitamin C dan folat), tidak berbumbu terlalu tajam atau asin, mudah untuk dimakan, disukai anak, tersedia dan terjangkau secara lokal. Untuk memenuhi kebutuhan nutrisi yang lengkap tersebut, anak harus mendapat makanan dari berbagai sumber bahan dari alam, diantaranya:²

- Makanan yang berasal dari hewan dan ikan merupakan sumber protein, zat besi dan seng yang baik. Hati juga menyediakan vitamin A dan folat. Kuning telur menjadi sumber protein dan vitamin A yang baik, namun kurang mengandung zat besi. Anak memerlukan bagian padat dari makanan tersebut, tidak hanya bagian kaldunya saja.
- Produk susu, seperti susu, keju dan yoghurt, sangat bermanfaat sebagai sumber kalsium, protein, energi dan vitamin B
- Kacang-kacangan – kacang polong, buncis, biji-

bijian, kacang tanah, kacang kedelai adalah sumber protein yang baik dan sejumlah zat besi. Vitamin C (tomat, jeruk dan buah-buahan yang lain) bermanfaat untuk membantu penyerapan zat besi

- Buah-buahan berwarna oranye dan sayur-sayuran seperti wortel, labu, mangga, papaya, dan sayuran berwarna hijau tua seperti bayam, kaya akan karoten sebagai sumber vitamin A dan juga vitamin C

Makanan yang berasal dari alam tidak terlepas dari risiko kontaminasi berbahaya khususnya bagi bayi sebagai kelompok rentan yang lebih mudah terkena penyakit, termasuk penyakit yang ditularkan melalui makanan (*foodborne illness*). WHO memperkirakan bahaya yang tersembunyi di dalam makanan menyebabkan berbagai jenis penyakit, diantaranya diare (1 virus, 7 bakteri, 3 protozoa), penyakit infeksi invasif (1 virus, 5 bakteri, 1 protozoa), 10 jenis kecacingan dan 3 penyakit lain akibat kontaminasi bahan kimia. Berbagai penyakit di atas secara global menyebabkan 600 juta kasus terdiagnosis dan 420.000 kematian pada tahun 2010. Pada tahun tersebut di seluruh dunia diare menyebabkan 18 juta DALYs (*Disability Adjusted Life Years*) dan merupakan 40% *foodborne illness* pada balita.⁸ Tingginya angka kejadian diare menyebabkan masalah gangguan gizi pada anak. Penelitian di India menunjukkan bahwa makanan terkontaminasi yang paling bertanggung jawab dalam hal ini. Transmisi dapat disebabkan kontak langsung yang sangat dipengaruhi kebiasaan masyarakat yang buruk. Kesadaran akan kebersihan personal masih rendah di kalangan masyarakat. Demikian juga cara penyimpanan makanan yang tidak tepat dan membiarkan makanan pada suhu 28-38°C menyebabkan organisme patogen berkembang biak dengan cepat.⁹

ETIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO

Apakah yang dimaksud dengan bahaya keamanan makanan (*food safety hazard*)? *Hazard* yang dimaksud dalam bahasan ini adalah berbagai bahan biologis, kimia dan fisik yang menyebabkan makanan menjadi tidak aman dikonsumsi manusia.^{10,11} Bahaya keamanan makanan dapat muncul sejak awal penyiapan makanan, proses memasak, penyimpanan maupun saat penyajian.

Hazard biologis pada umumnya dapat dihilangkan pada saat memasak, namun demikian dapat muncul kembali pada saat penyimpanan maupun penyajian. Semua hal yang membahayakan dan upaya yang dapat dilakukan untuk menghilangkan *hazard* tersebut secara rinci akan dibahas dalam bab praktik pemberian makanan pendamping ASI.

Laporan surveilans *The Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* tahun 1993-1997, "Surveillance for Foodborne - Disease Outbreaks - United States," mengidentifikasi faktor-faktor yang berperan paling signifikan terhadap kejadian *foodborne illness*. FDA menyimpulkan faktor-faktor risiko tersebut diantaranya adalah sebagai berikut:¹⁰

1. Makanan yang dibuat dari sumber bahan yang tidak aman
2. Proses memasak yang tidak adekuat
3. Mempertahankan makanan pada suhu yang tidak tepat
4. Peralatan yang terkontaminasi
5. Kebersihan personal yang buruk

Saat proses awal penyiapan makanan dan memasak (*production and preparation*) kelima faktor tersebut kesemuanya berperan penting. Faktor ketiga hingga kelima berperan dalam proses penyimpanan (*storage*), sedangkan faktor keempat dan kelima berperan saat proses penyajian (*serving*).

KEAMANAN MAKANAN DALAM PRAKTIK PEMBERIAN MPASI

MPASI buatan sendiri (*home made*) vs buatan pabrik (komersial)

Terdapat preferensi yang berbeda-beda dalam hal pemilihan makanan pendamping ASI di kalangan para ibu. Masing-masing mempunyai alasan sendiri kapan ibu lebih senang membuat sendiri atau lebih memilih membeli produk buatan pabrik. Dilain pihak seringkali pula ibu membeli makanan untuk bayinya dari penyedia jasa pembuat makanan bayi khusus atau bahkan membeli makanan dari pedagang keliling (misalnya membeli ke tukang bubur).

Dalam suatu survey yang dilakukan di Palestina tanggal 7-25 Januari 2009, lebih dari 90% ibu memilih

membuat sendiri MPASI bagi anaknya dengan alasan lebih bersih, tanpa bahan tambahan, segar, bergizi, ekonomis dan sehat. Sedangkan ibu yang memilih MPASI komersial sebagian besar mengatakan tidak perlu waktu lama untuk menyiapkan. Mereka menggunakan makanan komersial bila sedang keluar rumah, hanya 16% yang menggunakannya sehari-hari di rumah, 9.7% menggunakannya bila sedang tidak ada makanan di rumah atau bila ibu sedang sibuk, dan 8.8% yang mengatakan bahwa anak menyukainya.¹²

Isu keamanan makanan tampaknya belum menjadi pertimbangan para ibu dalam memilih MPASI. Membuat MPASI sendiri akan sangat tergantung dengan ketersediaan produk pertanian lokal untuk memenuhi keanekaragaman sumber bahan makanan yang dapat mencukupi kebutuhan nutrisi anak. Dalam proses penyiapan, memasak, penyimpanan dan penyajian memerlukan pengetahuan dan ketrampilan ibu sehingga selain zat gizi terjamin, demikian pula dalam hal keamanannya. MPASI yang dibuat secara komersial telah dijamin kandungan zat gizi dan keamanannya karena mengikuti peraturan *Codex alimentarius*¹³ dan ibu hanya perlu ketrampilan bagaimana cara menyajikannya dengan benar. Makanan buatan rumah tangga yang dijual secara komersial (misalnya dari pedagang keliling) yang sering dimanfaatkan para ibu untuk memberikan makanan bagi bayinya juga perlu dicermati apakah memenuhi zat gizi maupun standar keamanan makanan.

Keamanan makanan saat proses penyiapan

Fokus utama yang harus diperhatikan saat proses penyiapan adalah penggunaan bahan yang tidak aman akibat kontaminasi biologis, kimia maupun fisika sejak dari pemilihan dan pembelian di pasar hingga bahan siap dimasak. *Hazard* biologis berasal dari bakteri, virus, protozoa dan parasite.¹¹ Kontaminasi mungkin sudah terbawa dari alam pada saat panen^{14,15} dapat pula berasal dari tangan orang yang memasak.^{10,16} Mencuci bahan makanan dan tangan akan sangat membantu menghilangkan *hazard* biologis. Beberapa bahan makanan mengandung bakteri yang akan berkembang biak dengan cepat pada suhu tertentu, misalnya daging mentah atau matang yang berasal dari berbagai hewan, bahan dari produk susu, makanan yang mengandung

telur atau bahan dengan kadar protein tinggi, sayur dan buah yang sudah diproses (misalnya salad dan buah potong). Dalam menangani bahan-bahan tersebut harus memperhatikan kontrol suhu yang tepat¹⁷ yang akan lebih jelas dibahas pada bab keamanan makanan saat proses memasak.

Bahan kimia yang dapat mencemari makanan bisa berasal dari alam (natural) yang ditransfer melalui hewan dan tanaman, polutan lingkungan (pestisida, *persistent organic pollutants*, merkuri, logam berat), terbentuk pada saat proses memasak (*acrylamide*) ataupun sengaja ditambahkan ke dalam makanan (*food adulteration*) untuk kepentingan mendapatkan keuntungan yang besar tanpa memikirkan keselamatan konsumen.^{11,18,19} Konsumsi dalam jumlah sedikit mungkin tidak akan membahayakan orang yang memakannya.¹⁸ Namun demikian bayi sebagai kelompok yang rentan dapat merasakan dampak yang lebih besar, bahkan kematian.¹⁹ Zat toksik juga dapat berasal dari hasil produksi mikroorganisme (*Botulinum*, *Mycotoxins* (*aflatoxins*), *Microcystins* (*Blue-green algae toxins*))

Beberapa makanan mengandung toksin dalam bentuknya yang mentah dan berkurang toksisitasnya apabila sudah dimasak. Kacang merah (*red kidney beans*) mengandung *lectin* dalam dosis tinggi bila dimakan mentah. *Lectin* menyebabkan gejala nyeri perut, muntah dan diare. Kacang merah ketika dimasak harus benar-benar matang atau direbus hingga mendidih selama 10 menit untuk menetralkan toksinnya.¹⁹

Solanin, suatu glikoalkaloid ditemukan dalam konsentrasi tinggi di area hijau pada kulit kentang, biasanya terjadi akibat pajanan sinar matahari, bersifat toksik bagi manusia. Glikoalkaloid ini tidak rusak dengan proses memasak sehingga penting untuk membuang bagian hijau tersebut sebelum dimasak. Ketimun kadang-kadang mengandung sekelompok racun alam, disebut sebagai *cucurbitacins* yang memberikan rasa pahit pada sayuran tersebut.^{18,19}

Kubis atau tanaman serupa mengandung *thioglucosides* yang dapat terserap pada orang dengan diet rendah yodium dan menyebabkan pembengkakan kelenjar tiroid.¹⁸ Dampak terlihat lebih besar bila dikonsumsi dalam keadaan mentah dan dalam jumlah besar. Zat goitrogen tersebut mengganggu penangkapan

yodium oleh tiroid sehingga kelenjar membesar (goiter), menyebabkan gangguan pertumbuhan, perkembangan kecerdasan dan keseimbangan hormonal. Goitrogen terdapat pula dalam beberapa bahan makanan lain diantaranya bayam, kacang tanah, kacang kedelai, strawberi, ubi, bunga kol dan lain-lain.^{18,19} Sayur mayur penting untuk dikenalkan pada saat pemberian makanan pendamping ASI agar di kemudian hari anak telah mengenal dan menyukai makan sayuran yang menyediakan berbagai zat gizi penting bagi tubuh. Agar risiko bahaya kontaminasi khususnya *hazard* kimiawi dapat diminimalisir maka sebaiknya pemberian bahan sayuran khususnya cukup diberikan dalam jumlah sedikit saja sebagai pengenalan dan jenisnya harus beraneka ragam.

Phytic acid (asam fitat, disebut juga sebagai *phytate*=fitat) ditemukan dalam berbagai padi-padian, kecambah dari biji-bijian, tanaman polong dan kacang-kacangan. Asam fitat merupakan gula sederhana (*myo-inositol*) mengandung 6 rantai samping fosfat, menjadi sumber fosfor dan bersifat sebagai kelator yang efektif terhadap kation seperti *zink*, *copper*, *iron*, magnesium dan kalsium. Fitat juga menghambat enzim pencernaan seperti tripsin, pepsin, alfa amilase dan beta glucosidase. Konsumsi fitat dalam jumlah banyak menyebabkan defisiensi mineral dan mengganggu pencernaan protein dan karbohidrat. Fitat relatif stabil terhadap pemanasan tetapi dapat dihilangkan dengan merendam atau fermentasi.¹⁸

Sianida terbentuk dari sianogenik glikosida yang terdapat dalam singkong, bagian tengah/biji dari apel, ceri, buah persik, dan beberapa tanaman lain yang saat kontak dengan enzim beta glikosidase melepaskan sianida dari ikatan glikosidanya. Sianida akan menghambat penggunaan oksigen oleh sel sehingga terjadi nekrosis seluler dan kerusakan jaringan. Untuk menghindari paparan racun ini, singkong harus dimasak dengan sebaiknya dikupas dan dipotong-potong terlebih dahulu.¹⁸

Masih sangat banyak jenis racun yang terkandung di dalam bahan nabati maupun hewani dan tidak dapat dibahas satu persatu dalam artikel ini. Beberapa diantaranya dapat dilihat pada tabel 2 (lampiran). Efek racun dapat dirasakan sejak dini segera setelah dimakan

atau dikemudian hari. Nitrit diduga menjadi penyebab kanker pada lambung dan banyak terdapat di dalam sayuran hijau atau sebagai bahan yang ditambahkan kedalam makanan. Makanan yang mengandung oksalat termasuk diantaranya berasal dari berbagai sayuran, kopi dan lain-lain dapat menghambat pertumbuhan tulang, menyebabkan batu ginjal, gangguan ginjal akibat intoksikasi, muntah, diare, kejang, koma dan gangguan pembekuan darah.¹⁸

Bahaya yang tersimpan didalam makanan hewani yang paling terkenal adalah “tragedi Minamata”. Telah terjadi wabah dengan gejala gangguan sensori pada tangan dan kaki, ataksia, disatria, lapang pandang mengecil, gangguan pendengaran yang pada bulan Mei 1956 ternyata diketahui sebagai gejala keracunan metilmerkuri akibat konsumsi ikan yang mengandung toksin tersebut.²⁰ Kadar metilmerkuri dapat terdeteksi didalam rambut dan berkorelasi dengan konsumsi ikan lebih dari sekali seminggu.²¹ Ikan yang paling banyak mengandung merkuri adalah ikan yang bersifat predator seperti hiu, *bluefin* tuna (*Thunnus* spp.), *swordfish*, dan lain-lain karena kandungan merkuri dari laut yang tertelan ikan-ikan yang lebih kecil akan mengalami biotransformasi menjadi metilmerkuri dan terakumulasi dalam rantai makanan.¹¹

Toksin yang dihasilkan mikroorganisme salah satunya adalah produksi kuman *Clostridium botulinum*. Botulisme pada bayi potensial mengancam nyawa akibat kuman *C. botulinum* yang bentuk sporanya secara alamiah terdapat di alam dan kemudian menginfeksi saluran cerna. Insidens berkisar pada bayi usia 6 minggu hingga 6 bulan, namun dapat terjadi pada usia 6 hari hingga 1 tahun. Faktor risikonya adalah bayi yang diberi madu, bayi yang sudah mulai bermain dengan tanah, dan buang air besar kurang dari 1 kali sehari selama 2 bulan.²² Konsumsi madu diketahui berhubungan dengan kejadian botulisme pada bayi terbukti dari didapatkannya spora *C. botulinum* pada madu yang telah diberikan kepada bayi yang positif menderita botulisme.²³ Mengingat kontribusi yang tidak bermakna dari kandungan gizi dalam madu (mikronutrien dalam setiap 100 ml madu hanya memenuhi 3% *Recommended Dietary Allowance*)²⁴ dibandingkan dengan risiko yang harus dialami bayi maka direkomendasikan untuk

tidak memberikan madu kepada bayi usia kurang dari 1 tahun.²⁵

Bahaya kontaminasi makanan yang lain adalah material yang tanpa sengaja mencemari makanan sebagai *physical hazards*. Tidak jarang pada saat kita makan menemukan bahan seperti logam atau kayu yang tanpa sengaja ada didalam makanan. Meskipun hal ini jarang terjadi pada makanan bayi namun tetap harus diwaspadai. Beberapa diantaranya dapat dilihat pada tabel 3 (lampiran).¹⁰

Keamanan makanan saat proses memasak

Sebuah penelitian di Bangladesh terhadap 212 sampel makanan pendamping ASI dari daerah urban dan rural menemukan bahwa MPASI telah terkontaminasi kuman sejak jam pertama selesai disiapkan. *E. coli* diisolasi dari sekitar 40% dari makanan yang terkontaminasi dan berkontribusi terhadap tingginya kejadian diare dan malnutrisi. Hal tersebut tampaknya berhubungan dengan masalah keamanan makanan pada saat menyiapkan atau saat memasak makanan.²⁶

Penggunaan suhu yang tepat merupakan hal terpenting pada saat pemanasan makanan. Pada suhu ruangan bakteri penyebab penyakit seperti *Staphylococcus aureus*, *Salmonella Enteritidis*, *Escherichia coli* O157:H7, dan *Campylobacter* dapat berkembang biak hingga pada tingkat yang membahayakan yang dapat menyebabkan penyakit. Pada suhu antara 4–5 hingga 60 °C (40 dan 140°F) jumlah bakteri meningkat dua kali lipat dalam 20 menit. Rentang temperatur saat bakteri berkembang pesat ini disebut sebagai zona berbahaya (*danger zone*).²⁷ Bakteri di dalam makanan bahkan berkembang lebih cepat pada suhu antara 21 dan 47 °C (70 dan 117 °F).²⁸ Untuk berkembang biak selain suhu yang tepat bakteri membutuhkan makanan, air dan waktu.¹⁵

Penggunaan *slow cooker*²⁹

Akhir-akhir ini cukup banyak ibu-ibu yang lebih menyukai menggunakan alat masak *slow cooker* untuk menyiapkan makanan pendamping ASI bagi bayinya. *Slow cooker* terbuat dari keramik yang dilapis gelas atau tembikar dengan tabung bagian luarnya terbuat dari metal sebagai elemen pemanas listrik. *Slow cooker* digunakan untuk memasak dengan suhu rendah dalam waktu yang lama sehingga menghasilkan masakan yang

empuk dengan tetap mempertahankan aroma dan cita rasa makanan. Pemanasan yang dihasilkan adalah 76,6-137,7 °C (170-280 °F). Penggunaan *slow cooker* juga mengurangi perlunya penambahan gula dan garam karena rasa gurih dan manis bisa didapatkan dari bahan makanan yang dimasak. Dengan perencanaan waktu yang tepat alat ini dapat menghemat waktu dan tenaga. Cukup dengan memasukkan semua bahan masakan, selanjutnya dapat ditinggal pergi ke tempat kerja dan pada saat kembali dari bekerja masakan sudah matang dan siap dikonsumsi (*all day cooking without looking*).

Disamping penggunaannya yang menyenangkan dan masakan yang dihasilkannya cukup memuaskan, memasak dengan *slow cooker* harus hati-hati karena cara pemakaian yang tidak tepat dapat menyebabkan makanan justru berbahaya untuk dikonsumsi akibat pemanasan yang tidak adekuat. Penting untuk selalu mengikuti petunjuk penggunaan yang benar sesuai rekomendasi perusahaan yang memproduksinya. Beberapa tips yang perlu diperhatikan dalam penggunaan *slow cooker* diantaranya adalah sebagai berikut:

- Mulai dengan *slow cooker*, peralatan dan area dapur yang bersih. Cuci tangan dengan baik sebelum dan selama proses memasak
- Simpan bahan makanan yang mudah busuk tetap di dalam *refrigerator* sampai saat proses memasak siap. Hal ini diperlukan agar bakteri yang dengan cepat membelah diri pada suhu ruangan tidak mulai berkembang biak. Daging dan sayuran yang sudah dipotong-potong simpan secara terpisah di dalam *refrigerator*
- Daging, ayam ataupun bahan yang beku, cairkan di dalam *refrigerator* sebelum mulai dimasak di dalam *slow cooker*
- Kacang-kacangan kering, khususnya kacang merah (*kidney bean*) secara alamiah mengandung toksin. Toksin tersebut dengan mudah akan hancur dengan merebus hingga mendidih. Langkah yang lebih aman dalam menyiapkan kacang yaitu dengan merendam selama 12 jam, kemudian dibilas dan direbus hingga mendidih selama sekitar 10 menit sebelum kemudian dimasukkan ke dalam *slow cooker*
- Memanaskan alat pada suhu tertinggi satu jam

pertama sebelum mulai memasak makanan akan membantu memulai pemanasan dengan cepat sehingga akan memperpendek waktu makanan berada pada zona suhu yang berbahaya

- Bila memasak daging atau ayam pastikan air yang diberikan harus meliputi seluruh bagian daging agar panas merata di dalam panci *slow cooker* dan jangan memasak terlalu penuh. Gunakan maksimum $\frac{1}{2}$ hingga $\frac{2}{3}$ bagian saja
- Jangan membuka *slow cooker* selama memasak bilamana tidak diperlukan. Setiap kali *slow cooker* terbuka suhu akan turun hingga 10-15 derajat dan memerlukan waktu selama 30 menit untuk kembali ke suhu semula
- Bila proses memasak telah selesai pastikan bagian dalam daging mencapai suhu 165°F (74 °C)
- Makanan sebaiknya segera dikonsumsi dan jangan menyimpan makanan sisa atau memanaskannya kembali menggunakan *slow cooker*

Keamanan makanan pada saat penyimpanan dan memanaskan kembali

Selama proses memasak suhu yang digunakan mampu menghancurkan bentuk vegetatif kuman patogen yang dapat ditularkan melalui makanan. Namun demikian risiko kontaminasi dapat mengancam saat penyimpanan pada suhu lingkungan, menggunakan suhu yang tidak cukup tinggi saat memanaskan makanan kembali dan menambahkan bahan yang terkontaminasi kedalam makanan.³⁰ Pada penelitian terhadap MPASI dari 120 rumah tangga di Tanzania didapatkan peningkatan jumlah bakteri koliform dan Enterobakter yang lebih tinggi pada T4 (4 jam sejak disiapkan) dibandingkan T0 (saat baru selesai disiapkan) dengan $p \leq 0.001$. Bakteri berkembang secara bermakna setelah bubur dibiarkan pada suhu ruangan selama 4 jam.³¹

Untuk menjaga keamanan makanan pada periode ini disarankan beberapa hal berikut:^{17,27,32}

- Panaskan dengan cepat mencapai 60 °C atau lebih tinggi untuk mencegah multiplikasi bakteri. Minimalkan waktu pemanasan saat suhu antara 5 °C and 60 °C penting karena bakteri yang mencemari makanan berkembang biak pada suhu tersebut
- Untuk air sebanyak 2 liter perlu dididihkan selama 10-15 menit dan memerlukan waktu lebih lama untuk

makanan yang lain. Pada saat memanggang daging di dalam oven pemanasan minimal harus mencapai 163 °C

- Gunakan termometer untuk memeriksa bagian tengah dari makanan apakah sudah mencapai suhu yang aman
- Jangan memanaskan makanan lebih dari sekali karena bakteri yang mencemari makanan akan meningkat sampai pada kadar yang membahayakan saat pemanasan berulang kali
- Jangan meletakkan makanan sisa kedalam *slow cooker*
- Makanan yang potensial diduga sudah terkontaminasi dapat aman dibiarkan pada suhu ruangan selama periode waktu yang singkat tanpa risiko pencemaran makanan oleh bakteri yang membahayakan. *The '4-hour/2-hour rule'*: adalah waktu dimana makanan aman dikonsumsi setelah dibiarkan pada suhu antara 5°C and 60°C. Dalam 0-2 jam konsumsi makanan segera atau simpan dalam kulkas pada suhu <5 °C. Dalam 2-4 jam konsumsi makan segera. Setelah 4 jam makanan sebaiknya dibuang.¹⁷ Namun demikian tetap harus diingat bahwa bakteri berkembang sangat cepat pada suhu antara 21 dan 47 °C sehingga makanan dianjurkan untuk dibuang bila telah berada pada suhu 32 °C (90 °F) lebih dari 1 jam.²⁷

Wadah yang dijadikan untuk menyimpan makanan juga harus diperhatikan keamanannya. Pada umumnya makanan disimpan dalam wadah yang terbuat dari bahan plastik, kaca, keramik atau logam. Untuk bahan plastik tidak semuanya aman bila dipanaskan sehingga perlu dipilih jenis plastiknya.^{19,33} Plastik dengan nomor kode 2, 4 dan 5 relatif aman digunakan untuk wadah makanan yang perlu dipanaskan atau dalam keadaan panas. Plastik dengan kode 1 dan 7 gunakan dengan hati-hati, dapat digunakan untuk menyimpan makanan khususnya bila tidak perlu pemanasan. Sedangkan plastik dengan nomor 3 dan 6 harus dihindari dan jangan digunakan sebagai wadah makanan.

Keamanan makanan saat penyajian

Bahaya kontaminasi makanan oleh bakteri bahkan masih mungkin terjadi pada saat anak sedang diberi

makan. Data yang dikumpulkan dengan memeriksa pertumbuhan kuman dari hapusan tangan terhadap 136 ibu di Kenya menunjukkan sebanyak 76,4% ternyata terkontaminasi dengan kuman salmonella.³⁴ Risiko keamanan makanan dipertinggi dengan kebiasaan buruk para ibu yang tidak mencuci tangan setelah buang air besar juga tidak mencuci tangan dan peralatan makan dengan baikmaupun mencuci tangan anaknya sebelum makan.³⁵

Bayi usia 6 bulan sudah mampu mengeksplorasi lingkungannya dan seringkali mengambil benda yang bahkan sudah sudah terjatuh di lantai dan dimasukkan kedalam mulutnya. Dalam pergaulan hidup sehari-hari terdapat kebiasaan mengambil kembali makanan yang sudah jatuh ke lantai untuk dimakan. Apakah hal ini aman? Penelitian menunjukkan bahwa bakteri *Salmonella typhimurium* dapat bertahan selama hingga 4 minggu pada permukaan kering dalam jumlah populasi yang cukup tinggi untuk berpindah ke makanan. Bakteri mampu berpindah ke makanan yang terjatuh dalam waktu 5 detik dan lebih tinggi jumlahnya pada permukaan yang terbuat dari keramik dibandingkan dengan dari kayu atau karpet. Dari penelitian tersebut terbukti bahwa makanan bila sudah terjatuh ke permukaan yang diduga terkontaminasi bakteri sebaiknya tidak dimakan lagi. Bukti ini penting untuk menekankan perlunya sanitasi yang berkaitan dengan kontak makanan untuk meminimalkan risiko penyakit yang ditularkan melalui makanan.³⁶

Terdapat satu hal yang juga harus diperhatikan saat memberikan makan pada anak yaitu bahaya tersedak. Mengingat bayi belum sempurna fungsi oral motor maupun perkembangan ketrampilan dan kognitifnya, hindari makanan berpotensi menyebabkan tersedak (misalnya makanan yang bentuk dan/atau konsistensinya dapat menyumbat trakhea). Beberapa contoh makanan yang harus dihindari untuk diberikan kepada bayi diantaranya sebagai berikut:⁵

- Sayuran mentah (termasuk kacang hijau, kacang buncis, seledri, wortel, dan lain-lain)
- Biji jagung matang maupun mentah
- Ceri, anggur, tomat utuh atau potong
- Potongan kasar buah mentah
- Potongan buah kaleng

- Anggur, beri, ceri yang utuh atau melon dipotong bulat (jenis buah-buahan ini harus dipotong menjadi seperempatnya dengan bagian tengahnya harus dibuang)
- Buah kering yang tidak dimasak (termasuk kismis)

TAKE HOME MESSAGES

- Memberikan makanan pendamping ASI yang aman penting untuk mencegah penyakit yang ditularkan melalui makanan
- Gunakan berbagai variasi sumber makanan untuk meminimalkan akumulasi toksin yang mungkin termakan masuk ke dalam tubuh
- *5 keys to safer food*
 - Jaga kebersihan: sumber bahan makanan, kebersihan personal dan peralatan
 - Pisahkan bahan mentah dan matang untuk mencegah kontaminasi silang
 - Masak hingga benar-benar matang
 - Simpan makanan pada suhu yang aman
 - Gunakan air dan material yang aman
 - Jangan memberikan makanan yang potensial menyebabkan tersedak

DAFTAR PUSTAKA

1. Shrimpton R et al. Worldwide timing of growth faltering: implications for nutritional interventions. *Pediatrics*, 2001;107(5):e75.
2. World Health Organization. Infant and Young Child Feeding: Model Chapter for Textbooks for Medical Students and Allied Health Professionals; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2009.
3. World Health Organization. Global Strategy for Infant and Young Child Feeding; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2003.
4. World Health Organization. Guiding Principles for Complementary Feeding of the Breastfed Child; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2003.
5. World Health Organization. Complementary feeding. Report of the global consultation; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2001.
6. Cameron SL, Heath AM, Taylor RW. How Feasible Is Baby-Led Weaning as an Approach to Infant Feeding? A

- Review of the Evidence. *Nutrients* 2012, 4, 1575-1609.
7. USDA. Chapter5_Complementary Foods. wicworks.fns.usda.gov/wicworksTopicsFGChapter. Diunduh pada tanggal 14/7/2016.
 8. WHO. Who estimates of the global burden of foodborne disease. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2015.
 9. Sheth M, and Dwivedi R. Complementary Foods Associated Diarrhea. *Indian J Pediatr* 2006; 73 (1) : 61-64.
 10. U.S. Food and Drug Administration. Management of Food Safety Practices – Achieving Active Managerial Control of Foodborne Illness Risk Factors. FDA Food Code 2009: Annex 4.
 11. WHO. Children and food safety. Children’s Health and the Environment. WHO Training Package for the Health Sector. www.who.int/ceh. Diunduh pada tanggal 14/7/2016
 12. A2Z. The Demand for Locally Manufactured Complementary Food Products Among Palestinian Caregivers. The USAID Micronutrient and Child Blindness Project. 2009
 13. CODEX Alimentarius. Guidelines on formulated complementary foods for older infants and young children. Revised 2013.
 14. World Health Organization. Five Keys to safer aquaculture products to protect public health; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2016
 15. World Health Organization. Five keys to growing safer fruits and vegetables: promoting health by decreasing microbial contamination; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2012
 16. World Health Organization. Five keys to safer food manual; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2006.
 17. Food Standards Australia New Zealand. Food Safety: Temperature control of potentially hazardous foods, Guidance on the temperature control requirements of Standard 3.2.2 Food Safety Practices and General Requirements. Available on www.foodstandards.gov.au or, in New Zealand, www.foodstandards.govt.nz. 2002
 18. Dolan LC, Matulka RA and Burdock GA. *Toxins* 2010, 2, 2289-2332
 19. World Health Organization. Food Safety: What you should know. World Health Day: 7 April 2015. www.searo.who.int/entity/world_health_day/2015/whd-what-you-should-know
 20. Harada M. Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Crit Rev Toxicol*. 1995;25(1):1-24. Abstrak
 21. Chang JY, Park SU, Shin S, Yang HR, Moon JS, Ko JS. Mercury Exposure in Healthy Korean Weaning-Age Infants: Association with Growth, Feeding and Fish Intake. *Int J Environ Res Public Health*, 2015; 12: 14669-89.
 22. Arnon SS. Botulism (*Clostridium botulinum*). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed
 23. Midura TF, Snowden S, Wood RM, Arnon SS. Isolation of *Clostridium botulinum* from Honey. *J of Clin Microbiol*, 1979:282-283
 24. USDA. Honey. <https://en.wikipedia.org/wiki/Honey>. Full Link to USDA Database entry
 25. ESPGHAN Committee on Nutrition: Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Moreno L, Puntis J, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J. Medical Position Paper. Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN. Committee on Nutrition. *Journ Ped Gastroenterol Nutr*. 2008;46:99-110,
 26. Islam MA, Ahmed T, Faruque ASG, Rahman S, Das SK, Ahmed D, Fattori V, Clarke R, Endtz H P, Cravioto A. Microbiological quality of complementary foods and its association with diarrhoeal morbidity and nutritional status of Bangladeshi children. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2012;66:1242-6. Abstrak
 27. United States Department of Agriculture Food Safety and Inspection Service. Food Safety Information. “Danger Zone” (40 °F - 140 °F). www.fsis.usda.gov
 28. Myhrvold, Nathan. “Modernist cuisine”. Vol 1: The cooking lab. p. 177
 29. Driessen S, Peterson-Vangsness G. Preparing Safe Meals. Slow cookers and food safety. <http://www1.extension.umn.edu/food-safety/preserving/safe-meals/slow-cooker-safety/> with related sources: Slow Cooker Safety Fact Sheet
 30. Ehiri JE, Azubuike MC, Ubbaoonu CN, Anyanwu EC, Ibe KM, Ogbonna MO, et al. Critical control points of complementary food preparation and handling in eastern

- Nigeria. Bulletin of the World Health Organization. 2001;79: 423–33.
31. Kung'u JK, BoorkJ, AmeSM, Ali NS, Jackson AE, Stoltzfus RJ. Bacterial Populations in Complementary Foods and Drinking-water in Households with Children Aged 10-15 Months in Zanzibar, Tanzania. J Health Popul Nutr. 2009;27(1):41-52.
 32. Department of Primary Industries, Food Authorities. Guidance on the 4-hour / 2-hour rule. www.foodauthority.nsw.gov.au
 33. BabyGreenThumb.com. Safe Plastic Numbers (Guide). www.babygreenthumb.com/p-122-safe-plastic-numbers-guide.aspx.June 06, 2011
 34. Onyangore F, Were G, Mwamburi L. Assessing Handling of Complementary Foods towards Prevention of Iron Losses among Infants in Keiyo South Subcounty, Kenya. Food Science and Quality Management. 2015;36:1-8.
 35. Saleh F, Ara F, Hoque MA, Alam MS. Complementary Feeding Practices among Mothers in Selected Slums of Dhaka City: A Descriptive Study. J Health Popul Nutr 2014;32(1):89-96.
 36. Dawson P, Han I, Cox M, Black C, SimmonsL. Residence time and food contact time effects on transfer of Salmonella Typhimurium from tile, wood and carpet: testing the five-second rule. J of Applied Microbiology. 2007;102: 945–53.

Sindrome Guillain Barre

Julia fitriany¹, Netty Heriyani²

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Malikussaleh

²Bagian Anestesiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Malikussaleh

Alamat Korespondensi:

Jl. H. Meunasah Uteunkot
Cunda, Muara Dua,
Uteun Kot, Muara Dua,
Kota Lhokseumawe, Aceh
24352

nettyheriyani68@gmail.
com

ABSTRAK.

Sindrome Guillain Barre (SGB) merupakan suatu sindroma klinis yang ditandai adanya paralisis flasid yang terjadi secara akut berhubungan dengan proses autoimun dimana targetnya adalah saraf perifer, radiks, dan nervus kranialis. Gejalanya berupa kelemahan pada anggota gerak dan kadang-kadang dengan sedikit kesemutan pada lengan atau tungkai, disertai menurunnya refleks. Selain itu kelumpuhan dapat juga terjadi di otot-otot penggerak bola mata sehingga penderita melihat satu objek menjadi dua yang dapat disertai gangguan koordinasi anggota gerak. SGB termasuk penyakit langka dan terjadi hanya 1 atau 2 kasus per 100.000 di dunia tiap tahunnya. Diagnosis klasik SGB berdasarkan gambaran klinis, analisis cairan serebrospinal, dan pemeriksaan EMG. Terapi untuk SGB sendiri bersifat simptomatis untuk mengurangi gejala, mengobati komplikasi, mempercepat penyembuhan dan memperbaiki prognosisnya. Prognosis SGB pada umumnya baik, tetapi pada sebagian kecil penderita dapat meninggal atau mempunyai gejala sisa.

Kata Kunci : SGB; polineuropati

Corresponding Author:

Jl. H. Meunasah Uteunkot
Cunda, Muara Dua,
Uteun Kot, Muara Dua,
Kota Lhokseumawe, Aceh
24352

nettyheriyani68@gamil.
com

ABSTRACT.

Guillain Barre syndrome (SGB) is a clinical syndrome characterized by flaccid paralysis that occurs acutely associated with an autoimmune process in which the targets are peripheral, radial, and cranial nerves. Symptoms include weakness in the limbs and sometimes with a slight tingling in the arms or legs, accompanied by a decrease in reflexes. In addition paralysis can also occur in the muscles that drive the eyeball so that the patient sees one object in two which can be accompanied by impaired limb coordination. SGB is a rare disease and occurs only 1 or 2 cases per 100,000 in the world each year. Classic SGB diagnosis based on clinical features, cerebrospinal fluid analysis, and EMG examination. Therapy for SGB itself is symptomatic to reduce symptoms, treat complications, speed healing and improve its prognosis. The prognosis for SGB is generally good, but in a minority the patient can die or have sequelae.

Keywords: GBS; polyneuropathy

PENDAHULUAN

Sindrom Guillain Barre (SGB) atau penyakit poliradikuloneuropati adalah kumpulan gejala klinis akibat proses inflamasi akut yang menyerang sistem saraf. Sindrom Guillain Barre ditandai dengan kelemahan anggota gerak bersifat *flaccid* pasca terjadinya infeksi. Sindrom Guillain Barre disebabkan oleh proses autoimun di mana tergetnya adalah saraf tepi.² Sindrom Guillain Barre adalah salah satu kelainan karena gangguan sistem imun dengan ciri paralisis akut.⁸

Sindrom Guillain Barre bersifat *ascending*, progresif dan berhubungan dengan proses autoimun. Secara klinis, kejadian Sindrom Guillain Barre sering didahului oleh infeksi akut non spesifik sebelumnya, seperti infeksi saluran nafas atau infeksi saluran cerna.⁶

Insiden Sindrom Guillain Barre berkisar antara 0,4-1,7 kasus per 100.000 orang pertahun. Puncak insidensi Sindrom Guillain Barre antara usia 15-35 tahun. Sindrom Guillain Barre yang berkaitan dengan infeksi saluran pernafasan atau infeksi gastrointestinal yaitu sebanyak 56%-80% sekitar 1 sampai 4 minggu sebelum terjadinya infeksi.² Berdasarkan data dari ruang rawat inap Sub Departemen Penyakit Saraf Rumkital Dr. Ramelan Surabaya periode Januari 2012-Januari 2015 didapatkan berdasarkan jenis kelamin, diperoleh data sebanyak 3

pasien laki - laki (50.0%) dan 3 pasien perempuan (50.0%) dan untuk usia < 20 tahun sebanyak 1 pasien (16.67%), 20 - 40 tahun sebanyak 2 pasien (33.33%) dan 41 - 59 tahun sebanyak 3 pasien (50.0%).¹¹

Perbedaan angka kejadian di negara maju dan berkembang tidak nampak. Kasus ini cenderung lebih banyak pada pria dibandingkan wanita. Data RS Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta menunjukkan pada akhir tahun 2010-2011 tercatat 48 kasus Sindrom Guillain Barre dalam satu tahun dengan berbagai varian jumlah per bulan. Pada Tahun 2012 berbagai kasus di RSCM mengalami kenaikan sekitar 10%.¹⁰

TINJAUAN PUSTAKA**Definisi**

Sindrom Guillain Barre merupakan polineuropati demielinisasi akut dengan berbagai macam jenis yaitu: Sindrom Guillain Barre motor-sensoris, Sindrom Guillain Barre motor murni, Miller Fisher, bulbar, Sindrom Guillain Barre aksonal primer.¹¹

Parry mengatakan bahwa, Sindrom Guillain Barre adalah suatu polineuropati yang bersifat *ascending* dan akut yang sering terjadi setelah 1 sampai 3 minggu setelah infeksi akut. Menurut Bosch, Sindrom Guillain Barre merupakan suatu sindroma klinis yang ditandai adanya paralisis flasid yang terjadi secara akut berhubungan

dengan proses autoimun dimana targetnya adalah saraf perifer, radiks, dan nervus kranialis.⁴

Sindrom Guillain Barre merupakan kumpulan gejala kelemahan pada anggota gerak dan kadang-kadang dengan sedikit kesemutan pada lengan atau tungkai, disertai menurunnya refleks. Selain itu kelumpuhan dapat juga terjadi di otot-otot penggerak bola mata sehingga penderita melihat satu objek menjadi dua yang dapat disertai gangguan koordinasi anggota gerak. Penyakit Sindrom Guillain Barre, sudah ada sejak 1859. Nama Guillain Barre diambil dari dua Ilmuwan Perancis, Guillain dan Barr yang menemukan dua orang prajurit perang ditahun 1916 yang mengidap kelumpuhan kemudian sembuh setelah menerima perawatan medis. Sindrom Guillain Barre termasuk penyakit langka dan terjadi hanya 1 atau 2 kasus per 100.000 di dunia tiap tahunnya.

Sindrom Guillain Barre merupakan penyakit dimana penderitanya akan mengalami kelumpuhan alat gerak secara progresif. Kelumpuhan alat gerak bisa terjadi tiba-tiba tanpa ada gejala yang terdeteksi sebelumnya. Awalnya bisa dimulai pada kaki yang tidak bisa digerakkan, atau jari jemari yang terasa tidak bertenaga saat menekan sesuatu.¹⁴

Epidemiologi

Sepuluh penelitian melaporkan kejadian pada anak-anak yang menderita Sindrom Guillain Barre terjadi pada anak yang berusia 0-15 tahun, dan angka kejadian tahunan antara 0,34 dan 1,34 / 100.000. Sebagian besar peneliti melakukan penyelidikan di Eropa dan Amerika Utara, melaporkan angka kejadian tahunan yang sama, yaitu antara 0,84 dan 1,91 / 100.000. Penurunan insiden terjadi pada tahun 1980-an dan 1990-an ditemukan hingga 70% kasus Sindrom Guillain Barre disebabkan oleh infeksi sebelumnya. Insiden keseluruhan Sindrom Guillain Barre di seluruh dunia adalah 1,1-1,8 kasus per 100.000 per tahun, dengan kebanyakan penderita tingkat pada laki-laki dari pada perempuan. Sindrom Guillain Barre berhubungan dengan infeksi sebelumnya pada 70% kasus yang sebagian besar berasal dari pernapasan dan gastrointestinal.⁷

Inflamasi akut demielinasi poliradikuloneuropati (AIDP) adalah bentuk paling umum di negara-negara

barat dengan angka kejadian 85% sampai 90% kasus. Kondisi ini terjadi pada semua umur, meskipun jarang pada masa bayi. Usia termuda dan tertua dilaporkan adalah 2 bulan dan 95 tahun. Usia rata-rata penderita Sindrom Guillain Barre adalah sekitar 40 tahun, dengan angka kejadian lebih banyak pada laki-laki.⁹

Etiologi

Pada sebagian besar kejadian Sindrom Guillain Barre, terdapat infeksi yang mendahului beberapa minggu sebelumnya. Infeksi pada saluran pernafasan dan saluran pencernaan adalah yang paling sering ditemui. Organisme yang paling sering adalah *Campylobacter jejuni*, diikuti oleh Cytomegalovirus dan Epstein-Barr Virus. Penyebab lain yang lebih jarang adalah HIV, *Mycoplasma pneumonia*, dan varicella-zoster.

Patogenesis

Mekanisme bagaimana infeksi, vaksinasi, trauma, atau faktor lain yang mempersipitasi terjadinya demielinasi akut pada Sindrom Guillain Barre masih belum diketahui dengan pasti. Banyak ahli membuat kesimpulan bahwa kerusakan saraf yang terjadi pada sindroma ini adalah melalui mekanisme imunologi. Bukti-bukti bahwa imunopatogenesis merupakan mekanisme yang menimbulkan jejas saraf tepi pada sindroma ini adalah:

1. Didapatkannya antibodi atau adanya respon kekebalan seluler (celi mediated immunity) terhadap agen infeksius pada saraf tepi.
2. Adanya auto antibodi terhadap sistem saraf tepi
3. Didapatkannya penimbunan kompleks antigen antibodi dari peredaran pada pembuluh darah saraf tepi yang menimbulkan proses demyelinisasi saraf tepi.

Proses demyelinisasi saraf tepi pada Sindrom Guillain Barre dipengaruhi oleh respon imunitas seluler dan imunitas humoral yang dipicu oleh berbagai peristiwa sebelumnya, yang paling sering adalah infeksi virus.

Peran Imunitas Seluler

Dalam sistem kekebalan seluler, sel limfosit T

memegang peranan penting disamping peran makrofag. Prekursor sel limfosit berasal dari sumsum tulang (bone marrow) stem cell yang mengalami pendewasaan sebelum dilepaskan kedalam jaringan limfoid dan peredaran. Sebelum respon imunitas seluler ini terjadi pada saraf tepi antigen harus dikenalkan pada limfosit T (CD4) melalui makrofag. Makrofag yang telah menelan (fagositosis) antigen/terangsang oleh virus, allergen atau bahan imunogen lain akan memproses antigen tersebut oleh penyaji antigen (antigen presenting cell = APC). Kemudian antigen tersebut akan dikenalkan pada limfosit T (CD4). Setelah itu limfosit T tersebut menjadi aktif karena aktivasi marker dan pelepasan substansi interleukin (IL2), gamma interferon serta alfa TNF. Keluaran E selectin dan adesi molekul (ICAM) yang dihasilkan oleh aktivasi sel endothelial akan berperan dalam membuka sawar darah saraf, untuk mengaktifkan sel limfosit T dan pengambilan makrofag. Makrofag akan mensekresikan protease yang dapat merusak protein myelin disamping menghasilkan TNF dan komplemen.

Patologi

Pada pemeriksaan makroskopis tidak tampak jelas gambaran pembengkakan saraf tepi. Dengan mikroskop sinar tampak perubahan pada saraf tepi. Perubahan pertama berupa edema yang terjadi pada hari ke tiga atau ke empat, kemudian timbul pembengkakan dan iregularitas selubung myelin pada hari ke lima, terlihat beberapa limfosit pada hari ke sembilan dan makrofag pada hari ke sebelas, poliferasi sel schwan pada hari ke tigabelas. Perubahan pada myelin, akson, dan selubung schwan berjalan secara progresif, sehingga pada hari ke enam puluh enam, sebagian radiks dan saraf tepi telah hancur. Asbury dkk mengemukakan bahwa perubahan pertama yang terjadi adalah infiltrasi sel limfosit yang ekstrasvasi dari pembuluh darah kecil pada endo dan epineural. Keadaan ini segera diikuti demyelinisasi segmental. Bila peradangannya berat akan berkembang menjadi degenerasi Wallerian. Kerusakan myelin disebabkan makrofag yang menembus membran basalis dan melepaskan selubung myelin dari sel schwan dan akson.⁴

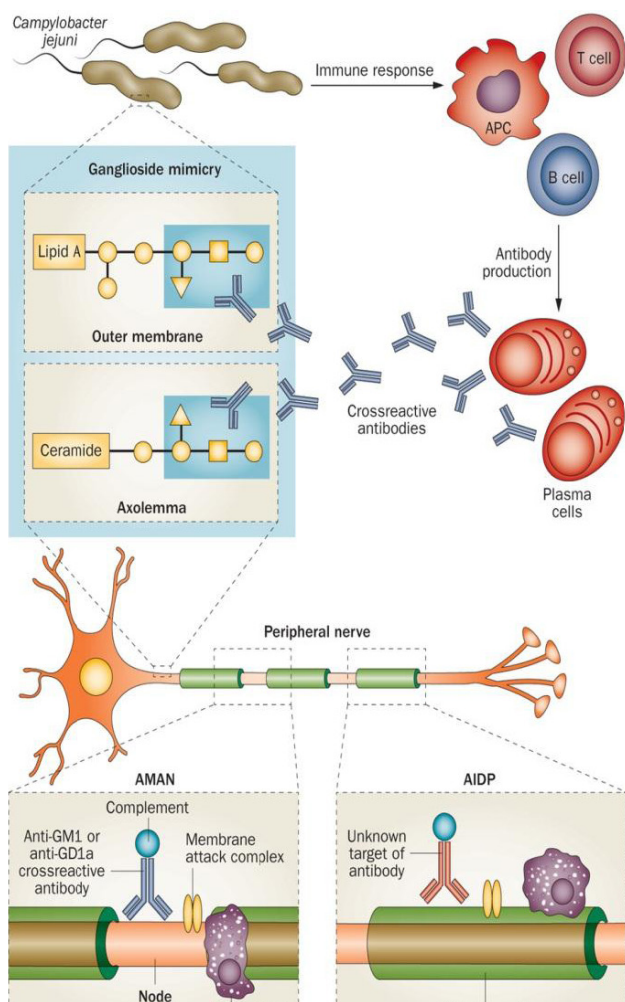
Klasifikasi Sindrome Guillain Barre

1. Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (AIDP)

Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (AIDP) adalah bentuk yang paling sering terjadi, sekitar 85-90% kasus dan dengan tanda secara patologis adalah demielinisasi, infiltrasi limfositik, dan mielin yang dimediasi oleh makrofag. Gambaran klinisnya adalah kelemahan motorik simetris menaik dengan hipo atau areflexia. Proses patologis melibatkan peradangan dan penghancuran selubung mielin yang mengelilingi akson saraf perifer oleh makrofag yang diaktifkan. Hal ini menyebabkan perlambatan dan penyumbatan konduksi di dalam saraf perifer yang menyebabkan kelemahan otot. Kasus yang parah dapat menyebabkan kerusakan aksonal sekunder. Saraf terminal akson yang rusak pada AIDP diikuti oleh pengikatan antibodi dan fiksasi komplemen. Aktivasi jalur komplemen sebagian besar mengarah ke pembentukan kompleks serangan membran (MAC) dengan degradasi sitoskeleton akson terminal dan cedera mitokondria.³

2. Neuropati akson motorik akut (AMAN)

Neuropati akson motorik akut (AMAN) lebih sering terjadi di Jepang dan Cina, di antara orang-orang muda dan di musim panas. Ini memiliki hubungan dengan infeksi sebelumnya oleh *Campylobacter jejuni*.¹³



Gambar 1 AMAN yang disebabkan oleh Campilobacter Jejuni

Gambaran klinis mirip dengan AIDP tetapi refleks tendon dapat dipertahankan. Seperti AIDP, neuropati aksonal motorik akut diyakini sebagai gangguan IgG dan komplemen-mediated. Tes elektrofisiologi dapat membedakan dari varian lain sebagai saraf motorik selektif dan keterlibatan aksonal. Proses patologis AMAN melibatkan pengikatan antibodi terhadap antigen gangliosida pada membran sel akson, invasi makrofag, peradangan dan kerusakan aksonal.³

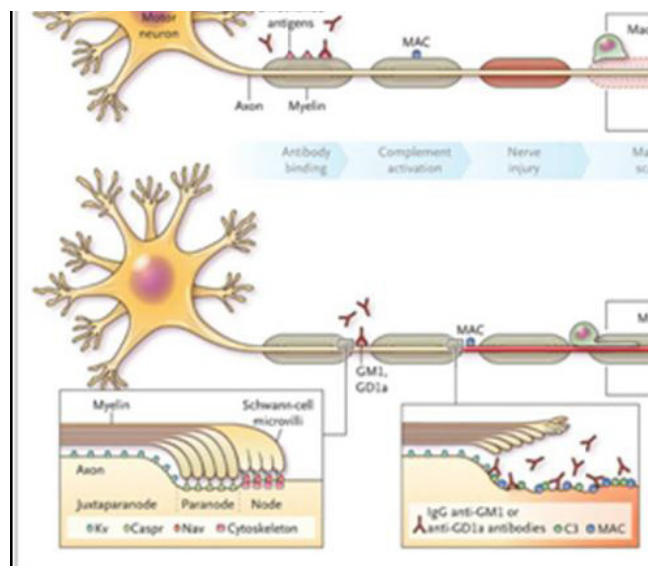
3. Neuropati aksonik motorik dan sensorik akut (AMSAN)

Neuropati aksonik motorik dan sensorik akut (AMSAN) adalah varian dari Sindrom Guillain Barre di mana kedua motor dan serat sensorik terlibat. AMSAN

adalah Sindrom Guillain Barre yang paling parah dan terkait pemulihan yang berkepanjangan atau bahkan parsial. Gambaran klinis mirip dengan AMAN tetapi juga melibatkan gejala sensorik. Proses patologis yang mendasari mirip dengan AMAN (yaitu antibodi kerusakan aksonal mediasi).³

4. Miller fisher syndrome (MFS)

Miller Fisher syndrome (MFS) muncul dengan ataksia, areflexia, dan oftalmoplegia. 25% pasien dapat mengalami kelemahan anggota badan. Studi elektrofisiologi menunjukkan kegagalan konduksi terutama sensorik. Antibodi anti-gangliosida terhadap GQ1b ditemukan pada 90% pasien dan berhubungan dengan oftalmoplegia.. Perbedaan antara MFS dan AIDP atau neuropati akson motorik akut adalah aktivasi antibodi anti-GQ1b dan anti-GT1a pada MFS yang menargetkan saraf okulomotor dan bulbar.³



Gambar 2 Kerusakan akson

MSF merupakan bentuk kronis Sindrom Guillain Barre yang dikenal sebagai polineuropati demielinasi inflamasi kronis. Gambaran klinisnya mirip dengan AIDP tetapi memiliki jalur progresif yang perlahan atau relaps.¹²

Manifestasi klinis

Gejala neurodefisiensi biasanya muncul dalam 2-28 hari pertama dari perjalanan penyakit. Relaps sering terjadi setelah infeksi atau vaksinasi, bahkan bertahun-tahun (4-36) setelah episode pertama.¹ Gejalanya dapat berupa:

1. Kelemahan

Gambaran klinis yang klasik adalah kelemahan yang ascending dan simetris secara natural. Anggota tubuh bagian bawah biasanya terkena duluan sebelum tungkai atas. Otot-otot proksimal mungkin terlibat lebih awal daripada yang lebih distal. Tubuh, bulbar, dan otot pernapasan dapat terpengaruh juga. Kelemahan otot pernapasan dengan sesak napas mungkin ditemukan, berkembang secara akut dan berlangsung selama beberapa hari sampai minggu. Keparahan dapat berkisar dari kelemahan ringan sampai tetraplegia dengan kegagalan ventilasi.

2. Keterlibatan saraf kranial

Keterlibatan saraf kranial tampak pada 45-75% pasien dengan Sindrom Guillain Barre. Saraf kranial III-VII dan IX-XII mungkin akan terpengaruh. Keluhan umum mungkin termasuk sebagai berikut; wajah droop (bisa menampilkan palsy Bell), Diplopias, Dysarthria, Disfagia, Ophthalmoplegia, serta gangguan pada pupil. Kelemahan wajah dan orofaringeal biasanya muncul setelah tubuh dan tungkai yang terkena. Varian Miller-Fisher dari Sindrom Guillain Barre adalah yang paling unik karena subtype ini dimulai dengan defisit saraf kranial.

3. Perubahan Sensorik

Gejala sensorik biasanya ringan. Dalam kebanyakan kasus, kehilangan sensori cenderung minimal dan variabel. Kebanyakan pasien mengeluh parestesia, mati rasa, atau perubahan sensorik serupa. Gejala sensorik sering mendahului kelemahan. Parestesia umumnya dimulai pada jari kaki dan ujung jari, berproses menuju ke atas tetapi umumnya tidak melebar keluar pergelangan tangan atau pergelangan kaki. Kehilangan getaran, proprioseptis, sentuhan, dan nyeri distal dapat hadir.

4. Nyeri

Dalam sebuah studi tentang nyeri pada pasien dengan Sindrom Guillain Barre, 89% pasien melaporkan nyeri yang disebabkan SGB pada beberapa waktu selama perjalanannya. Nyeri paling parah dapat dirasakan pada daerah bahu, punggung, pantat, dan paha dan dapat terjadi bahkan dengan sedikit gerakan. Rasa sakit ini sering digambarkan sebagai sakit atau berdenyut. Gejala dysesthetic diamati ada dalam sekitar 50% dari pasien selama perjalanan penyakit mereka. Dysesthesias sering digambarkan sebagai rasa terbakar, kesemutan, atau sensasi shocklike dan sering lebih umum di ekstremitas bawah daripada di ekstremitas atas. Dysesthesias dapat bertahan tanpa batas waktu pada 5-10% pasien. Sindrom nyeri lainnya yang biasa dialami oleh sebagian pasien dengan SGB adalah sebagai berikut; Myalgic, nyeri visceral, dan rasa sakit yang terkait dengan kondisi imobilitas (misalnya, tekanan palsi saraf, ulkus dekubitus).

5. Perubahan otonom

Keterlibatan sistem saraf otonom dengan disfungsi dalam sistem simpatis dan parasimpatis dapat diamati pada pasien dengan SGB. Perubahan otonom dapat mencakup sebagai berikut; Takikardia, Bradikardia, Facial flushing, Hipertensi paroksimal, Hipotensi ortostatik. Retensi urin karena gangguan sfingter urin, karena paresis lambung dan dismotilitas usus dapat ditemukan.

6. Pernapasan

Empat puluh persen pasien SGB cenderung memiliki kelemahan pernafasan atau orofaringeal. Keluhan yang khas yang sering ditemukan adalah sebagai berikut; dispnea saat aktivitas, sesak napas, kesulitan menelan, bicara cadel. Kegagalan ventilasi yang memerlukan dukungan pernapasan biasa terjadi pada hingga sepertiga dari pasien di beberapa waktu selama perjalanan penyakit mereka.

Ciri-ciri kelainan cairan serebrospinal yang kuat menyokong diagnosa:

a. Protein CSS meningkat setelah gejala 1 minggu atau

- terjadi peningkatan pada LP serial
- b. Jumlah sel CSS < 10 MN/mm³; Varian (tidak ada peningkatan protein CSS setelah 1 minggu gejala dan Jumlah sel CSS: 11-50 MN/mm³).
 - c. Gambaran elektrodagnostik yang mendukung diagnose adalah perlambatan konduksi saraf bahkan blok pada 80% kasus. Biasanya kecepatan hantar kurang 60% dari normal.⁵

Diagnosis

Diagnosis Sindrom Guillain Barre sebagian besar bergantung pada gambaran klinis (paresis progresif ekstremitas bawah dan atas, kehilangan sensasi, keterlibatan saraf kranial, terutama wajah, disfungsi otonom), analisis cairan serebrospinal (peningkatan konsentrasi protein, peningkatan jumlah leukosit mononuklear yang tidak melebihi 10 sel dalam 1 mm³), studi elektrofisiologi (penurunan kecepatan konduksi pada motorik dan serabut sensorik, serta perpanjangan latensi distal yang signifikan, dan adanya blok konduksi-informatif tentang kerusakan saraf demielinasi). Sindrom Guillain Barre harus dibedakan dari penyakit dan gangguan lain yang menyebabkan kelemahan otot akut misalnya: myasthenia, paralisis periodik, myelitis transversa, poliomyelitis, peradangan batang otak, porfiria dan neuropati lainnya.

Pengobatan

Sampai saat ini belum ada pengobatan spesifik untuk SGB, pengobatan terutama secara simptomatis. Tujuan utama penatalaksanaan adalah mengurangi gejala, mengobati komplikasi, mempercepat penyembuhan dan memperbaiki prognosinya. Penderita pada stadium awal perlu dirawat di rumah sakit untuk terus dilakukan observasi tanda-tanda vital. Penderita dengan gejala berat harus segera di rawat di rumah sakit untuk mendapatkan bantuan pernafasan, pengobatan dan fisioterapi. Adapun penatalaksanaan yang dapat dilakukan adalah:

1. Sistem pernapasan

Gagal nafas merupakan penyebab utama kematian pada penderita Sindrom Guillain Barre. Pengobatan

lebih ditujukan pada tindakan suportif dan fisioterapi. Bila perlu dilakukan tindakan trakeostomi, penggunaan alat Bantu pernapasan (ventilator) bila vital capacity turun dibawah 50%.

2. Fisioterapi

Fisioterapi dada secara teratur untuk mencegah retensi sputum dan kolaps paru. Gerakan pasif pada kaki yang lumpuh mencegah kekakuan sendi. Segera setelah penyembuhan mulai (fase rekonvalesen), maka fisioterapi aktif dimulai untuk melatih dan meningkatkan kekuatan otot.

3. Imunoterapi

Tujuan pengobatan SGB ini untuk mengurangi beratnya penyakit dan mempercepat kesembuhan ditunjukkan melalui system imunitas:

a. Plasma exchange therapy

Plasmaparesis atau plasma exchange bertujuan untuk mengeluarkan faktor autoantibodi yang beredar. Pemakaian plasmaparesis pada Sindrom Guillain Barre memperlihatkan hasil yang baik, berupa perbaikan klinis yang lebih cepat, penggunaan alat bantu nafas yang lebih sedikit, dan lama perawatan yang lebih pendek. Waktu yang paling efektif untuk melakukan PE adalah dalam 2 minggu setelah munculnya gejala. Jumlah plasma yang dikeluarkan per exchange adalah 40-50 ml/kg dalam waktu 7-10 hari dilakukan empat sampai lima kali exchange.

b. Immunoglobulin IV

Intravenous infussion of human Immunoglobulin (IVIg) dapat menetralisasi autoantibodi patologis yang ada atau menekan produksi auto antibodi tersebut. Pengobatan dengan gamma globulin intravena lebih menguntungkan dibandingkan plasmaparesis karena efek samping/komplikasi lebih ringan. Pemberian IVIg ini dilakukan dalam 2 minggu setelah gejala muncul dengan dosis 0,4 g / kgBB /hari selama 5 hari.

c. Kortikosteroid

Kebanyakan penelitian mengatakan bahwa penggunaan preparat steroid tidak mempunyai nilai/

tidak bermanfaat untuk terapi SGB.

Pemeriksaan penunjang

1. Pemeriksaan LCS

Pemeriksaan LCS didapatkan adanya kenaikan kadar protein (1 – 1,5 g/dl) tanpa diikuti kenaikan jumlah sel. Keadaan ini oleh Guillain (1961) disebut sebagai disosiasi albumin sitologis. Pemeriksaan cairan cerebrospinal pada 48 jam pertama penyakit tidak memberikan hasil apapun juga. Kenaikan kadar protein biasanya terjadi pada minggu pertama atau kedua. Kebanyakan pemeriksaan LCS pada pasien akan menunjukkan jumlah sel yang kurang dari 10/mm³ (albuminocytologic dissociation).

2. Pemeriksaan EMG

Gambaran EMG pada awal penyakit masih dalam batas normal, kelumpuhan terjadi pada minggu pertama dan puncaknya pada akhir minggu kedua dan pada akhir minggu ke tiga mulai menunjukkan adanya perbaikan.

3. Pemeriksaan MRI

Pemeriksaan MRI akan memberikan hasil yang bermakna jika dilakukan kira-kira pada hari ke-13 setelah timbulnya gejala. MRI akan memperlihatkan gambaran cauda equine yang bertambah besar.⁹

Diagnosis banding

a. Poliomyelitis

Pada poliomyelitis ditemukan kelumpuhan disertai demam, tidak ditemukan gangguan sensorik, kelumpuhan yang tidak simetris, dan cairan cerebrospinal pada fase awal tidak normal dan didapatkan peningkatan jumlah sel.

b. Myositis Akut

Pada miositis akut ditemukan kelumpuhan akut biasanya proksimal, didapatkan kenaikan kadar CK (Creatine Kinase), dan pada cairan serebrospinal normal.

a. Myastenia gravis (didapatkan infiltrate pada motor

end plate, kelumpuhan tidak bersifat ascending).

b. CIPD (Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradical Neuropathy)

Didapatkan progresifitas penyakit lebih lama dan lambat. Juga ditemukan adanya kekambuhan kelumpuhan atau pada akhir minggu keempat tidak ada perbaikan

Komplikasi

Komplikasi yang dapat terjadi adalah gagal napas, aspirasi makanan atau cairan ke dalam paru, pneumonia, meningkatkan resiko terjadinya infeksi, trombosis vena dalam, paralisis permanen pada bagian tubuh tertentu, dan kontraktur pada sendi.

Prognosis

Pada umumnya penderita mempunyai prognosis yang baik, tetapi pada sebagian kecil penderita dapat meninggal atau mempunyai gejala sisa.

Daftar Pustaka

1. Hanavar M, Tharakan JK, Hughes RAC, Leibowiz S, Winer JB. A Clinopathological Study of the Guillain Barre Syndrome. *Nine Case and Literature Review, Brain*. 1991; 114(pt 3), pp: 1245-1250.
2. Hans, N.E. dan Puspitasari, V., 2016. Sindrom Guillain Barre pada Pasien Demam Dengue. *Internal Medicine Department, Faculty of Medicine, Pelita Harapan University*, 5(3), pp.76-80.
3. Hughes RA dan Carnblath, D.R., Guillain Barre Syndrome. *The lancet*. 2005;366(9497); pp.53-66.
4. Japardi, I., 2002. Mengenal Guillain Barre Syndrome, *USU digital Library*.
5. Kopytko, D. dan Kowalski, P.M., 2014. Guillain Barre Syndrome. *Polish Annals of Medicine*. pp.58-61.
6. Lukito, V. et al., 2010. Plasmaferesis sebagai Terapi Sindrom Guillain Barre Berat pada Anak. *Seri Pediatri*,

- 11(6).
7. Mc. Grogan A., Madle G., Seaman H., De Hries C.S. Epidemiology of Guillain Barre Syndrome Worldwide. *A Systemic Literature Revie*. Neuropidemiology, 2009; 32; pp.50-63.
 8. Muhyi, R., 2009. Peran Heat Shock Protein 47Sebagai Faktor Prediktor Prognosis Experimental Autoimmune neuritis Studi Eksperimental untuk Mempelajari Perjalanan Penyakit Sindrome Guillain Barre Menggunakan Mencit Mus Musculus Balb. *Seri pediatri*, 10(5).
 9. Olfriani, C., 2018. Sindrome Guillain Barre [serial online] [13 September 2018]. Diakses dari: <https://edoc.site/referat-guillain-barre-syndrome-5-pdf-free.html>.
 10. Rahayu, T., 2012. Mengenal Guillain Barre Syndrome. *Dosen jurdik Biologi FMIPA UNY*.
 11. Sudadi., Raharjo, S., dan Hidayat, A., 2017. Penatalaksanaan Guillain Barre Syndrome di ICU, *Jurnal Komplikasi Anestesi*, 4(2).
 12. Taylor WA, Brostoff SW, dan Hughes RAC. P2 Specific Lymphocyte Transformation in Guillain Barre Syndrome and Chronic Idiopathic Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Journal of the Neurological Sciences*, 1991; 104 (1).pp.2-5
 13. Toft CE. Guillain Barre Syndrome- a Case Study. *Accident and Emergency Nursing*. 2002; 10(2); 92102
 14. Zahra, A., 2015. Resiliensi pada penderita Guillain Barre Syndrome [skripsi]. Program Study Psikologi Fakultas Psikologi dan Ilmu Sosial Budaya Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.

Aspek Klinis dan Tatalaksana Thalasemia pada Anak

Tita Menawati Liansyah¹⁾, Heru Noviat Herdata²⁾

1. *Bagian Family Medicine, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.*
2. *Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/ Rumah Sakit Dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh*

Alamat Korespondensi:

Jl. Teuku Tanoh Abee,
Kopelma Darussalam,
Syiah Kuala, Kota Banda
Aceh, Aceh 24415

ABSTRAK.

Thalasemia merupakan penyakit yang disebabkan karena penurunan atau tidak adanya sintesis satu atau lebih rantai globin yang berperan dalam pembentukan hemoglobin. Thalasemia diklasifikasikan berdasarkan genotipnya menjadi 2, yaitu thalasemia α dan thalasemia β , sedangkan berdasarkan derajat berat ringannya gejala klinis, thalasemia dibagi menjadi thalasemia mayor, intermedia dan minor. Terapi medikamentosa yang dapat diberikan antara lain iron chelating agent (desferoxamine) yang diberikan setelah kadar feritin serum sudah mencapai 1000 mg/l atau saturasi transferin lebih 50%, atau sekitar 10-20 kali transfusi darah. Vitamin C 100-250 mg/hari selama pemberian kelasi besi, untuk meningkatkan efek kelasi besi. Asam folat 2-5 mg/hari untuk memenuhi kebutuhan yang meningkat dan vitamin E 200-400 IU setiap hari sebagai antioksidan dapat memperpanjang umur sel darah merah. Splenektomi diindikasikan pada limpa yang terlalu besar, sehingga membatasi gerak penderita, menimbulkan peningkatan tekanan intraabdominal dan bahaya terjadinya ruptur. Akibat anemia yang berat dan lama, sering terjadi gagal jantung. Tranfusi darah yang berulang dan proses hemolisis menyebabkan kadar besi dalam darah sangat tinggi, sehingga ditimbun dalam berbagai jaringan tubuh seperti hepar, limpa, kulit, jantung dan lain lain.

Kata Kunci : Thalasemia, Thalasemia α , Thalasemia β , Anemia

Corresponding Author:

Jl. Teuku Tanoh Abee,
Kopelma Darussalam,
Syiah Kuala, Kota Banda
Aceh, Aceh 24415

ABSTRACT.

Thalassemia is a disease caused by the decrease or absence of synthesis of one or more globin chains that play a role in the formation of hemoglobin. Thalassemia is classified by genotype into α thalassemia and β thalassemia, whereas based on the degree of severity of clinical symptoms, thalassemia is divided into thalassemia major, intermedia and minor. Medical therapy can be given, among others, iron chelating agent (desferoxamine) given after serum ferritin levels have reached 1000 mg / l or transferrin saturation more 50%, or about 10-20 times blood transfusion. Vitamin C 100-250 mg / day during iron sailing, to increase the effect of iron chelation. Folic acid 2-5 mg / day and vitamin E 200-400 IU daily as an antioxidant can extend the life of red blood cells. Splenectomy is indicated in the spleen is too large, thus limiting the patient's movement, causing increased intraabdominal pressure and the danger of rupture. Due to severe and prolonged anemia, frequent heart failure. Recurrent blood transfusions and hemolysis processes cause iron levels in the blood is very high, so dumped in various body fangs such as liver, spleen, skin, heart and others.

Keywords: Thalassemia, α Thalassemia, Thalassemia β , Anemia

PENDAHULUAN

Thalasemia merupakan penyakit anemia hemolitik hereditas yang disebabkan karena penurunan atau tidak adanya sintesis satu atau lebih rantai globin yang berperan dalam pembentukan hemoglobin. Secara normal, hemoglobin dewasa terdiri dari 2 rantai globin α dan 2 rantai globin β . Bila terjadi kegagalan dalam pembentukan rantai globin, maka sel darah merah menjadi kaku, usia sel darah merah menjadi lebih pendek dan eritropoesis menjadi tidak efektif. Hal ini menyebabkan terjadinya anemia, lalu tubuh akan mengkompensasi dengan cara menstimulasi pembentukan sel darah merah secara terus menerus pada sumsum tulang. Thalasemia diklasifikasikan berdasarkan genotipnya menjadi 2, yaitu thalasemia α dan thalasemia β , sedangkan berdasarkan derajat berat ringannya gejala klinis, thalasemia dibagi menjadi thalasemia mayor, intermedia dan minor.¹ Berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO) tahun 2006 sekitar 7% penduduk dunia diduga pembawa sifat thalasemia atau sekitar 300.000-500.000 bayi lahir sebagai pembawa sifat thalasemia dan sekitar 1,67% dari penduduk dunia sebagai penderita thalasemia.

Prevalensi pembawa sifat thalasemia α di Indonesia kira-kira 1-10% dan thalasemia β adalah 3,7%.²

Thalasemia pertama kali ditemukan pada tahun 1925 ketika Dr. Thomas B. Cooley mendeskripsikan bahwa terdapat gambaran anemia berat, splenomegali, dan biasanya ditemukan abnormal pada tulang yang disebut kelainan eritroblastik atau anemia Mediterania karena sirkulasi sel darah merah dan nukleasi. Pada tahun 1932 *Whipple* dan *Bradford* menciptakan istilah thalasemia dari bahasa Yunani yaitu *thalassa*, yang artinya laut (laut tengah) untuk mendeskripsikan ini. Beberapa waktu kemudian, anemia mikrositik ringan dideskripsikan pada keluarga pasien anemia Cooley, dan segera menyadari bahwa kelainan ini disebabkan oleh gen abnormal heterozigot. Ketika homozigot, dihasilkan anemia Cooley yang berat.³ Thalasemia merupakan penyakit yang diturunkan. Pada penderita thalasemia, hemoglobin mengalami penghancuran (hemolisis). penghancuran terjadi karena adanya gangguan sintesis rantai hemoglobin atau rantai globin. Hemoglobin orang dewasa terdiri dari HbA yang merupakan 98% dari seluruh hemoglobinnya. HbA2 tidak lebih dari 2% dan HbF 3%. Pada bayi baru lahir HbF merupakan bagian terbesar dari hemoglobin (95%).

Pada penderita thalasemia kelainan genetik terdapat pada pembentukan rantai globin yang salah sehingga eritrosit lebih cepat lisis. Akibatnya penderita harus menjalani tranfusi darah seumur hidup. Selain transfusi darah rutin, juga dibutuhkan agen pengikat besi (*Iron Chelating Agent*) yang harganya cukup mahal untuk membuang kelebihan besi dalam tubuh. Jika tindakan ini tidak dilakukan maka besi akan menumpuk pada berbagai jaringan dan organ vital seperti jantung, otak, hati dan ginjal yang merupakan komplikasi kematian dini.⁴

DEFINISI

Thalasemia adalah kelompok dari anemia hereditas yang disebabkan karena berkurangnya sintesis salah satu rantai globin yang mengkombinasikan hemoglobin (HbA, $\alpha 2 \beta 2$). Disebut hemoglobinopathies, tidak terdapat perbedaan kimia dalam hemoglobin. Normalnya HbA memiliki rantai polipeptida α dan β , dan yang paling penting thalasemia dapat ditetapkan sebagai α - atau β -thalasemia.³

SINTESIS HEMOGLOBIN

Hemoglobin merupakan pigmen merah yang membawa oksigen dalam sel darah merah. Hemoglobin mengikat O_2 menempel pada Fe^{2+} dalam heme, afinitas hemoglobin terhadap O_2 dipengaruhi oleh pH, suhu dan konsentrasi 2,3- difosfoglisarat (2,3-DPG) dalam sel darah merah. 2,3-DPG dan H^+ berkompetisi dengan O_2 untuk berikatan dengan Hb tanpa O_2 (O_2 teroksidasi), sehingga menurunkan afinitas Hb terhadap O_2 dengan menggeser posisi 4 rantai polipeptida.⁵

Hemoglobin dibentuk dari heme dan globin. Heme sendiri terdiri dari 4 struktur pirol dengan atom Fe ditengahnya, sedangkan globin terdiri dari 2 pasang rantai polipeptida. Pembuatan setiap rantai polipeptida ini diatur oleh beberapa gen (gen regulator), sedangkan urutannya dalam rantai tersebut diatur oleh gen struktural.⁴

EPIDEMIOLOGI

Kelainan Hemoglobin pada awalnya endemik di 60%

dari 229 negara, berpotensi mempengaruhi 75% kelahiran. Namun sekarang cukup umum di 71% dari negara - negara di antara 89% kelahiran. Sekitar 5,2% dari populasi dunia (dan lebih dari 7% wanita hamil) membawa varian yang signifikan. 5 Hemoglobin membawa 40% carier namun lebih dari 80% kelainan dikarenakan prevalensi pembawa lokal sangat tinggi. Sekitar 85% dari gangguan sel sabit (*sickle-cell disorders*), dan lebih dari 70% seluruh kelahiran terjadi di Afrika. Selain itu, setidaknya 20% dari populasi dunia membawa Thalassemia $\alpha +$.

Diantara 1.1% pasangan suami istri mempunyai resiko memiliki anak dengan kelainan hemoglobin dan 2.7 per 1000 konsepsi terganggu. Pencegahan hanya memberikan pengaruh yang kecil, pengaruh prevalensi kelahiran dikalkulasikan antara 2.55 per 1000. Sebagian besar anak-anak yang lahir di negara berpenghasilan tinggi dapat bertahan dengan kelainan kronik, sementara di negara-negara yang berpenghasilan rendah meninggal sebelum usia 5 tahun. Kelainan hemoglobin memberikan kontribusi setara dengan 3.4% kematian pada anak usia di bawah 5 tahun di seluruh dunia.

KLASIFIKASI

Thalasemia merupakan penyakit terbanyak di antara golongan anemia hemolitik dengan penyebab intrakorpuler di Indonesia.

Secara molekuler thalasemia dibedakan atas :

1. Thalasemia- α (gangguan pembentukan rantai α).
2. Thalasemia- β (gangguan pembentukan rantai β).
3. Thalasemia- β - δ (gangguan pembentukan rantai β dan δ yang letak gen-nya diduga berdekatan).
4. Thalasemia - δ (gangguan pembentukan rantai δ).⁴

PATOFISIOLOGI

Mutasi pada β -Thalassemia meliputi delesi gen globin, mutasi daerah promotor, penghentian mutasi dan mutasi lainnya. Terdapat relatif sedikit mutasi pada α -Thalassemia. Penyebab utama adalah terdapatnya ketidakseimbangan rantai globin. Pada sumsum tulang mutasi thalasemia mengganggu pematangan sel darah merah, sehingga tidak efektifnya eritropoiesis akibat hiperaktif sumsum tulang, terdapat

pula sedikit Retikulosit dan anemia berat. Pada β -thalasemia terdapat kelebihan rantai globin α -yang relatif terhadap β - dan γ -globin; tetramers-globin α (α_4) terbentuk, dan ini berinteraksi dengan membran eritrosit sehingga memperpendek hidup eritrosit, yang mengarah ke anemia dan meningkatkan produksi erythroid. Rantai globin γ - diproduksi dalam jumlah yang normal, sehingga menyebabkan peningkatan Hb F ($\gamma_2 \alpha_2$). Rantai δ -globin juga diproduksi dalam jumlah normal, Hb A2 meningkat ($\alpha_2 \delta_2$) di β -Thalassemia. Pada α -thalasemia terdapat lebih sedikit-globin rantai α dan β -berlebihan dan rantai γ -globin. Kelebihan rantai ini membentuk Hb Bart (γ_4) dalam kehidupan janin dan Hb H (β_4) setelah lahir. Tetramers abnormal ini tidak mematikan tetapi mengakibatkan hemolisis ekstrasvaskular.⁶

THALASEMIA $-\alpha$

Seperti telah disebutkan di atas terdapat 2 gen α pada tiap haploid kromosom, sehingga dapat diduga terjadi 4 macam kelainan pada thalasemia- α . Kelainan dapat terjadi pada 1 atau 2 gen pada satu kromosom atau beberapa gen pada seorang individu sehat. Penelitian akhir-akhir ini menunjukkan bahwa pada kelainan α - thalasemia-1 tidak terbentuk rantai- α sama sekali, sedangkan α - thalasemia- 2 masih ada sedikit pembentukan rantai- α tersebut. Atas dasar tersebut, α -thalasemia-1 dan α -thalasemia-2 sekarang disebut α^0 - dan α_+ thalasemia.⁴

Disamping kelainan pada pembentukan rantai α ini terdapat pula kelainan struktural pada rantai α . Yang paling banyak di temukan ialah Hb constant spring. Pada Hb constant spring terdapat rantai α dengan 172 asam amino, berarti 31 asam amino lebih panjang daripada rantai α biasa. Kombinasi heterozigot antara α^0 - thalasemia dengan α_+ thalasemia atau α^0 - thalasemia dengan Hb constant spring akan menimbulkan penyakit HbH. Pada thalasemia α akan terjadi gejala klinis bila terdapat kombinasi gen α^0 - thalasemia dengan gen lainnya.⁴

Homozigot α^{-} - thalasemia hanya menimbulkan anemia yang sangat ringan dengan hipokromia eritrosit.

Bentuk homozigot Hb constant spring juga tidak menimbulkan gejala yang nyata, hanya anemia ringan dengan kadang kadang disertai splenomegali ringan.⁴

Pada fetus kekurangan rantai $-\alpha$ menyebabkan rantai- δ yang berlebihan sehingga akan terbentuk tetramer δ_4 (Hb Bart's) sedangkan pada anak besar atau dewasa, kekurangan rantai- α ini menyebabkan rantai- β yang berlebihan hingga akan terbentuk tetramer β_4 (HbH). Jadi adanya Hb bart's dan HbH pada elektroforesis merupakan petunjuk terhadap adanya thalasemia α . Yang sulit ialah mengenal bentuk heterozigot α - thalasemia. Bentuk heterozigot α^0 - thalasemia memberikan gambaran darah tepi serupa dengan bentuk heterozigot thalasemia seperti mikrositosis dan peninggian resistensi osmotik.⁶

Temuan Klinik α -Thalasemia

Temuan klinis tergantung pada nomor dari delesi gen α - globin. Penderita thalasemia dengan tiga gen α -globin (hanya gen delusi) asimtomatik dan tidak terdapat abnormal pada hematologi. Hb level dan MCV normal. Hb elektroforesis pada neonatal memperlihatkan 0-3% Hb Bart's, Hb varian menyusun empat rantai globin-g. Hb elektropoesis setelah beberapa bulan pertama kehidupan normal.

Penderita thalasemia dengan dua gen α -globin (dua gen delusi) mengarah keasimtomatik. MCV selalu dibawah dari 100 fL saat lahir. Studi hematologi pada beberapa infant dan anak- anak memperlihatkan normal atau sedikit penurunan Hb level dengan rendah MCV dan sedikit hipokromik. Tipikal Hb elektropoesis memperlihatkan 2-10% Hb bart's pada periode neonatal tapi normal pada anak lain dan dewasa. Penderita thalasemia a-globin (tiga gen delusi) cenderung anemia dengan satu gen mikrositik ringan menuju moderate (Hb level 7-10 g/dl). Disertai dengan hepatosleenomegali dan beberapa keadaan abnormal tulang karena perluasan ruang medullari. Jumlah retikulosit meningkat dan sel darah merah memperlihatkan hipokromik dan mikrositik dengan signifikan poikilositosis. Tipikal Hb elektropoesis memperlihatkan 15-30% Hb bart's. pada kehidupan selanjutnya, HbH (empat rantai globin- β muncul).

Delesi pada ke empat gen globin- α karena anemia

intra uteri yang parah dan asfiksia dan tampilan pada hidrops fetalis atau kematian neonatal segera setelah lahir. Kondisi ini sangat ekstrem memperlihatkan pucat dan hepatosplenomegali masif. Hb elektropoeresis menampilkan predomnan Hb bart's dengan komplrit tanpa Hb fetal atau dewasa normal.

Diagnosa Banding α -Thalasemia

Sifat α -Thalasemia (dua gen delesi) harus dibedakan dari anemia ringan tipe mikrositik termasuk defisiensi besi dan β -thalasemia minor. Berbeda pada anak dengan defisiensi besi, juga dengan sifat α - thalasemia yang memiliki Hb elektropoeresis normal setelah usia 4-6 bulan. Akhirnya, perjalanan dari rendahnya MCV (96 fL) saat lahir atau tampilan Hb bart's pada hemoglobinopati neonatal, *screening* tes memperlihatkan α - Thalasemia.⁷

Anak- anak dengan HbH memiliki gejala ikterus dan splenomegali, dan kelainan tersebut harus disingkirkan dari hemolitik anemia lainnya. Kunci diagnosis adalah meningkatnya MCV dan memperlihatkan hipokrom pada apusan darah. Dengan pengecualian pada β -thalasemia, memiliki kelainan hemolitik berupa normal atau peningkatan MCV dan tidak hipokromik.⁷

THALASEMIA- β (THALASEMIA MAJOR, COOLEY ANEMIA)

Bentuk ini lebih heterogen dibandingkan thalasemia α , tetapi untuk kepentingan klinis umumnya dibedakan antara thalasemia β^0 dan thalasemia β^+ . Pada β^0 thalasemia tidak dibentuk rantai globin sama skali, sedangkan β^+ thalasemia terdapat pengurangan (10-50%) daripada produksi rantai globin β tersebut. Pembagian selanjutnya adalah kadar HbA2 yang normal baik pada β^0 maupun β^+ - thalasemia dalam bentuk heterozigotnya. Bentuk homozigot dari β^0 atau campuran antara β^0 dengan β^+ -thalasemia yang berat akan menimbulkan gejala klinis yang berat yang memerlukan tranfusi darah sejak permulaan kehidupannya. Tapi kadang- kadang bentuk campuran ini memberi gejala klinis ringan dan disebut thalasemia intermedia.⁴

Temuan Klinik β -Thalasemia

Penderita β -thalasemia minor biasanya asimtomatis dengan temuan normal pada pemeriksaan fisik. Berbeda dengan β -thalasemia mayor yang normal saat lahir tapi berkembang menjadi anemia signifikan sejak tahun pertama kelahiran. Jika kelainan tersebut tidak teridentifikasi dan diterapi dengan tranfusi darah, pertumbuhan anak sangat buruk dan disertai hepatosplenomegali masif dan perluasan dari jarak medulla dengan penjaralan pada korteks tulang. Perubahan tulang terlihat jelas pada deformitas wajah dan hal ini juga sering menyebabkan penderita thalasemia rentan terhadap fraktur patologis.⁷

Temuan Laboratorium β -Thalasemia

Anak dengan β -thalasemia minor pada *screening* memperlihatkan hasil normal tapi *suspect* pertumbuhan dari penurunan MCV dengan atau tanpa anemia ringan. Apusan darah tepi memperlihatkan hipokromik, target sel dan terkadang basofil stipling. Hb elektroforesis memperlihatkan setelah usia 12-16 bulan selalu terdiagnosis ketika lebel Hb A2, Hb F, atau keduanya meningkat. β -thalasemia mayor saat skrening sering memperlihatkan Hb A negative. Saat lahir bayi tersebut memiliki sistem hematologi yang normal namun berkembang menjadi anemia berat setelah bulan pertama kelahiran. Karakteristik apusan darah tepi memperlihatkan hipokromik, mikrositik anemia dengan anisocytosis dan poikilositosis. Sel target meningkat dan nucleus sel darah merah sering memperlihatkan peningkatan dari pada sel darah putih. Level Hb biasanya berada antara 5-6 g/dl atau lebih rendah. Retikulosit count sangat meningkat. Perhitungan Platelet dan sel darah putih biasanya meningkat, dan serum bilirubin juga meningkat. Sumsung tulang memperlihatkan erythroid hyperplasia tapi sulit untuk didiagnosa. Hb elektropoeresis memperlihatkan hanya Hb F dan Hb A2 pada anak anak dengan β^0 - thalasemia homozigot. Mereka dengan gen β^+ -thalasemia memiliki beberapa Hb A tetapi mengalami peningkatan pada Hb F dan Hb A2. Diagnosis homozigot β -thalasemia sebaiknya juga diperkuat dengan temuan β -thalasemia minor pada kedua orang tua penderita.

Diagnosa Banding β -Thalasemia

β -Thalasemia minor harus dibedakan dari penyebab lain dari mikrositik ringan, α -thalasemia. Berbeda dengan penderita anemia hipokromik anemia, defisiensi besi dan mereka dengan β -thalasemia minor memiliki peningkatan jumlah eritrosit dan dengan index MCV dibagi eritrosit dengan hasil di bawah 13. Secara umum, ditemukannya peningkatan Hb A2 merupakan diagnosis. Namun rendahnya HbA2 juga dapat disebabkan oleh defisiensi besi yang terjadi secara bersamaan. Sehingga dapat mengaburkan diagnosis dan sering salah diagnosis dengan anemia defisiensi besi.

β -Thalassemia major sering sangat beda dari kelainan lain. Hb elektroporesis dan study keluarga membuktikan mudah membedakan dengan Hb β E- β -Thalassemia, yang paling penting adalah transfusi rutin merupakan poin penting diagnosa β -Thalassemia.

PENATALAKSANAAN^{8,9}

Medikamentosa

- Pemberian iron chelating agent (desferoxamine): diberikan setelah kadar feritin serum sudah mencapai 1000 mg/l atau saturasi transferin lebih 50%, atau sekitar 10-20 kali transfusi darah. Desferoxamine, dosis 25-50 mg/kg berat badan/hari subkutan melalui pompa infus dalam waktu 8-12 jam dengan minimal selama 5 hari berturut setiap selesai transfusi darah.
- Vitamin C 100-250 mg/hari selama pemberian kelasi besi, untuk meningkatkan efek kelasi besi.
- Asam folat 2-5 mg/hari untuk memenuhi kebutuhan yang meningkat.
- Vitamin E 200-400 IU setiap hari sebagai antioksidan dapat memperpanjang umur sel darah merah

Bedah

Dilakukan splenektomi dengan indikasi sebagai berikut:

- Limpa yang terlalu besar, sehingga membatasi gerak penderita, menimbulkan peningkatan tekanan intraabdominal dan bahaya terjadinya rupture.
- Hipersplenisme ditandai dengan peningkatan

kebutuhan transfusi darah melebihi 250 ml/kg berat badan dalam satu tahun.

Transplantasi sumsum tulang telah memberi harapan baru bagi penderita thalasemia dengan lebih dari seribu penderita thalasemia mayor berhasil disembuhkan dengan tanpa ditemukannya akumulasi besi dan hepatosplenomegali. Keberhasilannya lebih berarti pada anak usia dibawah 15 tahun. Seluruh anak anak yang memiliki HLA-spesifik dan cocok dengan saudara kandungnya di anjurkan untuk melakukan transplantasi ini.

Suportif

- Tranfusi Darah: Hb penderita dipertahankan antara 8 g/dl sampai 9,5 g/dl. Dengan keadaan ini akan memberikan supresi sumsum tulang yang adekuat, menurunkan tingkat akumulasi besi, dan dapat mempertahankan pertumbuhan dan perkembangan penderita. Pemberian darah dalam bentuk PRC (packed red cell), 3 ml/kg BB untuk setiap kenaikan Hb 1 g/dl.

PEMANTAUAN

1. Terapi

- Pemeriksaan kadar feritin setiap 1-3 bulan, karena kecenderungan kelebihan besi sebagai akibat absorpsi besi meningkat dan transfusi darah berulang.
- Efek samping kelasi besi yang dipantau: demam, sakit perut, sakit kepala, gatal, sukar bernapas. Bila hal ini terjadi kelasi besi dihentikan.

2. Tumbuh Kembang

- Anemia kronis memberikan dampak pada proses tumbuh kembang, karenanya diperlukan perhatian dan pemantauan tumbuh kembang penderita.
- Anemia kronis dan kelebihan zat besi dapat menimbulkan gangguan fungsi jantung (gagal jantung), hepar (gagal hepar), gangguan endokrin (diabetes melitus, hipoparatiroid) dan fraktur patologis.

KOMPLIKASI

Akibat anemia yang berat dan lama, sering terjadi gagal jantung. Tranfusi darah yang berulang ulang dan proses hemolisis menyebabkan kadar besi dalam darah sangat tinggi, sehingga di timbun dalam berbagai jaringan tubuh seperti hepar, limpa, kulit, jantung dan lain lain. Hal ini menyebabkan gangguan fungsi alat tersebut (hemokromatosis). Limpa yang besar mudah ruptur akibat trauma ringan. Kadang kadang thalasemia disertai tanda hipersplenisme seperti leukopenia dan trompositopenia. Kematian terutama disebabkan oleh infeksi dan gagal jantung.⁴

Hepatitis pasca transfusi biasa dijumpai, apalagi bila darah transfusi telah diperiksa terlebih dahulu terhadap HBsAg. Hemosiderosis mengakibatkan sirosis hepatis, diabetes melitus dan jantung. Pigmentasi kulit meningkat apabila ada hemosiderosis, karena peningkatan deposisi melanin.⁸

KESIMPULAN

1. Thalassemia merupakan suatu kelompok kelainan sintesis hemoglobin yang heterogen. Thalassemia memberikan gambaran klinis anemia yang bervariasi dari ringan sampai berat.
2. Transfusi darah masih merupakan tata laksana suportif utama pada thalassemia agar anak dapat tumbuh dan berkembang secara normal.
3. Transfusi dapat menyebabkan terjadinya reaksi transfusi tipe cepat maupun tipe lambat.
4. Transfusi berulang pada thalassemia akan menyebabkan berbagai dampak, antara lain hemosiderosis, infeksi virus dan bakteri, serta hipersplenisme.
5. Terapi hemosiderosis pada thalassemia adalah terapi kombinasi dari obat pengkelasi besi (iron chelating drugs), terapi infeksi bakteri adalah pemberian antibiotik, dan terapi hipersplenisme yaitu dengan splenektomi.

SARAN

1. Sebaiknya dilakukan pemantauan fungsi organ secara berkala agar berbagai dampak transfusi dapat dideteksi secara dini.
2. Perlu adanya kerjasama dan komunikasi yang baik

dari dokter dan pasien agar tujuan terapi dapat tercapai dengan maksimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anemia Institute for Research & Education. 2009. Guidelines for the Clinical Care of Patients with Thalassemia in Canada. Thalassemia Foundation of Canada, Canada. p.25-26 ;35-43
2. Indra Kusuma Jaya , Dian Puspita Sari , dan Nyayu Fauziah Zen. 2015. Gambaran Usia Tulang pada Pasien Thalassemia dengan Perawakan Pendek di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Moh Hoesin Palembang. Jurnal Kedokteran dan Kesehatan, vol. 2 (2): 217-222
3. Rudolph, A. M., Hoffmand, J. I. E., & Rudolph, C. D. 2007. Buku ajar pediatri. (Samik, W. & Sugiarto, Penerjemah). Jakarta: EGC
4. Hassan R dan Alatas H. 2007. Buku Kuliah : Ilmu Kesehatan Anak I. Jakarta : Penerbit Bagian Ilmu Kesehatan Anak. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
5. McPhee, S. J., & Ganong, W. F. 2010. Patofisiologi penyakit, Edisi 5. Jakarta: EGC
6. Behrman R.E, Kliegman R.M and jenson H.B. 2004. Nelson textbook of pediatrics'. Part 20 disease of the blood chapter 454 hemoglobin disorder 454.9 thallasemia syndrome. 17th edition.USA.
7. Hay W.W, Hayward A.R, Levin M..] and Sandheimer J.M. 2003. Current pediatric diagnosis and treatment. Part 27 hematologic disorder, congenital hemolytic anemias hemoglobinopathies. 16th edition. Lange medical books/ McGrawhill. North America.
8. Herdata, Heru Noviat. 2008. Thalassemia, <http://ebookfkunyah.wordpress.com/category/hematoonkologi/thalassemia/>
9. Rachmilewitz E and Rund D. 2005. Thalassemia. The new England journal medicine-b : Jerusalem. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/353/11/1135.pdf>

Penggunaan Kortikosteroid dalam Praktek Klinis

T. Mamfaluthi

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

Alamat Korespondensi:

Jl. Teuku Tanoh Abee,
Kopelma Darussalam,
Syiah Kuala, Kota Banda
Aceh, Aceh 24415

ABSTRAK.

Kortikosteroid merupakan antiinflamasi yang sering dipakai sebagai terapi. Penggunaan dosis tinggi dan jangka waktu lama berefek pada perubahan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak, perubahan keseimbangan cairan dan elektrolit, fungsi sistem kardiovaskular, ketahanan tubuh, ginjal, otot rangka, sistem endokrin serta sistem saraf. Penggunaan kortikosteroid harus mempertimbangkan tingkat keamanan dan indikasi maupun kontraindikasi serta efek samping yang terjadi.

Corresponding Author:

Jl. Teuku Tanoh Abee,
Kopelma Darussalam,
Syiah Kuala, Kota Banda
Aceh, Aceh 24415

ABSTRACT.

Corticosteroids are anti-inflammatory which is often used as therapy. The use of high doses and long-term will result in metabolism of carbohydrates, proteins and fats, changes in fluid and electrolyte balance, cardiovascular sistem, body resistance, kidney, skeletal muscle, endocrine sistem and nervous sistem. The use of corticosteroids should consider the level of safety and indications as well as contraindications and side effects that might occur.

Kata kunci: kortikosteroid, antiinflamasi, efek samping

PENDAHULUAN

Kortikosteroid dikenalkan sekitar tahun 1950-an, aktivitas antiinflamasi yang dimiliki kortikosteroid segera diketahui dan dipakai sebagai terapi. Tetapi setelah diketahui secara jelas efek samping kortikosteroid pada penggunaan dosis tinggi dan jangka waktu lama, maka dewasa ini pemakaian kortikosteroid perlu dipertimbangkan secara rasional antara manfaat dengan kerugiannya, agar tujuan terapi tercapai dengan efek samping yang minimal.¹ Efek kerja kortikosteroid luas dan beragam antara lain terjadi perubahan metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak; perubahan keseimbangan cairan dan elektrolit; perubahan fungsi kardiovaskular, ketahanan tubuh, ginjal, otot rangka, sistem endokrin dan sistem saraf, serta mekanisme yang masih belum sepenuhnya dimengerti yaitu kemampuannya untuk mempertahankan diri dari perubahan lingkungan yang mengancam kehidupan.²

FISIOLOGI KORTIKOSTEROID

Hormon adrenokortikal steroid disekresi dan diproduksi oleh korteks adrenal. Produksi hormon ini dikontrol oleh *Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH)* yang disekresi oleh lobus anterior kelenjar pituitari. Sekresi *ACTH* dipengaruhi oleh *Corticotrophin Releasing Hormone (CRH)* yang disekresi oleh hipotalamus, pituitari dan adrenal yang dikenal sebagai poros hipotalamus-pituitari-adrenal atau *HPA axis*.^{2,3}

Kortikosteroid secara garis besar dibedakan menurut sifat dan kegunaan terapinya menjadi 2 kelompok, yaitu glukokortikoid yang memiliki peranan penting pada proses metabolisme intermediate, katabolisme, respon imun tubuh dan reaksi inflamasi serta mineralokortikoid yang berfungsi untuk mengatur reabsorpsi natrium dan kalium pada tubulus kontortus ginjal. Dalam keadaan normal terdapat mekanisme umpan balik, artinya bila suatu saat jumlah kadar hormon glukokortikoid (misalnya kortisol) tinggi akan terjadi hambatan umpan balik yang menurunkan kadar CRH dan ACTH sehingga kadar kortisol dalam darah akan kembali normal.³

STRUKTUR DAN JENIS KORTIKOSTEROID

Hormon kortikosteroid yang dihasilkan oleh korteks adrenal paling utama adalah kortisol (hidrokortison), derivat dari hidroksilasi kortison. Molekul hidroksi pada 11α dan 17α penting untuk aktivitas kortikosteroid dan prednison yang merupakan sintesis analog dari kortison yang akan terhidroksilasi dulu sebelum menjalankan aktifitas biologisnya. Tambahan ikatan ganda pada cincin A akan menghasilkan prednisolon, suatu kortikosteroid yang aktifitas mineralokortikoidnya rendah. Penambahan metilasi 6α akan menghasilkan methylprednisolon, sedangkan penambahan pada 9α akan menghasilkan triamceton atau jika keduanya ada menghasilkan dexametason.²

Tabel 1 Perbandingan Kortikosteroid berdasarkan Potensi kerja & dosis kesetaraan²

Jenis	Anti-inflamasi	Re-tensi Na	Lama kerja	Dosis kesetaraan
Kortisol	1	1	Short	20mg
Kortison	0,8	0,8	Short	25mg
Fludrokortison	10	125	Intermediate	-
Prednison	4	0,8	Intermediate	5mg
Prednisolon	4	0,8	Intermediate	5mg
6 α Methylprednisolon	5	0,5	Intermediate	4mg
Triamceton	5	0	Intermediate	4mg
Betametason	25	0	Long	0,75mg
Dexametason	25	0	Long	0,75mg

KADAR DALAM PLASMA

Kadar kortisol dalam plasma saat normal dipertahankan dalam tingkat 5-25 $\mu\text{g/ml}$ oleh mekanisme *HPA-axis*.

Sebagian besar (80%) kortikosteroid diikat oleh α globulin transcortin, 10% oleh albumin, 10% berfungsi sebagai aktivitas biologis. Jenis kortikosteroid analog (sintesis) tidak dapat berkompetisi dengan ikatan transcortin, dan ikatan pada albumin plasma lebih sedikit, tetapi kemampuannya berdifusi ke dalam jaringan tubuh lebih bagus. Lama kerja kortisol maupun analognya yang diberikan peroral sebagai antiinflamasi sama dengan lama kerja proses supresi poros HPA aksis.⁴

RESEPTOR KORTIKOSTEROID

Free-kortisol akan berdifusi masuk ke dalam sel pada sitoplasma melalui reseptor glukokortikoid. Reseptor kortikosteroid merupakan suatu protein terfosforilasi yang terdiri dari 777 asam amino, dengan berat 95 kDa. Reseptor ini memiliki fungsi utama transaktivasi, mengikat DNA dan mengikat ligand. Reseptor kortikosteroid dibedakan menjadi 2 macam : *zinc finger* yang akan berikatan dengan DNA dan *carboxy* yang akan berikatan dengan ligand.^{2,5}

MEKANISME KERJA TINGKAT SEL

Baik steroid alami maupun sintetis keduanya bersifat sangat lipofilik dan sebagian besar berikatan dengan salah satu dari dua protein plasma yaitu transcortin (globulin spesifik yg berikatan dengan kortikosteroid dengan afinitas tinggi) dan albumin yang berikatan dengan semua steroid dengan afinitas rendah. Kortikosteroid yang berada dalam aliran darah akan berikatan dengan protein yang disebut *Corticosteroid Binding Globulin (CBG)*. Molekul steroid bebas berdifusi melewati membran sel kemudian berikatan dengan glukokortikoid reseptor (GR) yang berada dalam sitoplasma. Pada keadaan tanpa adanya glukokortikoid reseptor berada dalam keadaan inaktif (terikat dengan Heat-shock protein (HSP) dengan berat molekul 90 kDa. Interaksi dengan molekul glukokortikoid menyebabkan HSP berada dalam keadaan aktif. Hal ini menyebabkan GR aktif dan berdifusi ke dalam nukleus, selanjutnya berinteraksi dengan glukokortikoid respon element

(GRE) khusus pada kromatin DNA yang menyebabkan transkripsi dan sintesis protein peka steroid. Dua protein disintesis yaitu Up-regulated (lipomodulin) mempunyai aktifitas antiinflamasi dengan menghambat aktifitas phospholipase A2 dan menghambat faktor κ B (IkB). Hambatan faktor nuklear (NF- κ B) yang merupakan faktor transkripsi untuk sintesis beberapa sitokin proinflamasi dan protein adhesi. Glukokortikoid juga mempunyai efek penekanan regulasi transkripsi contohnya, hambatan transkripsi aktivasi protein 1 (AP-1), faktor yang berperan pada sintesis beberapa sitokin proinflamasi dan faktor pertumbuhan. Di samping itu, kortikosteroid mengurangi stabilitas messenger RNA untuk sitokin seperti IL-4. Kompleksitas proses ini memakan waktu lebih kurang 16 jam meskipun diberikan secara intravena sebelum efek yang bermanfaat dapat diamati.^{2,5,6}

Pada tingkat seluler, kortikosteroid menekan inflamasi kronis dan akut apapun penyebabnya dengan cara menghambat beberapa langkah dari proses inflamasi. Kortikosteroid menurunkan produksi sitokin proinflamasi yang dihasilkan dari beberapa sel termasuk limfosit TH2, mast cell dan eosinofil. Pengurangan eosinofil dan influk mast cell dan pematangannya dan meningkatkan apoptosis sel-sel inflamasi seperti pada mekanisme kortikosteroid terhadap efek antiinflamasi pada alergi kronis. Efek terapeutik muncul 6-12 jam setelah injeksi intravena pada asma akut. Proses kejadian intraseluler yang berperan pada efek antiinflamasi tidak dapat dipisahkan dari efek metabolisme glukosa, protein dan lipid dan efek penekanan pada hipotalamus-pituitary-adrenal. Besarnya efek samping penggunaan steroid tergantung pada dosis obat yang diabsorpsi secara sistemik, adanya metabolik aktif, potensi dan lamanya efek sistemik serta lamanya pengobatan.^{2,5,6}

Pada pengobatan sistemik kortikosteroid perlu dipertimbangkan efek yang membahayakan dan pemahaman tentang aksis HPA seperti timbulnya atrofi adreno kortikal pada penggunaan jangka panjang pengobatan parenteral. Meskipun atrofi adreno kortikal bersifat reversible namun berlangsung lambat sehingga menyebabkan potensi bahaya pada penghentian kortikosteroid tiba-tiba pada pasien yang diobati secara kronis.⁶

EFEK GLUKOKORTIKOID

Metabolisme Karbohidrat, Protein dan Lemak

Glukokortikoid meningkatkan konsentrasi glukosa darah melalui efeknya pada metabolisme glikogen, protein dan lemak. Pada hati, kortisol merangsang deposisi glikogen dengan meningkatkan aktifitas enzim glycogen synthase dan menghambat glycogen-mobilizing enzyme, glycogen phosphorylase. Produksi glukosa hati meningkat melalui aktivasi enzim glukoneogenesis. Di jaringan otot perifer, kortisol menghambat ambilan dan pemanfaatan glukosa. Di jaringan lemak, lipolisis diaktifkan menyebabkan asam lemak bebas meningkat dalam sirkulasi perifer, meningkatkan kadar kolesterol dan triglisride dan kadar HDL menurun.²

Anti inflamasi dan sistem imun

Glukokortikoid menekan respon imun dan banyak dikembangkan oleh farmasi untuk mendapatkan glukokortikoid poten untuk terapi berbagai penyakit autoimun dan inflamasi. Efek glukokortikoid menghambat respon imun dan inflamasi di mediasi di berbagai tingkat. Di darah perifer menurunkan jumlah limfosit secara cepat (limfosit T > limfosit B) dan mendistribusi limfosit dari sirkulasi ke limfa, limphonode dan sumsum tulang.²

Metabolisme Tulang dan Kalsium

Glukokortikoid menyebabkan osteoporosis karena menghambat fungsi osteoblast. Sekitar 1% populasi di negara negara barat menggunakan terapi glukokortikoid jangka panjang dan 50 % menggunakan lebih dari 12 tahun. Osteoporosis yang diinduksi glukokortikoid menimbulkan masalah kesehatan yang memprihatinkan. Osteonekrosis (avascular osteonecrosis) menyebabkan gangguan yang berlangsung cepat dan terbatas terutama pada caput femoris. Kelainan itu menyebabkan nyeri dan tulang kolaps dan akhirnya memerlukan hip replacement. Kelainan itu dapat dideteksi dengan pemeriksaan MRI. Glukokortikoid juga dapat menyebabkan apoptosis osteosit dan terganggunya suplai darah diduga hal ini sebagai penyebab timbulnya

avascular necrosis. Glukokortikoid juga menyebabkan keseimbangan kalsium negatif karena menghambat absorpsi kalsium dan meningkatkan ekskresi kalsium. Akibatnya sekresi hormon paratiroid meningkat. Pada anak glukokortikoid menghambat pertumbuhan. Peningkatan indeks masa tubuh mengganggu densitas mineral tulang.⁷

PETUNJUK PRAKTIS PEMAKAIAN KORTIKOSTEROID

Pemberian kortikosteroid dibedakan menjadi 4 spektrum dosis yaitu dosis rendah (kurang dari 10mg/hari), intermediate (10-20mg/hari), tinggi (20-60mg/hari) dan sangat tinggi (100mg-1000mg/hari). Pembagian dosis ini berguna sebagai terapi serta untuk memperkirakan efek samping yang terjadi. Pada pemakaian dosis rendah, walaupun kadar ini sama dengan kadar normal tubuh, akan didapatkan efek samping obat (ESO) jika digunakan jangka lama. Didapatkan risiko yang tinggi untuk terjadi ESO pada pemakaian kortikosteroid dosis tinggi dan pemakaian yang lama.⁴

Saat memutuskan penggunaan kortikosteroid, adalah penting untuk memahami tingkat keamanan dan indikasi maupun kontraindikasi penggunaannya. Sebagian besar ESO kortikosteroid adalah *predictable* sehingga dapat diprediksi, tetapi sebagian ESO yang lain adalah *unpredictable*. Efek samping penggunaan kortikosteroid dapat dibedakan menjadi ESO yang sangat sering terjadi, ESO yang sering terjadi, ESO yang kadang terjadi dan ESO yang jarang terjadi.⁸

Hal-hal yang harus diperhatikan pada pemberian kortikosteroid yaitu apakah kortikosteroid betul-betul diperlukan. Adakah kontraindikasi relatif pemberian kortikosteroid seperti diabetes mellitus, hipertensi, osteoporosis. Tentukan lama dan waktu pemberian. Usahakan sebisa mungkin pagi hari dan dosis tunggal. Gunakan kortikosteroid dengan dosis serendah mungkin dan waktu sesingkat mungkin. Pikirkan pemberian kortikosteroid rute lain yang lebih aman seperti injeksi intraartikular. Pemakai kortikosteroid harus diingatkan pentingnya mematuhi dosis pemakaian, jangan menambah atau mengurangi sendiri. Diberikan informasi tentang ESO penghentian mendadak, perlunya catatan medis penguat, kontrol rutin. Anjurkan diet yang sehat

pada pemakai kortikosteroid yaitu rendah garam, kurangi lemak dan pastikan kecukupan asupan Kalsium dan vitamin D. Perlunya olahraga ringan dan teratur bagi pemakai kortikosteroid. Pada penderita yang diberikan preparat kortikosteroid, sebelumnya harus diperiksa rutin tekanan darah, kimia klinik, *bone densitometry*, kadar gula darah, elektrolit, profil lipid.^{8,9}

KESIMPULAN

Kortikosteroid merupakan antiinflamasi yang sering dipakai sebagai terapi. Penggunaan dosis tinggi dan jangka waktu lama berefek pada perubahan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak, perubahan keseimbangan cairan dan elektrolit, memelihara fungsi normal sistem kardiovaskular, ketahanan tubuh, ginjal, otot rangka, sistem endokrin serta sistem saraf. Pemberian kortikosteroid dibedakan menjadi 4 spektrum dosis yaitu dosis rendah (kurang dari 10mg/hari), intermediate (10-20mg/hari), tinggi (20-60mg/hari) dan sangat tinggi (100mg-1000mg/hari). Pembagian dosis ini berguna sebagai terapi serta untuk memperkirakan efek samping yang terjadi. Saat memutuskan penggunaan kortikosteroid, adalah penting untuk memahami tingkat keamanan dan indikasi maupun kontraindikasi penggunaannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Karema A, Wibowo C. Peran kortikosteroid di bidang reumatologi. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Sudoyo A, Setiyohadi B, Alwi I Editor. Jilid II. Edisi IV. Jakarta. 2006;1333.
2. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; Adrenocortical Steroids and Their Synthetic Analogs; inhibitors of The synthesis and Actions of Adrenocortical Hormones. Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutics edition 10th. Editors : Gilman AG, Limbird LE, Molinoff PB, Rudden RW. Eds. Mc Graw-Hill. New York. 2001; 1649-78.
3. Suherman SK, Ascobat P. Adrenokortikotropin, Adrenokortikosteroid, Analog-Sintetik Dan Antagonisnya. Farmakologi dan Terapi. Edisi 5. Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Balai Penerbit FKUI. Jakarta. 2011;496-97.
4. Kirwan JR. Systemic Corticosteroid in Rheumatology. Rheumatology. Editors: Klippel JH, Dieppe PA, Keat ACS, Wolheim FA. Lynton House. London. 1994;11.
5. Newton R. Molecular mechanism of glucocorticoid action : What is important?. Thorax. 2000;55:603-12.
6. Church MK, Casale TB. Principles of Pharmacotherapy in Allergy. 4th edition. Elsevier Saunders. 2012;154-55.
7. Soeatmadji DW. The health Consequences of steroid abuse and how to manage. The 9th Endocrinology & Diabetes Forum of Sumatera Region in Conjunction with The 2nd Aceh Endocrinology & Diabetes Update. Sucipto KW, Zufry H. Editor. Banda Aceh. 2017;52-9.
8. Handa R. Corticosteroid in Rheumatoid Arthritis: Resurrection, Revival or Rethinking. Med Update. 2011;1:270-4.
9. Dorai-Raj A. The Role of Corticosteroid in Rheumatology. Aust Prescr 1998;21:11-4.

Tinjauan Aspek Medis, Etik, Religi, Budaya dan Hukum pada Euthanasia

Zulfa Zahra*, Margarita Maria Maramis**

** Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa/Psikiater, Staf pengajar pada Departemen/SMF Ilmu Penyakit Jiwa FK Universitas Syiah Kuala/RSJ Banda Aceh.*

***Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa/Psikiater (Konsultan Biologi), Staf pengajar pada Departemen/SMF Ilmu Penyakit Jiwa FK Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.*

Alamat Korespondensi:

Jl. Teuku Tanoh Abee,
Kopelma Darussalam,
Syiah Kuala, Kota Banda
Aceh, Aceh 24415

ABSTRAK.

Euthanasia termasuk tindakan yang masih sangat kontroversial, hanya beberapa negara yang sudah melegalkan tindakan ini, termasuk Belanda dan Belgia. Definisi euthanasia itu sendiri sangat bervariasi, mulai dari tindakan mengakhiri hidup secara sederhana sampai tindakan mengakhiri hidup yang dibantu oleh dokter bahkan ada yang mendefinisikan sebagai pembunuhan tanpa rasa sakit pada pasien yang tidak dapat disembuhkan atau penyakit dengan rasa sakit yang hebat dan kondisi koma. Pada prakteknya, tindakan euthanasia tidak hanya dilakukan pada kondisi-kondisi terminal dari suatu penyakit, namun pada beberapa kasus seperti pada bayi yang lahir dengan cacat fisik dan mental yang sangat berat keluarga juga seringkali mengajukan permintaan tindakan ini. Keputusan keluarga untuk tidak menggunakan alat bantu medis pada saat kondisi pasien terminal juga tidak luput dari aspek euthanasia. Kontroversial euthanasia tidak saja dari segi hukum, tapi juga etik, medis dan budaya. Dari segi medis, euthanasia dianggap dapat meringankan penderitaan pasien namun disisi lainnya euthanasia dianggap bertentangan dengan profesi medis yang seharusnya membantu pasien bukan melakukan tindakan yang mengakhiri nyawa pasien. Begitu juga terkait dengan etik, disatu sisi euthanasia dianggap legal karena menghormati hak otonomi seseorang atas hidupnya sendiri, namun terkadang ada kepentingan lain yang menyertainya yang bisa disebabkan oleh paksaan dari keluarga atau bahkan terkait masalah ekonomi sehingga euthanasia tetap menjadi pertentangan.

Corresponding Author:

Jl. Teuku Tanoh Abee,
Kopelma Darussalam,
Syiah Kuala, Kota Banda
Aceh, Aceh 24415

ABSTRACT.

Euthanasia is one of the most controversial action which only several countries legalize, including Netherland and Belgium. The definition of euthanasia is vary, an act to end life in simple way or act to end someone life with doctors help or even a painless method to kill patient who can not be cured or with disease that giving extreme pain and coma. In the practice, euthanasia not only conducted in the end stage of disease, some cases such as baby that born with severe physical or mental deformities also made the family to propose euthanasia. The decision from the family to not use medical supporting devices in end stage patients also include in euthanasia aspect. Euthanasia controversial is not only in law aspect, but also ethical, medical and culture. From medical aspect, euthanasia considered relieve the patient's suffer but in the other hand it considered to contradictive with medical profession where it should help the patients instead of end their life. It also related with ethical, where in one side euthanasia considered as legal because it respect autonomy right, but sometimes there are also other interests accompanying it such as family compulsion or even related with economy aspect which made euthanasia still become a conflict.

PENDAHULUAN

Kemajuan teknologi terutama dalam bidang genetika dan medis ikut mempengaruhi antusias masyarakat umum dalam meningkatkan kesehatan dan kualitas hidup. Namun juga banyak terkait dengan etik maupun norma agama, salah satunya keputusan untuk mengakhiri hidup yang dikenal dengan istilah eutanasia. Penggunaan anastesi pertama sekali untuk tindakan mengakhiri hidup seseorang pada kasus penyakit terminal dan menyakitkan dilakukan pada tahun 1870, hal ini yang memulai pertentangan tentang eutanasia (Televantos *et al.* 2013).

Definisi eutanasia sangat bervariasi, mulai dari tindakan mengakhiri hidup secara sederhana sampai tindakan mengakhiri hidup yang dibantu oleh dokter bahkan ada yang mendefinisikan sebagai suatu tindakan pembunuhan tanpa rasa sakit pada pasien yang tidak dapat disembuhkan atau penyakit dengan rasa sakit yang hebat serta dalam kondisi koma (Televantos *et al.* 2013).

Eutanasia sampai saat ini masih kontroversial tidak hanya terkait definisi yang menjelaskan eutanasia tersebut tetapi juga dari segi hukum dan etika. Disatu sisi eutanasia dianggap sebagai suatu tindakan yang dilakukan oleh dokter atau tenaga medis untuk membantu pasien yang sedang dalam kondisi terminal

yang bertujuan untuk meringankan penderitaan, namun disisi lain eutanasia dianggap sebagai suatu bentuk tindakan pembunuhan (Murkey& Singh 2008).

Belanda termasuk salah satu negara yang melegalkan eutanasia atas permintaan eksplisit dari pasien. Sebelumnya terdapat sejarah panjang terkait hal ini sampai akhirnya disahkan pada tahun 2002. Hal yang sama juga telah berlaku di Belgia. Namun tetap ada syarat-syarat tertentu yang harus terpenuhi sebelum tindakan tersebut dilakukan, seperti dilakukan oleh dokter, telah memenuhi semua prosedur pengobatan, dan atas permintaan pasien secara eksplisit atas dasar penderitaan yang tidak tertahankan (Rurup *et al.* 2011).

Definisi

Eutanasia berasal dari bahasa Yunani, yaitu "*eu*" dan "*thanatos*". *Eu* berarti baik, tanpa penderitaan dan *thanatos* berarti kematian. Menurut istilah kedokteran, eutanasia berarti tindakan untuk meringankan kesakitan atau penderitaan yang dialami oleh seseorang yang akan meninggal, juga berarti mempercepat kematian seseorang yang berada dalam kesakitan dan penderitaan yang hebat menjelang kematiannya (Hasan 1995).

Tujuan Eutanasia

Salah satu tujuan dalam kehidupan adalah untuk dapat hidup secara bahagia dan sedapat mungkin bisa membahagiakan orang lain. Atas dasar inilah tindakan eutanasia dibagi menjadi 3, yaitu:

1. Pada awal kehidupan
 - Bayi lahir dengan cacat fisik dan mental yang berat
 - Keputusan dibuat oleh orang tua atau dibawah petunjuk dokter dan sesuai dengan hukum yang berlaku di negara tersebut.
 - Keputusan juga didasarkan pada kualitas hidup anak dengan mempertimbangkan pengaruhnya pada keluarga atau masyarakat setempat dan perawatan selanjutnya jika kedua orangtua meninggal.
2. Pada akhirkehidupan (stadium terminal)
 - Pasien kondisi terminal yang masih sadar dapat memberikan persetujuan atau keputusan untuk terus melanjutkan atau menghentikan pengobatan atas keinginannya sendiri.
3. Ketika seseorang dalam kondisi penyakit yang berat yang menyebabkan kerusakan otak
 - Ketika seseorang dalam kondisi penyakit berat akibat kerusakan otak baik karena tindak kekerasan, keracunan atau akibat sebab-sebab alami sehingga otak mengalami kerusakan *irreversibel*, dengan bantuan alat medis pasien dapat bertahan namun tidak didapatkan adanya interaksi dalam hal apapun.
 - Dalam hal ini eutanasia diperbolehkan agar seseorang mengakhiri hidupnya dalam keadaan nyaman (Murkey & Singh 2008)

Prevalensi

Studi prevalensi yang dilakukan pada tahun 2001 -2002 mengungkapkan bahwa eutanasi mewakili 0,3% dari seluruh kematian di Belgia. Di Belanda, eutanasia lebih sering diterapkan yaitu sebesar 2,6% setiap tahunnya, atau 0,2% dari seluruh kematian yang ada. Sedangkan penelitian di Inggris menunjukkan bahwa 3,6% dari 2192 pasien yang telah meninggal sebelumnya telah menyatakan keinginan untuk tindakan eutanasia. Tindak lanjut dalam studi ini diperlukan

untuk menentukan perubahan data prevalensi karena penerimaan eutanasia ini masih kontroversial (Sanson *et al.* 1996; Naudts *et al.* 2006; Norwood, Kimsma & Battin 2009).

BERBAGAI ASPEK EUTANASIA

Tindakan eutanasia sampai saat ini masih terus diperdebatkan dasar legitimasinya baik dari segi medis, etik, budaya, spiritual, maupun hukum.

Aspek Medis

Dalam kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang medik, kehidupan seorang pasien bisa diperpanjang dan hal ini seringkali membuat para dokter dihadapkan pada sebuah dilema untuk memberikan bantuan tersebut apa tidak dan jika sudah terlanjur diberikan bolehkah untuk dihentikan. Tugas seorang dokter adalah untuk menolong jiwa seorang pasien, padahal jika dilihat lagi hal itu sudah tidak bisa dilanjutkan lagi dan jika hal itu diteruskan maka terkadang akan menambah penderitaan seorang pasien. Penghentian pertolongan tersebut merupakan salah satu bentuk eutanasia. Berdasarkan pada cara terjadinya, ilmu pengetahuan membedakan kematian kedalam tiga jenis:

1. *Orthothanasia*, merupakan kematian yang terjadi karena proses alamiah,
2. *Dysthanasia*, adalah kematian yang terjadi secara tidak wajar,
3. *Eutanasia*, adalah kematian yang terjadi dengan pertolongan atau tidak dengan pertolongan dokter.

Aspek Etik

Beberapa permasalahan terkait etika yang mendukung tindakan eutanasia, antara lain :

- a. Untuk menghormati otonomi penderita. Argumen ini didasarkan pada "*Rights of the Elderly*" dari *Australian Council of the Ageing's* yang menyatakan bahwa "*The right of individuals to consultation and participation in decisions affecting all aspects of their lives*".
- b. Memungkinkan individu menghargai kualitas hidup

Ketika seseorang berada dalam kondisi menderita suatu penyakit yang berat sehingga dirinya harus merasakan rasa nyeri yang berat, aktivitas fisik yang terbatas dan hidup yang bergantung sepenuhnya pada obat, mereka akan lebih menghargai kualitas hidup sehingga memilih untuk mengakhiri kehidupannya.

- c. Untuk mengakhiri penderitaan
Salah satu pendapat yang mendukung bahwa tindakan eutanasia diperbolehkan bagi seseorang yang menderita penyakit berat atau kondisi fisik lumpuh yang sulit untuk disembuhkan dan telah menyatakan keinginannya untuk mengakhiri hidup yaitu penderitaan itu harus segera berakhir. Penderitaan ini dianggap telah membuat seseorang jauh dari kedamaian dan ketenangan hidup.
- d. Untuk mengurangi ketergantungan pada alat-alat medis
Biaya perawatan kesehatan yang terus meningkat juga mempengaruhi alasan seseorang untuk mengakhiri hidup.
- e. Menghindari risiko tindakan bunuh diri “dini”.
Beberapa pasien yang berada dalam suatu kondisi penyakit terminal seringkali memilih tindakan bunuh diri sebelum terlalu membebani keluarga yang ada.

Beberapa permasalahan etik yang menentang eutanasia

- a. Penghormatan terhadap hak hidup
Orang-orang yang menghargai pendapat ini akan sangat menghargai hak hidup atas seorang manusia, mereka menyakini bahwa kematian hanya boleh diambil secara “paksa” melalui perang atau hukuman mati. Hak hidup seseorang harus benar-benar dilindungi.
- b. Hilangnya otonomi secara paksa
Penerimaan masyarakat terhadap eutanasia dianggap dapat mengganggu hak otonomi seseorang. Seseorang dianggap berada dibawah tekanan ketika meminta kematiannya dipercepat, ini lebih didasari karena rasa bersalah dan beban terhadap keluarga yang merawat selama ini.

- c. Pengambilan keputusan disaat yang kurang tepat
Keinginan seseorang untuk mengakhiri hidup seringkali didasari oleh kondisi depresi, rasa nyeri yang tidak tertahankan atau *dysphoria* yang masih dapat ditangani dengan pengobatan yang tepat.
- d. Konflik kepentingan
Hal ini terjadi hanya jika seseorang membuat keputusan atas nama orang lain. Ketika keluarga atau *caregiver* yang memiliki tanggung jawab yang sangat besar terhadap seseorang yang sedang dalam kondisi penyakit terminal atau kelumpuhan maka sangat memungkinkan juga keluarga atau *caregiver* tersebut membuat keputusan terkait kehidupannya.

Aspek Religi

Dari segi agama dan spiritual, eutanasia lebih banyak mendapat pertentangan, hal ini didasari oleh :

- a. Keyakinan akan kesucian hidup
Pemikiran ini tidak hanya didasari oleh bahwa kehidupan itu suci, namun juga mengakhiri hidup secara “paksa” termasuk tindakan yang berdosa. Orang-orang ini meyakini bahwa tindakan yang berdosa ini akan mendapatkan hukuman dari Tuhan.
- b. Keyakinan adanya hukuman dari Tuhan
Orang-orang yang meyakini bahwa adanya kehidupan setelah kematian meyakini bahwa kebahagiaan hidup diakhirat dipengaruhi oleh kebaikan yang dilakukan semasa hidupnya. Masing-masing ajaran agama memiliki pandangan tersendiri, antara lain:

Ajaran Agama Gereja Katolik Roma

Sejak pertengahan abad ke-20, gereja Katolik telah berjuang untuk memberikan pedoman sejelas mungkin mengenai penanganan terhadap mereka yang menderita sakit tak tersembuhkan, sehubungan dengan ajaran moral gereja mengenai eutanasia dan sistem penunjang hidup. Paus Pius XII, yang tak hanya menjadi saksi dan mengutuk program-program eugenetika dan eutanasia Nazi, melainkan juga menjadi saksi atas dimulainya sistem-sistem modern penunjang hidup, adalah yang pertama menguraikan secara jelas masalah

moral ini dan menetapkan pedoman. Pada tanggal 5 Mei tahun 1980, telah diterbitkan Deklarasi tentang eutanasia (*"Declaratio de eutanasia"*) yang menguraikan pedoman ini lebih lanjut, khususnya dengan semakin meningkatnya kompleksitas sistem-sistem penunjang hidup dan gencarnya promosi eutanasia sebagai sarana yang sah untuk mengakhiri hidup. Paus Yohanes Paulus II, yang prihatin dengan semakin meningkatnya praktik eutanasia, dalam ensiklik Injil Kehidupan (*Evangelium Vitae*) nomor 64 yang memperingatkan kita agar melawan "gejala yang paling mengkhawatirkan dari 'budaya kematian' dimana jumlah orang-orang lanjut usia dan lemah yang meningkat dianggap sebagai beban yang mengganggu." Paus Yohanes Paulus II juga menegaskan bahwa eutanasia merupakan tindakan belas kasihan yang keliru, belas kasihan yang semu: "Belas kasihan yang sejati mendorong untuk ikut menanggung penderitaan sesama. Belas kasihan itu tidak membunuh orang, yang penderitaannya tidak dapat kita tanggung" (*Evangelium Vitae*, nomor 66)

Ajaran Agama Hindu

Pandangan agama Hindu terhadap eutanasia adalah didasarkan pada ajaran tentang *karma*, *moksa* dan *ahimsa*. Karma adalah merupakan suatu konsekuensi murni dari semua jenis kehendak dan maksud perbuatan, yang baik maupun yang buruk, lahir atau bathin dengan pikiran kata-kata atau tindakan. Sebagai akumulasi terus menerus dari "karma" yang buruk adalah menjadi penghalang "moksa" yaitu suatu kebebasan dari siklus reinkarnasi yang menjadi suatu tujuan utama dari penganut ajaran Hindu. *Ahimsa* adalah merupakan prinsip "anti kekerasan" atau pantang menyakiti siapapun juga. Bunuh diri adalah suatu perbuatan yang terlarang di dalam ajaran Hindu dengan pemikiran bahwa perbuatan tersebut dapat menjadi suatu faktor yang mengganggu pada saat reinkarnasi oleh karena menghasilkan "karma" buruk. Kehidupan manusia adalah merupakan suatu kesempatan yang sangat berharga untuk meraih tingkat yang lebih baik dalam kehidupan kembali. Berdasarkan kepercayaan umat Hindu, apabila seseorang melakukan bunuh diri, maka rohnya tidak akan masuk neraka ataupun surga melainkan tetap berada di dunia fana sebagai roh jahat

dan berkelana tanpa tujuan hingga ia mencapai masa waktu dimana seharusnya ia menjalani kehidupan (misalnya, umurnya waktu bunuh diri 17 tahun dan seharusnya ia ditakdirkan hidup hingga 60 tahun maka 43 tahun itulah rohnya berkelana tanpa arah tujuan), setelah itu maka rohnya masuk ke neraka menerima hukuman lebih berat dan akhirnya ia akan kembali ke dunia dalam kehidupan kembali (reinkarnasi) untuk menyelesaikan "karma" nya terdahulu yang belum selesai dijalaninya kembali lagi dari awal.

Ajaran Agama Buddha

Ajaran agama Buddha sangat menekankan kepada makna dari kehidupan dimana penghindaran untuk melakukan pembunuhan makhluk hidup adalah merupakan salah satu moral dalam ajaran Budha. Berdasarkan pada hal tersebut di atas maka nampak jelas bahwa eutanasia adalah sesuatu perbuatan yang tidak dapat dibenarkan dalam ajaran agama Budha. Selain daripada hal tersebut, ajaran Budha sangat menekankan pada "welas asih" ("karuna"). Mempercepat kematian seseorang secara tidak alamiah adalah merupakan pelanggaran terhadap perintah utama ajaran Budha yang dengan demikian dapat menjadi "karma" negatif kepada siapapun yang terlibat dalam pengambilan keputusan untuk menghilangkan kehidupan seseorang tersebut.

Ajaran Agama Islam

Seperti dalam agama-agama Ibrahim lainnya (Yahudi dan Kristen), Islam mengakui hak seseorang untuk hidup dan mati, namun hak tersebut merupakan anugerah Allah kepada manusia. Hanya Allah yang dapat menentukan kapan seseorang lahir dan kapan ia mati (QS 22: 66; 2: 243). Oleh karena itu, bunuh diri diharamkan dalam hukum Islam meskipun tidak ada teks dalam Al Quran maupun Hadis yang secara eksplisit melarang bunuh diri. Kendati demikian, ada sebuah ayat yang menyiratkan hal tersebut, "Dan belanjakanlah (hartamu) di jalan Allah, dan janganlah kamu menjatuhkan dirimu sendiri ke dalam kebinasaan, dan berbuat baiklah, karena sesungguhnya Allah menyukai orang-orang yang berbuat baik" (QS 2: 195), dan dalam ayat lain disebutkan, "Janganlah engkau membunuh

dirimu sendiri” (QS 4: 29), yang makna langsungnya adalah “Janganlah kamu saling berbunuhan.” Dengan demikian, seorang Muslim (dokter) yang membunuh seorang Muslim lainnya (pasien) disetarakan dengan membunuh dirinya sendiri.

Eutanasia positif

Yang dimaksud tafsir *al-maut al-fa'al* (eutanasia positif) ialah tindakan memudahkan kematian si sakit karena kasih sayang yang dilakukan oleh dokter dengan mempergunakan instrumen (alat). Memudahkan proses kematian secara aktif (eutanasia positif) adalah tidak diperkenankan oleh syara'. Sebab dalam tindakan ini seorang dokter melakukan suatu tindakan aktif dengan tujuan membunuh si sakit dan mempercepat kematiannya melalui pemberian obat secara overdosis dan ini termasuk pembunuhan yang haram hukumnya, bahkan termasuk dosa besar yang membinasakan. Perbuatan demikian itu adalah termasuk dalam kategori pembunuhan meskipun yang mendorongnya itu rasa kasihan kepada si sakit dan untuk meringankan penderitaannya. Karena bagaimanapun si dokter tidaklah lebih pengasih dan penyayang daripada Yang Menciptakannya. Karena itu serahkanlah urusan tersebut kepada Allah Ta'ala, karena Dia-lah yang memberi kehidupan kepada manusia dan yang mencabutnya apabila telah tiba ajal yang telah ditetapkan-Nya.

Eutanasia negatif

Eutanasia negatif disebut dengan *taisir al-maut al-munfa'il*. Pada eutanasia negatif tidak dipergunakan alat-alat atau langkah-langkah aktif untuk mengakhiri kehidupan si sakit, tetapi ia hanya dibiarkan tanpa diberi pengobatan untuk memperpanjang hayatnya. Hal ini didasarkan pada keyakinan dokter bahwa pengobatan yang dilakukan itu tidak ada gunanya dan tidak memberikan harapan kepada si sakit, sesuai dengan *sunnatullah* (hukum Allah terhadap alam semesta) dan hukum sebab-akibat. Di antara masalah yang sudah terkenal di kalangan ulama syara' ialah bahwa mengobati atau berobat dari penyakit tidak wajib hukumnya menurut *jumhur fuqaha* dan imam-imam mazhab. Bahkan menurut mereka, mengobati atau berobat ini hanya berkisar pada hukum mubah. Dalam

hal ini hanya segolongan kecil yang mewajibkannya seperti yang dikatakan oleh sahabat-sahabat Imam Syafi'i dan Imam Ahmad sebagaimana dikemukakan oleh Syekhul Islam Ibnu Taimiyah, dan sebagian ulama lagi menganggapnya *mustahab* (sunnah).

Ajaran Gereja Ortodoks

Pada ajaran Gereja Ortodoks, gereja senantiasa mendampingi orang-orang beriman sejak kelahiran hingga sepanjang perjalanan hidupnya hingga kematian dan alam baka dengan doa, upacara/ritual, sakramen, khotbah, pengajaran dan kasih, iman dan pengharapan. Seluruh kehidupan hingga kematian itu sendiri adalah merupakan suatu kesatuan dengan kehidupan gerejawi. Kematian itu adalah sesuatu yang buruk sebagai suatu simbol pertentangan dengan kehidupan yang diberikan Tuhan. Gereja Ortodoks memiliki pendirian yang sangat kuat terhadap prinsip *pro-kehidupan* dan oleh karenanya menentang eutanasia.

Ajaran Agama Yahudi

Ajaran agama Yahudi melarang eutanasia dalam berbagai bentuk dan menggolongkannya kedalam “pembunuhan”. Hidup seseorang bukanlah miliknya lagi melainkan milik Tuhan yang memberikannya kehidupan sebagai pemilik sesungguhnya dari kehidupan. Walaupun tujuannya mulia sekalipun, sebuah tindakan *mercy killing* (pembunuhan berdasarkan belas kasihan), adalah merupakan suatu kejahatan berupa campur tangan terhadap kewenangan Tuhan. Dasar dari larangan ini dapat ditemukan pada Kitab Kejadian dalam alkitab Perjanjian Lama Kej 1:9 yang berbunyi: “Tetapi mengenai darah kamu, yakni nyawa kamu, Aku akan menuntut balasnya; dari segala binatang Aku akan menuntutnya, dan dari setiap manusia Aku akan menuntut nyawa sesama manusia”. Pengarang buku: *HaKtav v'haKaballah* menjelaskan bahwa ayat ini adalah merujuk kepada larangan tindakan eutanasia.

Ajaran Agama Protestan

Gereja Protestan terdiri dari berbagai denominasi yang mana memiliki pendekatan yang berbeda-beda dalam pandangannya terhadap eutanasia dan orang

yang membantu pelaksanaan eutanasia. Beberapa pandangan dari berbagai denominasi tersebut misalnya:

- Gereja Methodis (*United Methodist Church*) dalam buku ajarannya menyatakan bahwa: “penggunaan teknologi kedokteran untuk memperpanjang kehidupan pasien terminal membutuhkan suatu keputusan yang dapat dipertanggung jawabkan terkait hingga kapankah peralatan penyokong kehidupan tersebut benar-benar dapat mendukung kesempatan hidup pasien, dan kapankah batas akhir kesempatan hidup tersebut”.
- Gereja Lutheran di Amerika menggolongkan nutrisi buatan dan hidrasi sebagai suatu perawatan medis yang bukan merupakan suatu perawatan fundamental. Dalam kasus dimana perawatan medis tersebut menjadi sia-sia dan memberatkan, maka secara tanggung jawab moral dapat dihentikan atau dibatalkan dan membiarkan kematian terjadi.

Seorang Kristiani percaya bahwa mereka berada dalam suatu posisi yang unik untuk melepaskan pemberian kehidupan dari Tuhan karena mereka percaya bahwa kematian tubuh adalah merupakan suatu awal perjalanan menuju ke kehidupan yang lebih baik. Lebih jauh lagi, pemimpin gereja Katolik dan Protestan mengakui bahwa apabila tindakan mengakhiri kehidupan ini dilegalisasi maka berarti suatu “pemaafan” untuk perbuatan dosa, juga dimasa depan merupakan suatu racun bagi dunia perawatan kesehatan, memusnahkan harapan mereka atas pengobatan. Sejak awalnya, cara pandang yang dilakukan kaum kristiani dalam menanggapi masalah “bunuh diri” dan “pembunuhan berdasarkan belas kasihan (*mercy killing*) adalah dari sudut “kekudusan kehidupan” sebagai suatu pemberian Tuhan. Mengakhiri hidup dengan alasan apapun juga adalah bertentangan dengan maksud dan tujuan pemberian tersebut (Wikipedia 2010).

Aspek Budaya

Terdapat perbedaan pandangan budaya antara tenaga kesehatan dan masyarakat pada umumnya dalam hal penanganan pasien paliatif dan kondisi terminal. Studi yang dilakukan di Australia terhadap imigran Yunani, Italia dan China serta kelompok

Anglo-Saxon menunjukkan bahwa responden Yunani dan Italia lebih memandang dari sisi negatif terhadap tindakan eutanasia berdasarkan dari pandangan agama dan moral, sedangkan responden China menunjukkan kesulitan dalam memahami konsep eutanasia (Sanson *et al.* 1996).

Pengambilan keputusan untuk mengakhiri hidup atau menggunakan alat penunjang medis pada pasien dengan penyakit berat atau terminal selama ini juga dipengaruhi oleh faktor budaya dan keyakinan (*belief*). Walaupun faktor budaya, keyakinan, dan tradisi merupakan hal yang penting, namun dalam hal perawatan medis hal ini sebaiknya tidak di internalisasikan ke dalamnya. Melalui penilaian individu dan komunikasi personal dapat dipahami keyakinan atau budaya yang mempengaruhi seseorang, hal ini penting karena dengan memahami budaya seseorang maka dapat dipahami sikap dan perilaku yang dipilihnya. Misalnya Amerika dan sebagian besar wilayah di Eropa, dimana pasien berhak memutuskan atas dirinya sendiri namun lain halnya bagi Hispanik dan Korea dimana keputusan merupakan tanggung jawab dari keluarga. Rendahnya otonomi pasien akan berefek pada pengobatannya. Sehingga sebagian besar Hispanik merasa bahwa dirinya tidak memiliki kendali atas proses kehidupannya, sehingga cenderung mengikuti proses pengobatan secara menyeluruh. Pasien dari bangsa Jepang cenderung tertutup dan kurang mau terbuka tentang kondisi penyakitnya dan perasaan pasien terhadap dokternya. Berbeda dengan budaya Jepang, India cenderung terbuka dan membangun suatu hubungan yang dalam dan erat dengan dokternya. Mereka juga sangat menghargai masukan dari dokternya dan mengikuti saran dari dokter terhadap proses pengobatannya (Savory & Marco 2009).

Hal lain yang juga berbeda dalam suatu budaya adalah dalam penyampaian berita buruk. Dalam budaya medis yang berkembang di Amerika Serikat, dokter akan menyampaikan secara menyeluruh tentang kondisi pasien tidak peduli seberapa berat kondisi tersebut. Sedangkan di budaya yang berkembang di Hispanik atau China, keluarga berusaha untuk menutupi kondisi yang sebenarnya dari pasien. Namun budaya yang berlaku disuatu tempat tidak bisa dijadikan standar untuk

daerah tersebut, karena semua keputusan kembali pada pasien. Pasien mempunyai hak penuh untuk memutuskan apakah ia memilih untuk mengakhiri hidup atau tidak (Savory & Marco 2009).

Aspek Hukum

Beberapa pemikiran terkait hukum yang mendukung eutanasia, antara lain:

- a. Untuk menghindari bahaya hukuman bagi pelaku eutanasia
Kasus eutanasia semakin sering dijumpai akhir-akhir ini. Secara hukum, seseorang yang membunuh orang lain atau membantu suatu tindakan mengakhiri kehidupan secara “paksa” dapat terkena hukuman berat. Walaupun dasar tindakan tersebut adalah empati atau kasih sayang tetap tidak akan mengubah hukuman atas orang tersebut. Karena hal inilah, legalisasi tindakan eutanasia sangat diharapkan sehingga seseorang yang membantu mengakhiri kehidupan orang lain atas dasar motif kasih sayang dan empati dapat terlindungi secara hukum.
- b. Untuk mengatur prosedur pelaksanaan eutanasia
Selama ini sebagian besar kasus eutanasia terjadi secara terselubung. Diharapkan dengan adanya legalisasi terhadap tindakan ini akan dapat tersusun sebuah prosedur tetap pelaksanaan, meliputi formulir permintaan dan persetujuan, konseling untuk pasien dan keluarga, dasar pengambilan keputusan tindakan tersebut.

Sedangkan beberapa pemikiran yang mendasari penolakan terhadap eutanasia, antara lain karena sulit untuk melakukan penegakan dan pemantauan secara hukum. Sangat sulit menentukan sebab kematian seseorang, apakah kematiannya bersifat alamiah ataupun karena tindakan eutanasia. Walaupun melalui proses autopsi dapat diketahui dasar dari kematian tersebut, namun kekhawatiran adanya saling tumpang tindih antara penyebab alamiah dan tindakan eutanasia tetap menjadi dasar pemikiran ini (Sanson *et al.* 1996).

RINGKASAN

Eutanasia termasuk tindakan yang masih sangat kontroversial, hanya beberapa negara yang sudah melegalkan tindakan ini, termasuk Belanda dan Belgia. Definisi eutanasia itu sendiri sangat bervariasi, mulai dari tindakan mengakhiri hidup secara sederhana sampai tindakan mengakhiri hidup yang dibantu oleh dokter bahkan ada yang mendefinisikan sebagai pembunuhan tanpa rasa sakit pada pasien yang tidak dapat disembuhkan atau penyakit dengan rasa sakit yang hebat dan kondisi koma.

Kontroversial eutanasia tidak saja dari segi hukum, tapi juga etik, medis dan budaya. Dari segi medis, eutanasia dianggap dapat meringankan penderitaan pasien namun disisi lainnya eutanasia dianggap bertentangan dengan profesi medis yang seharusnya membantu pasien bukan melakukan tindakan yang mengakhiri nyawa pasien. Begitu juga terkait dengan etik, disatu sisi eutanasia dianggap legal karena menghormati hak otonomi seseorang atas hidupnya sendiri, namun terkadang ada kepentingan lain yang menyertainya yang bisa disebabkan oleh paksaan dari keluarga atau bahkan terkait masalah ekonomi sehingga eutanasia tetap menjadi pertentangan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hasan, M.Ali 1995, ‘Masail Fiqhiyah AlHaditsah Pada Masalah-Masalah
2. Kontemporer Hukum Islam’, Jakarta, Raja Grafindo Persada
3. Magnuson, R, S 1997, ‘The sanctity of life and the right to die: social and jurisprudential aspects of the euthanasia debate in Australia and the United States’, *Pacific Rim Law & Policy Journal*; 6 (1); 1-84
4. Mat, J 2013, ‘In The Netherlands, nine psychiatric patients received euthanasia’, di unduh pada tanggal 14 Januari 2014, <http://www.nrc.nl/nieuws/2014/01/02/in-the-netherlands-nine-psychiatric-patients-received-euthanasia/>
5. Murkey, P, N & Singh, K,S 2008, ‘Euthanasia (Mercy Killing)’, *Journal Indian Acad Forensic Med*; 30(2): 1-4

6. Naudts, K, *et al.* 2006, 'Euthanasia: the role of the psychiatrist', *British Journal of Psychiatry*; 188: 405-409
7. Norwood, F, Kimsma, G & Battin, M 2009, 'Vulnerability and the 'slippery slope' at the end-of-life: a qualitative study of euthanasia, general practice and home death in The Netherlands', *Family Practice*; 26: 472-480
8. Panicola, M 2001, 'Catholic teaching on prolonging life: Setting the record straight', *The Hastings Center Report*; 31(6): 14-25
9. Rachels, J 1986, *The end of life: Euthanasia and Morality*, Oxford New York
10. Rohim, A 2006, 'Eutanasia perspektif medis dan hukum pidana Indonesia', diunduh pada tanggal 20 November 2013, <http://www.stikku.ac.id/wp-content/uploads/2011/02/EUTHANASIA-PERSEPETIF-MEDIS-DAN-HUKUM-PIDANA-INDONESIA.pdf>
11. Ruijs, C *et al.* 2011, 'Depression and explicit requests for euthanasia in end-of-life cancer patients in primary care in the Netherlands: a longitudinal, prospective study', *Family Practice*; 28: 393-399
12. Rurup, M *et al.* 2011, 'The first five years of euthanasia legislation in Belgium and the Netherlands: description and comparison cases', *Palliative Medicine*; 26(1): 43-49
13. Sadock, BJ & Sadock, VA 2009, 'End of life care and palliative medicine', dalam Sadock, BJ & Sadock, VA (ed.), *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry 10th ed*, Lihalicot Williams and Wilkins Publisher, New York, pp 1359-1370
14. Sanson, A *et al.* 1996, 'Psychological perspectives on euthanasia and terminally ill', The Australian Psychological Society Ltd, di unduh pada tanggal 10 Desember 2013, http://www.psychology.org.au/assets/files/euthanasia_position_paper.pdf
15. Savory, E & Marco, C 2009, 'End-of-life issues in the acute and critically ill patient', *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*; 17 (21): 1-1
16. Sullivan, M, D 1998, 'Should Psychiatrists Serve as Gatekeepers for Physician-Assisted Suicide?', *Hasting Center Rep*, diunduh pada tanggal 14 Januari 2014, <http://www.nightingalealliance.org/cgi-bin/home.pl?article=184>
17. Televantos, A *et al.* 2013, 'Attitudes towards euthanasia in severely ill and dementia patients and cremation in Cyprus: a population-based survey', in *BioMed Central Public Health*; 13(878): 1-7
18. Wikipedia 2010, "Eutanasia", diunduh pada tanggal 18 Desember 2013, <http://id.wikipedia.org/wiki/Eutanasia>

Manifestasi Klinis dan Tatalaksana Dermatitis Atopik

Wahyu Lestari

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

Alamat Korespondensi:

Jl. Teuku Tanoh Abee,
Kopelma Darussalam,
Syiah Kuala, Kota Banda
Aceh, Aceh 24415

Corresponding Author:

Jl. Teuku Tanoh Abee,
Kopelma Darussalam,
Syiah Kuala, Kota Banda
Aceh, Aceh 24415

ABSTRAK.

Dermatitis atopik (DA) merupakan kelainan kulit yang bersifat kronik-residif. Prevalensi DA semakin meningkat dan terjadinya DA berhubungan dengan riwayat atopi. Etiologi DA belum diketahui dengan pasti, diketahui terdapat adanya interaksi faktor intrinsik dan ekstrinsik pada DA. Secara klinis, dijumpai gatal dan kelainan kulit sesuai morfologi dan distribusi yang spesifik. Sampai saat ini belum ada regimen pengobatan yang ideal untuk pasien DA. Penatalaksanaan yang menyeluruh dan tepat diperlukan terutama dalam mengurangi tanda dan gejala, penyembuhan serta mencegah kekambuhan.

Kata Kunci : Dermatitis Atopik, Kronik, Terapi

ABSTRACT.

Atopic dermatitis is chronic residive skin disease. The prevalence of AD is increasing and the occurrence of AD is associated with atopy history. clinically, itchy and skin diseases occur with specific morphology and distribution. Until now, there has been no ideal treatment regimen for AD patients. The proper management is necessary especially in reducing signs and symptom, healing and prevent recurrence.

Key Words : Atopic Dermatitis, Chronic, Treatment

PENDAHULUAN

Dermatitis atopik (DA) merupakan suatu peradangan kulit spesifik yang bersifat kronik dan residif, disertai gatal yang berhubungan dengan atopi, umumnya muncul pada waktu bayi, kanak-kanak ataupun dewasa. Penyakit ini sering berhubungan dengan peningkatan serum IgE dan adanya riwayat atopi, rinitis alergi dan atau asma pada penderita atau keluarganya.^{1,2}

Kata atopi pertama kali diperkenalkan oleh Coca dan Cooke pada tahun 1923 di Amerika Serikat sebagai istilah yang digunakan untuk sekelompok penyakit. Atopi merupakan kelainan pada seseorang berupa hipersensitivitas yang diturunkan secara genetik, yaitu kecenderungan untuk membentuk immunoglobulin E secara berlebihan dan kerentanan untuk terjadinya beberapa penyakit seperti rinitis alergika, asma bronkhial, *hay fever*, urtikaria, alergi obat dan makanan dan konjungtivitis yang berulang.^{1,2}

EPIDEMIOLOGI

Dermatitis atopik (DA) merupakan penyakit yang sering terjadi dan dapat ditemukan pada seluruh dunia. Prevalensi DA semakin meningkat, terutama di negara-negara industri, dengan perkiraan prevalensi pada anak-anak sekitar 15-20% serta 1-3% pada orang dewasa.¹ Insiden dan prevalensi DA sangat bervariasi. Prevalensi yang semakin meningkat ini menyebabkan banyaknya penelitian tentang DA dari berbagai aspek.^{2,3}

Penelitian-penelitian terbaru menunjukkan bahwa prevalensi DA semakin bertambah sejak perang dunia II, dimana 90% kasus DA memiliki onset sebelum usia 5 tahun, 60% penderita DA mulai memberikan gejala pada tahun pertama kehidupan dan 20% menjadi penyakit rekuren seumur hidup.^{1,4} Kang, dkk. (Amerika Serikat, 2004) melaporkan prevalensi DA berkisar antara 10-20% pada anak-anak sekolah di AS, Eropa Barat dan Asia.² Avgerinou, dkk. (Amerika Serikat, 2008) melaporkan data DA di Amerika Utara memperlihatkan perbedaan antar ras.⁵ Penelitian Eichenfield, dkk. (Hawaii, 2003) melaporkan bahwa para imigran Cina di Hawaii dan New Zealand mengalami peningkatan prevalensi DA

yang bermakna dibandingkan dengan negara asalnya. Hal ini menunjukkan peran faktor lingkungan yang mempengaruhi prevalensi DA.⁶ Nurdin AR (Makassar, 2011) melaporkan data RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RS Pelamonia di Makassar menemukan peningkatan jumlah kasus DA secara berturut-turut pada dewasa dari tahun 2004 sampai 2006 : 47, 106 dan 108. Data lainnya pada tahun 2010 di RS Wahidin Makassar menemukan 16,34% dari seluruh kasus kunjungan penyakit kulit.⁷

ETIOPATOGENESIS

Etiologi dan patogenesis DA sampai saat ini masih belum diketahui dengan pasti. DA merupakan hasil interaksi yang kompleks antara faktor intrinsik dan ekstrinsik. Faktor intrinsik meliputi suseptibilitas genetik, disregulasi sistem imun, dan disfungsi sawar kulit yang merupakan faktor predisposisi.^{1,2,8} Faktor ekstrinsik sering kali sebagai faktor pencetus dalam mekanisme terjadinya DA. Faktor pencetus DA adalah stres, berkeringat, iritan, infeksi/mikroorganisme, xerosis, garukan, *aeroallergen*, makanan dan iklim. Infeksi yang dapat mencetuskan DA adalah infeksi jamur, virus dan bakteri. Kulit kering merupakan gejala klinis penting pada DA. Hal ini disebabkan adanya gangguan pada sawar epidermal kulit, sehingga terjadi peningkatan *trans-epidermal water loss* (TEWL), penurunan hidrasi stratum korneum dan peningkatan penetrasi substansi yang berasal dari luar sehingga memudahkan terjadinya penetrasi antigen ke kulit.^{1,9}

Faktor genetik

Secara genetik terdapat 2 kelompok gen yang mendasari penyakit DA. Kelompok gen pertama berhubungan dengan organ target, yaitu epidermal kulit seperti mutasi gen filagrin (gen FLG). Gen ini terletak pada kromosom 1q21, dimana gen ini berperan dalam diferensiasi akhir epidermis.^{1,2}

Kelompok gen kedua berhubungan dengan regulasi respon imun seperti respon sel T, presentasi antigen, atau regulasi sintesis IgE. Mutasi gen ini menyebabkan masuknya protein antigen yang bersifat imunogenik ke dalam epidermis yang berhubungan dengan DA.^{1,2}

Peran superantigen *Staphylococcus*

Saat ini diketahui bahwa eksotoksin *Staphylococcus aureus* dapat menginduksi reaksi imunologik dan dikenal sebagai superantigen. Superantigen merupakan molekul imunostimulator poten yang bersama sel penyaji antigen dapat mengaktivasi sel T untuk memproduksi sitokin dalam jumlah sangat banyak.^{1,4}

Superantigen *Staphylococcus* ini akan berikatan langsung pada sisi luar molekul *major histocompatibility complete* (MHC II), ikatan ini akan menginduksi pengeluaran sitokin TNF- α dan IL-6 oleh sel penyaji antigen. Setelah berikatan dengan sel penyaji antigen, selanjutnya superantigen akan berikatan pada reseptor sel T. Sel T akan teraktivasi dan berproliferasi serta melepaskan bermacam-macam sitokin seperti *interferon* γ (IFN γ), TNF- α dan IL-12. Sitokin tersebut akan merangsang makrofag untuk lebih aktif memfagosit antigen, meningkatkan aktivitas adesi molekul, kemotaktik faktor yang menarik PMN, makrofag yang bertujuan untuk membunuh antigen dan efek sampingnya terjadi inflamasi.^{1,4}

Disfungsi sawar kulit

Pada penderita DA terjadi defek permeabilitas sawar kulit dan terjadi peningkatan *trans-epidermal water loss* sebesar 2-5 kali. Adanya defek tersebut mengakibatkan kulit lebih rentan terhadap bahan iritan, karena penetrasi antigen akan lebih mudah ke kulit. Paparan ulang dengan antigen yang sama akan menyebabkan toleransi dan hipersensitivitas sehingga terjadi peningkatan reaksi inflamasi yang selanjutnya terjadi proses abnormalitas imunologik.^{1,2}

Perubahan kandungan lipid di stratum korneum merupakan penyebab perubahan sawar kulit. Stratum korneum sebagai sawar utama kulit, terdiri dari korneosit dan lipid, terutama *ceramide*, *sterol*, dan asam lemak bebas. *Ceramide* berperan menahan air dan fungsi sawar stratum korneum. Kadar *ceramide* pasien DA rendah dan hal tersebut menyebabkan gangguan sawar kulit.^{1,2} Perubahan kadar enzim dalam stuktur adesi epidermal juga berperan pada kerusakan barier epidermal pada pasien DA.¹⁰

Disfungsi neurologis

Neuropeptida (NP) terdiri dari sejumlah residu asam amino dan berfungsi sebagai neurotransmitter dan neuromodulator. Selain terdapat dalam sistem saraf pusat, neuropeptida juga terdistribusi di seluruh sistem saraf perifer, termasuk kulit. *Vasoactive intestinal peptide* [VIP], *calcitonin gene-related peptide* [CGRP] dan substansi P [SP] adalah neuropeptida yang paling banyak ditemukan di kulit. Pada DA, kadar VIP lebih tinggi pada kulit yang mengalami lesi dibandingkan dengan kadar SP.^{1,2}

Abnormalitas imunologi

Sistem imunitas tubuh merupakan proses pertahanan tubuh terhadap antigen yang masuk. Imunitas tubuh bersifat sangat kompleks dan melibatkan berbagai sel imun dan sitokin. Pada prinsipnya sistem imun bergantung pada tiga jenis sel imun yaitu a) *antigen presenting cell* (APC), b) antigen yang dapat dikenal sel, c) sel yang membentuk antibodi. Kemampuan sistem imun tubuh manusia tidak hanya dipengaruhi oleh fungsi sel-sel yang berkompeten tetapi juga bergantung pada produk yang dihasilkan oleh sel-sel tersebut. Sel-sel imun tubuh yang bekerja terus menerus dan berulang meliputi makrofag/ *Langerhans*, sel T *natural killer* (NK), sel B dan sel T helper. Dermatitis atopik terjadi akibat aktivasi sel T yang berlebihan.^{10,11}

A. Patogenesis fase akut dermatitis akut adalah:

1. Pada fase akut, lesi awal melibatkan sel *Langerhans* imatur pada epidermis yang dipermukaannya terdapat Fc ϵ R1 dan IgE yang akan menangkap alergen dan autoantigen. Antigen kemudian diproses dalam sel *Langerhans* dan dipresentasikan ke permukaan sel dalam bentuk peptida-peptida, berikatan dengan molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I atau kelas II. Setelah mempresentasikan antigen ke permukaan selnya, sel *Langerhans* menjadi matur. Kemudian sel *Langerhans* matur bermigrasi ke saluran limfe menuju kelenjar limfe terdekat untuk mempresentasikan antigen ke limfosit T. Proses maturasi sel *Langerhans* dan migrasi ke kelenjar limfe dipicu oleh TNF- α .^{2,12,13}

Proses migrasi sel T memori dari limfe nodus ke pembuluh darah terdekat, kemudian keluar ke kulit. Untuk keluarnya sel T memori dari pembuluh darah ke kulit diperlukan *cutaneous leucocyte antigen* (CLA) yang akan mempermudah sel T memori yang baru teraktivasi kembali ke kulit dan merupakan molekul adesi yang memperantarai perlekatan awal sel T memori ke endotel pembuluh darah.^{2,12,13} Keratinosit juga dapat diaktivasi melalui stimulasi oleh bahan iritan, garukan dan superantigen yang akan memproduksi TNF- α dan kemokin. Akibatnya terjadi peningkatan sekresi monosit (Mo), prostaglandin (PGE₂) dan IL-10 sehingga terjadi proliferasi dan diferensiasi dari sel Th2 (CCR3⁺, CCR4⁺). Setelah itu terjadi proses migrasi sel T memori ke pembuluh darah terdekat dan kemudian ke dermis.²

2. Pada fase akut Sel B akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang siap untuk memproduksi immunoglobulin E spesifik yang akhirnya menyebabkan degranulasi sel mast. Degranulasi sel mast akan menghasilkan NO melalui proses enzimatik dari iNOS (*inducible nitric oxide synthase*). yang akhirnya akan menyebabkan inflamasi dan lesi DA. Degranulasi sel mast juga akan menghasilkan histamin, prostaglandin, TNF- α IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-8 yang menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah dan terjadi inflamasi pada kulit serta akhirnya muncul lesi dermatitis atopik.^{2,12,13}

c. Patogenesis fase kronik dermatitis atopik:

1. Dermatitis atopik pada fase kronik, terjadi perubahan dari Th2 menjadi Th1 dipengaruhi oleh perubahan dari enzim *histaminase*. Eosinofil akan menghasilkan IL-12 sehingga merangsang diferensiasi sel Th1 dengan memproduksi *interferon- γ* (IFN- γ).⁴
2. Apabila superantigen masuk untuk kedua kali atau terjadi stimulasi dari bahan iritan atau garukan maka akan dipresentasikan kepada sel T memori yang berada pada dermis di kulit. Kemudian Th1 akan melepaskan beberapa sitokin yaitu

TNF- α IFN- α dan IL-2. TNF- α berfungsi merangsang makrofag menjadi lebih aktif, meningkatkan adesi molekul, dan kemotaktik faktor yang menarik PMN dan makrofag serta meningkatkan ekspresi *P-selectin*, *E-selectin* dan VCAM-1 pada sel endotel. Hal ini juga akan menghasilkan NO melalui proses enzimatik dari iNOS. Sitokin-sitokin tersebut juga akan mempengaruhi peningkatan jumlah leukosit dalam darah dan efek sampingnya terjadi inflamasi. Inflamasi sendiri akan menyebabkan peningkatan dari iNOS sehingga produksi NO semakin meningkat. Peningkatan kadar NO akan menyebabkan peningkatan vasodilatasi kapiler, inflamasi dan akan mempengaruhi keparahan dermatitis atopik. *Interferon- γ* merangsang makrofag/monosit/sel dendrit untuk lebih aktif memfagosit antigen dan memproduksi kemokin seperti CXCL9,10,11 yang merupakan *ligand* CXCR3 dan CCL5 dengan CCR5 pada sel Th1. *Interleukin 2* (IL-2) berfungsi untuk mengaktifkan sel Th1, menyebabkan peningkatan produksi IFN- α yang akan menghambat respon Th2.⁴

DIAGNOSIS DERMATITIS ATOPIK

Gambaran klinis dan hasil pemeriksaan yang spesifik untuk diagnosis dermatitis atopik sampai sekarang belum ada. Gambaran klinis yang utama adalah adanya gatal, yang berhubungan dengan kronisitas penyakit, morfologi dan distribusi lesi.¹ Dermatitis atopik dapat dibagi dalam 3 tipe berdasarkan umur penderita dan gambaran klinis, yaitu:

a. Tipe bayi (*infantil type*, 0-2 tahun)

Lesi dimulai dari wajah, tetapi dapat mengenai tempat lain. Diawali suatu plak eritema, papul, dan vesikel yang sangat gatal di pipi, dahi, dan leher, tetapi dapat pula mengenai badan, lengan dan tungkai. Bila anak mulai merangkak lesi dapat di tangan dan lutut. Karena garukan terjadi erosi dan ekskoriasi atau krusta, tidak jarang mengalami infeksi. Xerosis dapat terjadi menyeluruh, termasuk rambut dan kulit kepala kering. Tipe ini cenderung kronis dan residif.^{1,2}

b. Tipe anak (*childhood type*, 3-12 tahun)

Predileksi pada fossa kubiti dan poplitea, daerah flektor pergelangan tangan, wajah dan leher. Lesi kering, likenifikasi, batas tidak tegas, karena garukan terlihat pula ekskoriiasi dan krusta. Dapat merupakan lanjutan dari tipe bayi atau timbul pertama kali. Sering ditemukan lipatan *Dennie Morgan* yaitu lipatan kulit di bawah kelopak mata. Kuku dapat menjadi lebih mengkilap dan kasar akibat gesekan yang konstan. Sebagian besar dari tipe ini akan menghilang pada usia pubertas.^{1,2}

c. Bentuk dewasa (*adult type*, > 12 tahun)

Kelainan kulit berupa likenifikasi, papul, eksema, dan krusta. Predileksi lesi secara klasik ditemukan pada daerah fossa kubiti dan poplitea, leher depan dan belakang, dahi serta daerah sekitar mata. Tipe ini adalah kelanjutan dari tipe bayi dan tipe anak ataupun dapat timbul pertama kali.^{1,4}

Kriteria yang dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis DA adalah berdasarkan kriteria *Hanifin-Rajka*. Berdasarkan kriteria tersebut terdapat kriteria mayor dan minor. Diagnosis ditegakkan berdasarkan bila terdapat 3 kriteria mayor dan 3 kriteria minor.^{1,4}

Tabel 1. Kriteria diagnosis DA menurut *Hanifin dan Rajka* (1989)

Kriteria mayor	Kriteria minor
1. Pruritus	• Xerosis
2. Morfologi dan distribusi lesi khas : • Lesi pada wajah dan ekstremitas pada bayi dan anak-anak • Lesi pada flektor pada dewasa	• Infeksi kulit • Dermatitis pada tangan • Pitiriasis alba • Keilitis • <i>Nipple</i> dermatitis • Kecenderungan menderita dermatitis nonspesifik pada tangan dan kaki. • Peningkatan infeksi kulit (misal: <i>S.aureus</i> dan <i>H.simplex</i> atau gangguan imunitas seluler.)
3. Dermatitis kronik atau kronik berulang	• Konjungtivitis berulang.
4. Riwayat atopi (asma bronkial, rhinitis alergika, DA) pada pasien dan riwayat anggota keluarga menderita atopi.	• <i>White dermatographism</i> • Katarak subkapsular anterior • Peningkatan kadar IgE serum • Tes uji tusuk (+) • Iktiosis, hiperlinear palmaris, keratosis pilaris. • Gatal bila berkeringat • Onset pada usia dini • Eritem fasial/pucat • Intoleransi makanan • Intoleransi terhadap wol dan pelarut lemak • Aksentuasi perifolikular • Lipatan infra orbital <i>Dennie-Morgan</i> • Dipengaruhi faktor lingkungan dan emosi

Dikutip sesuai kepustakaan : 1

Terdapat beberapa kriteria yang dapat menentukan derajat keparahan DA yaitu berdasarkan indeks SCORAD (*severity scoring of atopic dermatitis*) dan kriteria

Hanifin-Rajka. Derajat keparahan menurut *Hanifin-Rajka* bersifat lebih spesifik namun hanya digunakan untuk menentukan skoring keparahan untuk DA fase anak dan infantil. Penilaian dengan indeks SCORAD sangat berguna untuk menilai derajat keparahan DA karena penilaiannya sederhana, mudah dilakukan dan dapat digunakan untuk menilai keberhasilan pengobatan.^{1,14}

Perhitungan indeks SCORAD :

- Menilai luas penyakit dengan menggunakan *rule of nine*.¹⁴
- Penilaian intensitas : parameter yang dipakai adalah eritem, edema/papul, eksudasi atau krusta, ekskoriasi, likenifikasi, kulit kering.¹⁴
Dengan penilaian : 0 = tidak ditemukan kelainan; 1 = ringan; 2 = sedang, 3 = berat. Kulit kering dinilai dari kulit diluar lesi.¹⁴
- Gejala subjektif : Gatal dan gangguan tidur dinilai rata - rata 3 hari atau 3 malam dengan rentang nilai 0 - 10.¹⁴

Penilaian indeks SCORAD = A/5 + 7 B/2 + C. Untuk DA dengan skor derajat keparahan ringan : < 25, derajat sedang : 25-50, dan derajat berat : >50.¹⁴

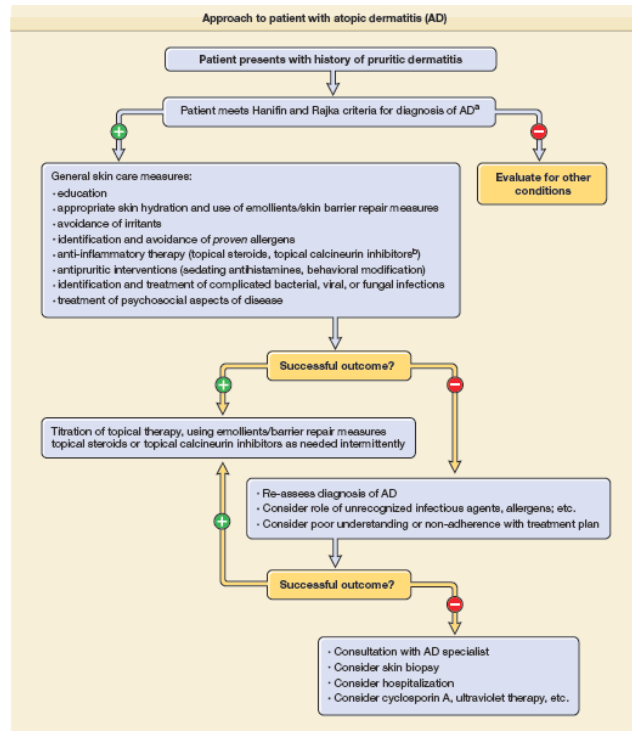
PENATALAKSANAAN

Penyebab pasti DA masih belum diketahui dengan pasti, oleh karena itu pengobatan DA masih bersifat simptomatik. Sampai saat ini penatalaksanaan DA ditujukan untuk mengurangi tanda dan gejala penyakit dan mencegah/mengurangi kekambuhan. Tatalaksana DA ditekankan pada edukasi, mengurangi gatal seperti penggunaan pelembab, obat anti inflamasi (kortikosteroid topikal, inhibitor kalsineurin topikal) serta menghindari faktor-faktor pencetus. Tidak ada satupun regimen pengobatan yang ideal untuk semua pasien DA.¹

- Terapi topikal : melakukan hidrasi kulit dengan memberikan pelembab akan berfungsi memperbaiki barier kulit, mengganti lipid epidermal yang abnormal dan memberikan hidrasi kulit.
- Terapi anti inflamasi topikal : krim betametason valerat 0,1% dan inhibitor kalsineurin (salap takrolimus 0,03% dan krim pimecrolimus 1%).
- Identifikasi dan eliminasi faktor penyebab seperti

stress, bahan allergen spesifik, infeksi, dan pruritus.

- Penggunaan preparat tar
- Fototerapi
- Perawatan di RS pada kasus berat dan eritroderma



Dikutip sesuai kepustakaan : 1

DAFTAR PUSTAKA

- Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic dermatitis. Dalam : Freedberg IM, Eisen A, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. Editor. *Dermatology in general medicine*. Edisi ke-8. New York: The McGraw Hill Companies, 2016: 165-82.
- Kang K, Polster AM, Nedorost ST, Stevens SR, Cooper KD. Atopic dermatitis. Dalam : Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini R, editor. *Dermatology*. Edisi ke-2, vol 1, London; Mosby, 2004: 199-211.
- Sawitri. Atopic dermatitis : new therapeutic consideration. Makalah lengkap temu ilmiah: Dermatitis atopik. Surabaya, 2008: 98-122.
- Guttman E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting

pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis part II: Immune cell subsets and therapeutic concepts. *Journal Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1420-32.

5. Avgerinou G, Goules A, Stavropoulos P, Katsambas A. Atopic dermatitis : new immunologic aspects. *International Journal of Dermatology* 2008; 47: 219-24.
6. Einchenfield LF, Hanifin JM, Luger T. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1088-95.
7. Nurdin AR. Kolonisasi mikroorganisme pada lesi kulit penyakit dermatitis atopik anak di Makassar. Tesis 2011. Makassar : Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Universitas Hasanuddin, 2011.
8. Djuanda A. Dermatitis atopik. Dalam : Djuanda A, Hamzah M, Aisah S. Editor. Ilmu penyakit kulit dan kelamin. Edisi ke-5. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2007 : 200-3.
9. Boediardja SA. Dermatitis atopik pada anak. Dalam: Adi S, Agusni TH, Sutedja E, Marlysa editor. Dermatitis atopik. Bandung: FK Unpad, 1997: 65-86.
10. Subowo. Sitokin. Dalam : Subowo, Editor. *Imunobiologi*. Edisi ke-10. Bandung : Penerbit Angkasa, 1993: 187-205.
11. Wood P. Spesific immune recognition. Dalam : Wood P, Albanesi C, Editor. *Understanding immunology*. Edisi ke-2. London: Dorset Press, 2001: 41-79.
12. Pohan SS. Imunitas seluler pada dermatitis atopik. Temu ilmiah manifestasi atopi pada kulit. Bandung, 1996: 14-25.
13. Thomas S. Immunology. Dalam : Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini R, editor. *Dermatology*. Edisi ke-2, vol 1, London; Mosby, 2003: 125-49.
14. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, Vander FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *British Journal of Dermatology* 2007; 157: 645-8.

Degradasi DNA pada Jenazah yang Sudah Sangat Membusuk

DNA degradation in highly decomposed corpses

Taufik Suryadi

*Bagian/ SMF Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal
Fakultas Kedokteran Unsyiah/ RSUDZA Banda Aceh
Email: abiforensa@yahoo.com*

Alamat Korespondensi:

Jl. Teuku Tanoh Abee,
Kopelma Darussalam,
Syiah Kuala, Kota Banda
Aceh, Aceh 24415

ABSTRAK.

Pembusukan adalah proses degradasi jaringan pada tubuh jenazah yang terjadi sebagai akibat proses autolisis dan aktivitas mikroorganisme. Pada jenazah yang sudah sangat membusuk, DNA dapat mengalami degradasi sehingga apabila dilakukan analisis DNA pada saat elektroforesis, pita-pita DNA terputus. Proses degradasi DNA pada jenazah yang sudah sangat membusuk terjadi karena adanya faktor endogen maupun eksogen. Degradasi DNA menyulitkan upaya identifikasi jenazah karena hasilnya menjadi kurang akurat.

Kata kunci: Pembusukan jenazah, degradasi DNA, identifikasi

Corresponding Author:

Jl. Teuku Tanoh Abee,
Kopelma Darussalam,
Syiah Kuala, Kota Banda
Aceh, Aceh 24415

ABSTRACT.

Decomposition is a process of tissue degradation in corpses body that occurs as a result of the process of autolysis and microorganisms activity. In decomposed corpses body, the DNA degraded, so that when the DNA analysis in electrophoresis is done, the DNA types are broken. The process of DNA degradation in the highly decomposed corpses, is cause by the existence of endogenous and exogenous factors. The DNA degradation makes it difficult to identify corpses body because the results are less accurate.

Keywords: Decomposed corpses, DNA degradation, identification

PENDAHULUAN

Kematian merupakan suatu kejadian yang pasti dialami oleh setiap makhluk hidup termasuk manusia. Dalam dunia kedokteran forensik dikenal bahwa kematian dapat berlangsung secara alami (*natural*) maupun tidak alami (*unnatural*).¹ Identifikasi jenazah dalam bidang forensik sangat umum dilakukan baik pada kematian secara alami dan kematian secara tidak alami.² Identifikasi jenazah tidak dikenal menarik untuk dikaji, terutama bila menyangkut persoalan yang berhubungan dengan hukum seperti persoalan warisan, keturunan (*paternitas*), atau jenazah yang diduga merupakan korban pada tindakan kriminal.³ Identifikasi jenazah juga sering dilakukan pada bencana massal yang merupakan upaya untuk bisa merawat, mendoakan serta akhirnya menyerahkan jenazah kepada keluarganya.⁴

Jenazah akan membusuk awal setelah 24-36 jam sampai pembusukan lanjut beberapa hari pasca kematian.² Dalam mengenali jenazah, dokter melakukan identifikasi melalui beberapa metode yaitu visual, antropologi, properti maupun identifikasi melalui sidik jari, *dental records* dan analisis *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) dengan prinsip identifikasi membandingkan data antemortem dengan postmortem.^{1,2,3}

Identifikasi jenazah harus dilakukan sesegera mungkin karena semakin lama jenazah terpapar dengan udara maka proses pembusukan juga akan berlangsung dengan cepat sehingga akan menyebabkan terbatasnya upaya pemeriksaan identifikasi,³ untuk itu pemeriksaan harus dilakukan secara cepat, cermat dan akurat. Dalam melakukan proses identifikasi jenazah yang telah mengalami pembusukan, beberapa metode seperti metode visual, sidik jari dan metode konvensional tidak dapat digunakan karena sulit sekali menilainya, sehingga diperlukan metode modern analisis biomolekuler DNA yang merupakan metode yang cepat dan tepat untuk digunakan serta akurat.³ Dibandingkan dengan cara-cara konvensional yang mengandalkan teknologi serologi, maka teknologi DNA memiliki keunggulan yang sangat mencolok, utamanya dalam potensi spesifisitas dan sensitifitasnya.^{1,3,4}

PEMBUSUKAN JENAZAH

Pembusukan adalah proses degradasi jaringan pada tubuh jenazah yang terjadi sebagai akibat proses autolisis dan aktivitas mikroorganisme.^{2,4} Autolisis adalah perlunakan dan pencairan jaringan yang terjadi dalam keadaan steril melalui proses kimia yang disebabkan oleh enzim intraseluler, sehingga organ-organ yang kaya dengan enzim-enzim akan mengalami proses autolisis lebih cepat daripada organ-organ yang tidak memiliki enzim.⁵

Beberapa mikroorganisme yang berperan dalam pembusukan adalah bakteri anaerob yang berasal dari traktus gastrointestinal yaitu *Basil Coliformis* dan *Clostridium Welchii* sebagai penyebab utama, sedangkan bakteri yang lain seperti *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *B. Proteus*, dan jamur tidak begitu dominan menyebabkan pembusukan.^{2,5} Setelah seseorang meninggal, maka semua sistem pertahanan tubuh akan hilang, bakteri yang secara normal dihambat oleh jaringan tubuh akan segera masuk ke jaringan tubuh melalui pembuluh darah, seperti diketahui darah merupakan media yang terbaik bagi bakteri untuk berkembang biak.^{3,5}

Tanda pertama pembusukan baru dapat dilihat kira-kira 24 jam - 48 jam pasca kematian, berupa warna kehijauan pada dinding abdomen bagian bawah, lebih sering pada fosa iliaka kanan yang lebih banyak berisi cairan karena mengandung lebih banyak bakteri dan terletak lebih superfisial². Perubahan warna ini secara bertahap akan meluas ke seluruh dinding abdomen sampai ke dada dan bau busuk pun mulai tercium.⁵ Perubahan warna juga dapat dilihat pada permukaan organ dalam seperti hepar. Hepar merupakan organ yang langsung kontak dengan kolon transversum. Bakteri selanjutnya menyebar ke seluruh tubuh melalui pembuluh darah yang menyebabkan hemolisis darah. Selain itu bakteri juga memproduksi gas-gas pembusukan sehingga seluruh dinding pembuluh darah rusak. Bakteri pembusukan cenderung berkumpul dalam sistem vena, intestinal, paru. Bakteri akan tumbuh pada organ parenkim, kemudian masuk ke sitoplasma, menyebabkan desintegrasi organel sel, kemudian nukleus dirusak sehingga sel menjadi lisis.^{2,3,5}

DEGRADASI DNA

Degradasi DNA pada jenazah yang sangat membusuk dapat disebabkan oleh 2 faktor, yaitu faktor dari tubuh jenazah (endogen) dan faktor dari luar jenazah (eksogen). Faktor endogen berasal pada sel sendiri, yang juga dikenal sebagai kerusakan spontan. Faktor eksogen berasal dari lingkungan.⁶

Faktor endogen terjadi pada kerusakan sel dalam tubuh manusia setelah kematian. Seperti diketahui bahwa sel tubuh akan mengalami kematian sel yang timbulnya berbeda-beda pada setiap organ yang sering disebut kematian seluler (kematian molekuler).^{2,5} Namun dalam hal ini yang dimaksud kematian seluler adalah kematian fungsi sel, bukan kematian (kerusakan) DNA dalam sel tersebut, sehingga pada tubuh jenazah masih dapat diperiksa DNA sampai pada waktu tertentu. Pada pembusukan lanjut DNA akan mengalami degradasi / terfragmentasi secara hebat sampai DNA tidak terdeteksi lagi pada tubuh jenazah.^{7,8,9} Ketika DNA mengalami degradasi, DNA akan hancur dalam fragmen yang semakin lama semakin kecil. postulat yang mencoba menjelaskan mekanisme ini adalah *hydrolytic cleavage*, oksidasi kimia dan degradasi enzimatis.⁸

Pada mulanya kematian terjadi akibat terhentinya perfusi darah ke jaringan, sehingga menyebabkan oksigen seluler kekurangan nutrisi akibatnya terjadi penurunan produksi ATP (Adenosin tri-posfat).^{2,4} Pergeseran reaksi produksi ATP dari reaksi fosforilasi oksidatif anaerobik menyebabkan akumulasi asam terutama pada sel-sel yang membutuhkan energi yang lebih tinggi atau aktivitas enzim intraseluler yang tinggi. Namun pada akhirnya seluruh sel tubuh akan terpengaruh karena sel tersebut juga membutuhkan fungsi seluler yang besarseperti organ jantung, ginjal, dan otak. Organ yang berbeda dapat menunjukkan cara kematian sel yang berbeda, sebagai contoh ketika jantung mengalami nekrosis, maka proses kematian selnya 20-40 menit pertama akan terjadi di regio subendokardial, meluas ke miokardium pada 1-3 jam, dan mendekati transmural dalam 24 jam.^{9,10}

Kematian sel pada kasus trauma terjadi karena proses nekrosis bukan apoptosis. Nekrosis merupakan fenomena degeneratif pasif independen yang ditandai

dengan peningkatan volume sel, pembengkakan organel plasma, inti tampak utuh, namun ada kondensasi kromatin. Selanjutnya membran sel ruptur, organel sel rusak dan enzim lisosom memenuhi sel hingga akhirnya terjadi pola degradasi acak DNA.¹¹

Saat kematian sel sering dihubungkan dengan aktivasi beberapa kelas enzim intraseluler termasuk lipase, nuklease, dan protease. Lisosom adalah organel yang mengandung enzim hidrolitik yang berguna untuk endositosis, fagositosis dan autofagi. Ketika lisosom aktif maka protease lisosom dan PH asam dapat merusak biomolekul dengan cara menghilangkan protein histon sebagai protein utama penyusun kromatin yang memudahkan proses pembelahan DNA.¹¹

Kerusakan DNA pada *hydrolytic cleavage* terjadi karena basa glikosida yang merupakan ikatan gula paling rentan terhadap pembelahan untai polinukleotida, karena ia dijadikan serangan hidrolitik yang akan membuat untai basa hilang dan diikuti rusaknya untai DNA 30 -ikatan fosfodiester gula apurinik.¹¹ Secara teoritis, fragmen DNA 800 bp di suhu 15 °C dibutuhkan 50-100 tahun untuk mencapai degradasi 58,6 %. Tambahan lainnya adalah basa DNA seperti guanin, sitosin, 5-metilsitosin dan guanin akan terhidrolisis sehingga mengakibatkan deaminasi generasi hipoksantin, urasil, timin, dan santin.^{11,12,13} Selain itu ada pula kerusakan DNA akibat proses oksidatif yaitu terputusnya rantai karbon (5-6 C=C) pada pirimidin. Basa oksidatif akan memblokir replikasi DNA sehingga lama kelamaan DNA akan terdegradasi.^{9,12,13}

Faktor eksogen terjadi karena adanya kontaminasi dari luar seperti bakteri, paparan suhu, invasi larva (insekta), jamur.⁹ Faktor ini dapat berupa kelanjutan dari faktor endogen, sebagaimana diketahui bahwa saat sel nekrosis dan rusak ditandai dengan pecahnya membran sel. Pecahnya membran sel pada tahap akhir dari kematian sel menyebabkan pelepasan cairan kaya nutrisi yang mendorong pertumbuhan mikroorganisme lingkungan berlanjut dengan degradasi makromolekul.⁶

IDENTIFIKASI DNA JENAZAH

Analisa DNA untuk mengidentifikasi Jenazah dapat dilakukan dengan beberapa metode yang akan

dijelaskan sebagaimana berikut:

1. *Polymerase Chain Reaction*

Teknik PCR (*Polymerase Chain Reaction*) yaitu teknik amplifikasi DNA secara invitro dengan proses enzimatik yang akan menghasilkan jutaan fragmen asal. PCR sering digunakan untuk amplifikasi segmen DNA di daerah yang diketahui urutan basanya. Prinsip dari PCR adalah amplifikasi eksponensial yang selektif terhadap fragmen DNA tertentu.^{8,12,13} Ada dua macam metode PCR yang sering digunakan, yaitu : *Competitive PCR* dan *Real-Time PCR*.⁸ Kelebihan dari pemeriksaan PCR adalah kemampuannya untuk menganalisa bahan yang sudah terdegenerasi sebagian, selain itu karena dapat memperbanyak DNA jutaan sampai milyaran kali sehingga memungkinkan analisis sampel forensiknya dapat berjumlah amat minim.¹² Namun jika nukleat DNA sulit dianalisis, dapat digunakan mitokondria DNA.¹¹

2. *Short Tandem Repeat*

STR (*Short Tandem Repeat*) yaitu pengulangan gugus basa 4-6 *base pair* pada rantai DNA yang spesifik secara periodik pada bidang ilmu forensik. Ada 4 lokus penting pada STR untuk mengidentifikasi DNA yang disebut quadriplex STR yaitu lokus : VWA, TH01, F 13 A dan FES.⁹

3. *Flow Cytometric Analysis*

Flow cytometri adalah metode untuk mendeterminasi konten nukleat DNA relatif sebagai sel individual. *flow cytometri* menganalisis perpindahan sel atau kromosom dalam suspensi yang diterangi sumber cahaya; UV atau laser yang akan terpancar menjadi sinyal. Sinyal tersebut diambil dan dikonversikan menjadi grafik dari pancaran fluoresensi. Dengan menggunakan fluoresensi spesifik DNA, dan menghitung jumlah fluoresensi yang terserap sel kita dapat menganalisis konten DNA. Metode ini dapat mengukur jumlah DNA dalam sel meskipun DNA telah terurai menjadi fragmen-fragmen kecil 1-150 kilobases.¹²

4. *Single cell gel electrophoresis*

Single cell gel electrophoresis (SCGE) kadangkala

juga digunakan untuk menilai degradasi DNA. Metode ini menggunakan migrasi DNA dari sel tak berkapsul pada agar untuk menilai fragmentasi DNA. Sampel jaringan yang tidak lagi berkapsul ditanam pada agar dan DNA tanpa jaringan terdenaturasi. DNA dielektroforesis berikut *encapsulating agarose* dan sampel dengan DNA yang terdegradasi umumnya akan tampak sebagai ekor/ujung untai DNA. Semakin tinggi sinyal dari *DNA tail* semakin besar DNA terdegradasi. SCGE dapat menilai waktu kematian, menganalisis DNA dari otot rangka, otot jantung, hepar dan renal.^{12,13}

5. *DNA Staining*

DNA Staining memiliki beberapa macam tipe yang dapat digunakan untuk menilai degradasi DNA seperti; *Kernechtrot-Picroindigocarmine (KPIC) staining*, *Christmas Tree Staining* dan *Feulgen staining* dengan reagen Schiff.^{12,13}

Mekanisme dalam pengambilan sampel untuk pemeriksaan DNA dapat menggunakan sampel jaringan lunak, hal ini bertujuan untuk mengurangi perlukaan pada jenazah. Sampel yang sudah terpapar formalin memiliki kendala ketidakberhasilan dalam analisis DNA-nya. Hal ini disebabkan karena pH larutan formalin akan semakin turun seiring waktu karena terbentuknya asam format, menyebabkan bertambahnya *AP Site* yang berakhir dengan fragmentasi DNA.^{1,12}

Pada kondisi fisiologis ikatan yang paling labil pada struktur DNA adalah ikatan N-glikosil yang mengikat basa. Hidrolisis pada ikatan tersebut mengakibatkan hilangnya basa yang meninggalkan lokasi apurinik atau apirimidinik (*AP Site*), lokasi tersebut sering berlanjut dengan retakan pada struktur DNA.¹

Namun jika baru terpapar beberapa waktu, analisis DNA dengan menggunakan *Short Tandem Repeat* (STR) masih relevan dilakukan. Ia menggunakan tiga belas lokus STR identitas individu. Ukuran fragmen STR biasanya tidak lebih dari 500 bp, oleh karena itu STR dapat diamplifikasi dengan menggunakan jumlah DNA template yang relatif sedikit (~1ng) dan juga dapat digunakan untuk menganalisa sampel DNA yang sudah terdegradasi.^{7,9,12}

Kadar DNA merupakan faktor penting dalam pemeriksaan DNA forensik yakni berpengaruh terhadap

keberhasilan STR-PCR pada sampel-sampel DNA. Penurunan kadar DNA hingga 1 ng berpotensi terhadap penurunan kemampuan deteksi STR hingga 95%. Selain itu dibutuhkan pula kualitas DNA yang mencukupi yaitu harus dalam kondisi terdegradasi seminimal mungkin. Apabila DNA dalam kondisi terdegradasi parah, maka dapat mengakibatkan primer tidak dapat menempel pada DNA target yang akan digandakan.^{7,9,14}

Analisis DNA juga punya kelemahan seperti pada sampel forensik dan sampel yang sudah sangat lama bisa saja terjadi kontaminasi bakteri, jamur atau serangga sehingga hasil pemeriksaan tidak akurat.⁷ Sampel DNA yang sudah sangat lama bisa mengalami degradasi. Degradasi DNA ini berpengaruh terhadap hasil fragmen DNA yang dibaca pada elektroforesis, pada elektroforesis DNA yang terdegradasi akan sulit diinterpretasi.⁹ PCR mempunyai sensitivitas yang sangat tinggi dalam mendeteksi DNA, namun dapat timbul masalah bila PCR mengamplifikasi sampel DNA yang terkontaminasi. DNA terkontaminasi bisa saja akibat sampel yang sudah sangat lama atau DNA yang terdegradasi sehingga cetakan DNA memiliki level yang sangat rendah akibatnya DNA menjadi rusak dan tak mungkin dapat diamplifikasi yang nantinya menghasilkan positif palsu.¹⁵

KESIMPULAN

Pada jenazah yang sudah sangat membusuk, DNA dapat mengalami degradasi sehingga apabila dilakukan analisis DNA bisa saja hasilnya tidak akurat. Proses degradasi DNA pada jenazah yang sudah sangat membusuk terjadi karena adanya faktor endogen maupun eksogen. Degradasi DNA ini berpengaruh terhadap hasil fragmen DNA yang dibaca pada elektroforesis, pada elektroforesis DNA yang terdegradasi akan sulit diinterpretasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kusumadewi A, Kusuma S E and Yudianto A. *The Analyze of Human DNA Soft Tissue that Contaminated Formalin During*. 2, Surabaya : JBP Fakultas kedokteran

Universitas Airlangga, 2012, Vol. 14.

2. Amir A. *Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal*. Medan : Fakultas Kedokteran USU, 2007.
3. Suryadi T. *Validitas Hasil Pemeriksaan Metode Aglutinasi Direk dan Elusi Absorpsi untuk Identifikasi Golongan Darah pada Jenazah, Metode Analisis DNA sebagai Baku Emas*. Disertasi. Fakultas Kedokteran UGM, 2014.
4. Kementerian Kesehatan RI. *Pedoman Pelaksanaan Korban Mati Pada Bencana Massal*. Cetakan kedua. Jakarta. 2006.
5. Idries AM, Tjiptomartono AL. *Penerapan ilmu kedokteran forensik dalam proses penyidikan*. Sagung seto, Jakarta. 2008.
6. Prawestiningtyas E and Algozi A M. *Forensic Identification Based on Both Primary and Secondary Examination Priority in.. 2*, Malang : Jurnal Kedokteran Brawijaya , 2009, Vol. XXV.
7. Poinar HN. 2003. The top 10 list: criteria of authenticity for DNA from ancient and forensic samples. *International congress series* 1239. 2003:575-9.
8. McCord B, Opel K, Funes M, Zoppis S, Jantz L. *An Investigation of the Effect of DNA Degradation and Inhibition on PCR Amplification of Single Source and Mixed Forensic Samples*. United States : U.S. Department of Justice., 2011.
9. Watson W J. *Dna Degradation As An Indicator Of Post-Mortem Interval*. North Texas : University Of North Texas, 2010.
10. CCRC. *Mekanisme Dan Regulasi Apoptosis*. Jakarta : Farmasi UGM, 2009.
11. Hartati Y W and Maksum I P. *Amplification Of 0,4 kb D-Loop Region of Mitochondria DNA From Epithelium Cell For Forensic Analysis*. Bandung : FMIPA Universitas Padjajaran, 2012.
12. Dale W M, Greenspan, O and Orokos D. *DNA Forensics: Expanding Uses and Information sharing*. California : Search The National Consortium for Justice, 2006.
13. Reza A and Walsh S. *Review Forensic implications of genetic analyses from degraded DNA—A review*. Sydney : Elsevier, 2010, 4: 148-157
14. Hubscher U, Maga G and Spadari S. *Eukaryotic DNA Polymerases*. Switzerland: Annurev Biochem journal, 2002, 71 (1) 133-163.

15. Parson & Weedn TP. 1996. Preservation and Recovery of DNA in Postmortem Specimens and Trace Samples. In *Advances in Forensic Taphonomy* The Fate of Human Remains, edited by William Haglund and Marcella Sorg, CPR Press, New York, 1996, pg. 109-138.

Hyaluronan dalam Bidang Dermatologi

Elfa Wirdani Fitri

*Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Abulyatama/
Rumah Sakit Pertamedika Umami Rosanti, Banda Aceh*

Alamat Korespondensi:

Jl. Teuku Iskandar,
Lampoh Keude, Ulee
Kareng, Kabupaten Aceh
Besar, Aceh 23127

ABSTRAK

Kulit adalah jaringan kompleks yang salah satunya berfungsi mempertahankan sejumlah besar air untuk menjaga kelembaban. Molekul utama yang terlibat dalam kelembaban kulit adalah hyaluronan (*hyaluronic acid* [HA]) yang berhubungan dengan hidrasi kulit. Hyaluronan berperan penting untuk menahan air dan banyak digunakan dalam produk kosmetik karena sifat viskoelastik dan biokompatibilitas yang baik. Aplikasi hyaluronan dalam produk kosmetik untuk kulit ditujukan untuk melembabkan dan mengembalikan elastisitas sehingga mencapai efek anti kerut.

Corresponding Author:

Jl. Teuku Iskandar,
Lampoh Keude, Ulee
Kareng, Kabupaten Aceh
Besar, Aceh 23127

ABSTRACT

The skin is a complex network which is to maintain large amounts of water to keep moisture. The main molecule involved in skin moisture is hyaluronic acid (hyaluronic acid [HA]) associated with skin hydration. Hyaluronan plays an important role to retain water and is widely used in cosmetic products because of its good viscoelastic and biocompatibility properties. Hyaluronan application in cosmetic products for skin is intended to moisturize and restore elasticity so as to achieve anti wrinkle effect.

Kata kunci: hyaluronan, hidrasi kulit, kosmestik

PENDAHULUAN

Kulit adalah jaringan kompleks yang salah satunya berfungsi mempertahankan sejumlah besar air untuk menjaga kelembaban. Molekul utama yang terlibat dalam kelembaban kulit adalah hyaluronan (*hyaluronic acid* [HA]) yang berhubungan dengan hidrasi kulit. Komponen matriks (*extracellular matrix* [ECM]) saat ini diketahui berperan besar dalam mengatur hidrasi kulit secara seluler. ECM membentuk struktur *glycosaminoglycans* (GAGs), proteoglikan, glikoprotein, *peptide growth factors*, dan protein struktural seperti kolagen dan elastin. Hyaluronan merupakan bentuk terkecil dari GAGs dan merupakan komponen ECM pertama yang dijumpai pada embrio. Hyaluronan juga merupakan komponen utama dalam ECM pada *stem cell* yang berfungsi menyediakan lingkungan untuk menopang keberlangsungan *stem cell*, mencegah terjadinya diferensiasi, dan menciptakan jalur migrasi *stem cell* selama embriogenesis, regenerasi dan perbaikan jaringan.^{1,2}

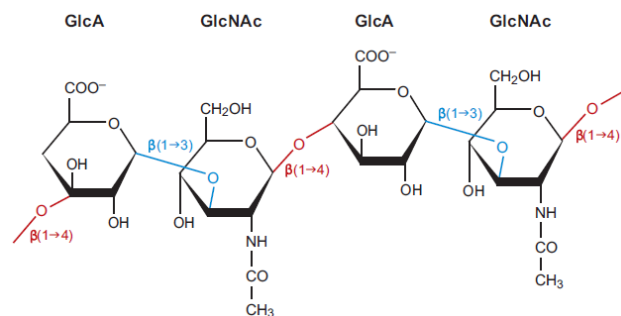
Hyaluronan ditemukan terutama dalam matriks ekstraselular dan matriks periselular. Zat ini diidentifikasi pada tahun 1938 oleh Meyer sebagai *hexuronic acid* yang terkandung dalam cairan pada vitreous untuk mempertahankan turgor mata. Akan tetapi pada literatur selanjutnya, dijumpai bahwa lebih dari 50% dari total *Hyaluronic acid* (HA) tubuh dijumpai pada kulit. *Hyaluronic acid* mengalami perubahan nama pada tahun 1984, dan sejak itu disebut sebagai hyaluronan dan dikenal sebagai pelembab alami.¹⁻³

STRUKTUR HYALURONAN

Hyaluronan satu-satunya GAGs yang bukan merupakan komponen proteoglikan. Pada mikroskop elektron, hyaluronan merupakan polimer linear. Dalam larutan pH fisiologis pada konsentrasi pekat, hyaluronan berbentuk kumparan acak dengan diameter rata-rata 500 nm. Domain molekul sebagian besar adalah volume air, dan bahkan pada konsentrasi rendah, tetap memiliki viskositas yang sangat tinggi. Hyaluronan dalam konsentrasi tinggi, seperti yang ditemukan dalam ECM di dermis, mengatur keseimbangan air dan tekanan

osmotik.¹

Hyaluronan terdiri dari pengulangan disakarida *N-acetyl-D-glucosamine* (GlcNAc) dan *D-glucuronic acid* (GlcA) (Gambar 1). Struktur sederhana ini dijumpai pada semua mamalia yang menunjukkan bahwa hyaluronan adalah biomolekul penting. Berat molekul hyaluronan mencapai lebih dari 4000 kDa. Di dalam tubuh, hyaluronan ditemukan dalam konsentrasi tinggi di beberapa jaringan ikat lunak, termasuk kulit, tali pusar, cairan sinovial, dan vitreous humor. Sejumlah besar hyaluronan juga ditemukan dalam jaringan paru-paru, ginjal, otak, dan otot.^{2,3}



Gambar 1. Struktur hyaluronan

Hyaladherins

Beberapa hyaluronan berbentuk bebas dan beredar dalam sistem limfatik atau kardiovaskular. Terdapat sejumlah protein yang terikat hyaluronan dan disebut sebagai hyaladherins, istilah yang diciptakan oleh Toole. Hyaladherins berhubungan dengan HA melalui elektrostatik atau ikatan kovalen. Sangat mungkin bahwa beberapa sifat unik dikaitkan dengan hyaluronan sebenarnya fungsi dari hyaladherins yang terikat pada hyaluronan.^{1,4}

Hyaluronan Epidermis & Dermis

Hingga saat ini para ahli menganggap hanya sel mesenkim yang mampu mensintesis hyaluronan, dan karena itu hyaluronan dianggap hanya terdapat pada lapisan dermis. Dengan teknologi histologi saat ini hyaluronan juga diketahui terdapat pada lapisan epidermis. Hyaluronan epidermis banyak dijumpai

pada lapisan atas spinosum dan lapisan granulosum. Daerah ini dapat memperoleh air dari dermis yang kaya hyaluronan, air ini tidak dapat menembus stratum granulosum yang kaya lipid. Hyaluronan yang terikat air dalam dermis dan epidermis sangat penting untuk hidrasi kulit. Stratum granulosum juga sangat penting untuk pemeliharaan hidrasi tersebut. Dermis papiler mengandung lebih banyak hyaluronan daripada dermis retikular. Hyaluronan eksogen, di dermis didegradasi dengan cepat. Fibroblast dermal menyediakan mesin sintesis untuk hyaluronan pada kulit dan harus menjadi target upaya farmakologis untuk meningkatkan hidrasi kulit.^{1,5-7}

Hyaluronan Buatan

Hyaluronan komersial merupakan produk isolasi yang berasal dari sumber hewani, dalam cairan sinovial, tali pusat, dan jengger ayam, atau dari bakteri melalui proses fermentasi atau isolasi. Berat molekul hyaluronan sangat tergantung pada sumbernya.⁸ Beberapa bakteri, seperti *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* dan *Clostridium perfringens*, menghasilkan hyaluronidase.²

Hyaluronan dengan Berat Molekul Rendah

Efek aplikasi topikal hyaluronan dapat dikontrol dengan memvariasikan ukuran molekul. Ditemukan bahwa hyaluronan dengan berat molekul rendah memiliki kemampuan penetrasi lebih baik daripada hyaluronan dengan molekul besar dan mempengaruhi ekspresi banyak gen termasuk yang berkontribusi terhadap diferensiasi keratinosit dan formasi interselular yang semakin berkurang. Hanya sejumlah kecil hyaluronan dengan berat molekul lebih dari 300 kDa dapat menembus kulit. Sebaliknya, hyaluronan berat molekul rendah 50 kDa dapat melakukan penetrasi kulit tiga kali lebih tinggi dari penetrasi 300 kDa. Berat molekul menunjukkan penetrasi kulit yang lebih efisien.⁹

HYALURONAN, UV DAN PHOTOAGING

Paparan berulang terhadap radiasi UV menyebabkan penuaan dini pada kulit. Kerusakan yang disebabkan

UV menyebabkan proses penyembuhan luka dan berhubungan dengan peningkatan hyaluronan di dermis. Penelitian oleh Thiele dan Stern menunjukkan dalam 5 menit paparan UV pada tikus meningkatkan deposisi hyaluronan yang bermakna bahwa kerusakan kulit disebabkan UV adalah peristiwa yang sangat cepat. Kulit berkilat setelah paparan sinar matahari merupakan reaksi edema ringan yang disebabkan oleh deposisi hyaluronan yang meningkat. GAGs abnormal dari *photoaging* juga ditemukan di bekas luka, berkaitan dengan perubahan yang ditemukan di akhir respon penyembuhan luka, dengan berkurangnya hyaluronan dan peningkatan kadar proteoglikan kondroitin sulfat.^{1,10}

Hyaluronan banyak digunakan dalam produk kosmetik karena sifat viskoelastik dan biokompatibilitas yang baik. Aplikasi hyaluronan dalam produk kosmetik untuk kulit ditujukan untuk melembabkan dan mengembalikan elastisitas sehingga mencapai efek anti kerut. Formulasi kosmetik berbahan dasar hyaluronan atau tabir surya juga mampu melindungi kulit terhadap radiasi ultraviolet karena sifat pemusnah radikal bebas dari hyaluronan.⁸

OXIDATIVE STRESS DAN HYALURONAN

Reactive oxygen species atau radikal bebas merupakan komponen yang mengganggu metabolisme oksigen pada makhluk hidup. Hyaluronan merupakan salah satu komponen yang dapat menghancurkan radikal bebas tersebut. Sinar matahari (UV) adalah sebuah generator *oxygen-derived species* yang berbahaya seperti *hydroxyl radicals*. Radikal tersebut memiliki kemampuan untuk mengoksidasi dan merusak molekul seperti DNA, menyebabkan *cross-linking* dan pemotongan rantai. *Hydroxyl radicals* juga merusak struktur protein dan lipid serta komponen ECM seperti hyaluronan.¹

Fragmen hyaluronan itu sendiri sangat angiogenik dan inflamasi serta merangsang produksi kaskade sitokin inflamasi. Antioksidan dosis tinggi dalam kulit, seperti vitamin C dan E, serta *ubiquinone* dan *glutathione*, senyawa yang berharga ini musnah oleh paparan sinar matahari (UV). Untuk mencegah kaskade rangsangan matahari yang menyebabkan cedera oksidatif, agen topikal yang mengandung antioksidan

telah dikembangkan dalam beberapa dekade terakhir. Awalnya, antioksidan ditambahkan sebagai stabilisator berbagai agen dermatologi dan kosmetik. Secara khusus, vitamin E lipofilik telah menjadi favorit sebagai bahan stabilisasi. Akan tetapi, setelah oksidasi, vitamin E terdegradasi menjadi metabolit pro-oksidatif sangat berbahaya. Dalam beberapa tahun terakhir, peningkatan konsentrasi antioksidan telah digunakan dalam agen kulit seperti dalam upaya untuk membuat kombinasi yang saling melengkapi atau untuk membuat bahan alternatif oksidatif dan mengurangi satu sama lain. Akhirnya, molekul seperti hyaluronan harus dilindungi oleh antioksidan topikal, untuk mencegah degradasi. Antioksidan topikal, melindungi terhadap kerusakan akibat radikal bebas serta menjaga integritas hyaluronan, mungkin memiliki efek besar terhadap pencegahan proses penuaan dan *photoaging*.^{1,11,12}

AGING

Kadar hyaluronan tinggi dalam sirkulasi janin dan menurun tak lama setelah lahir. Setelah mempertahankan tingkat yang stabil selama beberapa dekade, tingkat sirkulasi dari hyaluronan kemudian mulai meningkat lagi di usia lanjut. Peningkatan kadar hyaluronan yang beredar dalam sirkulasi darah juga ditemukan dalam sindrom penuaan dini, progeria dan sindrom Werner.^{13,14}

Peningkatan kadar hyaluronan dalam aliran darah menunjukkan penurunan fungsi sistem imun. Peningkatan hyaluronan diduga merupakan salah satu mekanisme imunosupresi pada janin. Munculnya kembali kadar hyaluronan yang tinggi pada usia lanjut mungkin menjadi salah satu mekanisme penurunan sistem imun pada orang tua. Semakin tingginya tingkat hyaluronan pada proses penuaan merupakan cerminan dari kerusakan reaksi hidrolitik, termasuk hyaluronidase yang mempertahankan keadaan hyaluronan agar tetap stabil.^{1,15}

Perubahan histokimia paling dramatis diamati pada kulit tua adalah penurunan tajam dalam jumlah hyaluronan di epidermis. Pada kulit tua, hyaluronan masih dijumpai dalam dermis, sedangkan hyaluronan epidermis telah menghilang seluruhnya. Sintesis hyaluronan epidermis dipengaruhi oleh dermis

dibawahnya dan juga oleh pengobatan topikal, seperti asam retinoat, Peningkatan ikatan hyaluronan dengan jaringan sejajar dengan hilangnya kolagen secara kontinyu seiring bertambah usia. Masing-masing proses ini berkontribusi terhadap dehidrasi kulit, atrofi, dan hilangnya elastisitas yang menjadi ciri khas kulit usia.^{1,5}

INFLAMASI AKUT DAN KRONIK

Peradangan kronis menyebabkan penuaan dini pada kulit, seperti pada pasien dengan dermatitis atopik. Proses inflamasi konstan menyebabkan penurunan fungsi barier kulit, disertai dengan hilangnya kelembaban kulit. Pada penelitian, kulit pasien tersebut mengandung penurunan kadar hyaluronan. Proses inflamasi akut berhubungan awalnya dengan peningkatan kadar hyaluronan, hasil dari sitokin yang dikeluarkan oleh leukosit polimorfonuklear, sel-sel utama dari proses inflamasi akut. Eritema, pembengkakan, hangat dari proses akut diikuti kemudian oleh penampilan karakteristik kering dan pembentukan kerutan.¹

PENYEMBUHAN LUKA

Sintesis dan degradasi ECM adalah komponen fundamental pada cedera jaringan dan penyembuhannya. Hyaluronan memiliki fungsi yang luar biasa dalam proses biologis ini. Setelah cedera jaringan, fragmen hyaluronan menumpuk. Produk degradasi hyaluronan dapat merangsang sel-sel inflamasi untuk menghasilkan kemokin dan sitokin yang merekrut sel inflamasi ke lokasi cedera untuk memodulasi dan menyembuhkan cedera jaringan.³

ECM dalam tahap awal penyembuhan luka kaya akan hyaluronan. Sel inflamasi, komponen yang diperlukan untuk proses normal penyembuhan luka juga banyak ditemukan. Pada orang dewasa, tingkat hyaluronan cepat mencapai maksimum dan kemudian turun dengan cepat. Penurunan tingkat hyaluronan diikuti dengan meningkatnya jumlah kondroitin sulfat, fibroblast, dan deposisi dari ECM yang kaya kolagen pada orang dewasa, sehingga penyembuhan luka sering menyebabkan pembentukan bekas luka. Pada janin, perbaikan luka dikaitkan dengan tingkat hyaluronan

yang tetap tinggi, dan hasil akhir adalah luka bebas dari bekas luka. Pengamatan tersebut dilakukan dalam janin kelinci dan domba dengan uji eksperimental. Oleh karena itu peningkatan kadar hyaluronan disimpulkan dapat menekan kejadian skar pada luka, kontraktur dan adhesi pada perbaikan luka orang dewasa.^{1,16}

Hyaluronan dapat memfasilitasi migrasi sel inflamasi dan fibroblas untuk penyembuhan luka. hyaluronan berperan dalam angiogenesis dan reepitelisasi luka. Sintesis hyaluronan meningkat juga berefek peningkatan migrasi keratinosit. Kandungan hyaluronan berubah selama penyembuhan lesi kulit, dan pada cairan luka orang dewasa dijumpai tertinggi pada 2-4 hari setelah cedera. Berat molekul hyaluronan adalah beberapa juta dalton, tapi dalam proses perbaikan jaringan itu mengalami *depolymerized*. Fragmen hyaluronan dengan berat molekul rendah dapat menumpuk dan efek biologisnya berbeda dari prekursor dengan berat molekul tinggi. Hyaluronan eksogen yang diaplikasikan untuk luka kulit mempercepat kontraksi luka dan meningkatkan aliran darah pada luka. Efek tergantung pada berat molekul. Pada aplikasi hyaluronan eksogen, kontraksi luka pada minggu pertama sangat cepat pada percobaan oleh *Slavkovsky, et al* yang dilakukan pada tikus dan itu hampir komplit pada hari ke 15. Area luka pada tikus dalah 60% dari ukuran aslinya pada hari 5. Hyaluronan eksogen dapat mendukung hiperplasia epitel. Hyaluronan memfasilitasi reorganisasi dan kontraksi kolagen selama fase penyembuhan.^{17,18}

TISSUE AUGMENTATION

Hyaluronan yang disuntikkan adalah salah satu biomaterial terbaru yang dikembangkan untuk menambah volume jaringan. Hyaluronan biasanya digunakan untuk koreksi defek jaringan dan menyempurnakan kontur wajah. Hyaluronan memiliki fungsi hidrasi alami dengan kemampuan mengikat air dalam volume yang banyak. Molekul ini dimodifikasi dalam bentuk larutan, *cross-linked*, gel dengan viskositas tinggi yang cocok untuk implantasi kulit.¹⁹

Hyaluronan memiliki berat molekul tinggi dan karena afinitas mengikat air yang dapat membentuk polimer terhidrasi dengan viskositas tinggi. Hyaluronan

dapat dimodifikasi untuk membentuk larutan, molekul *cross-linked* tinggi untuk meningkatkan biokompatibilitas dan bertahan lebih lama dalam jaringan. Gel ini dibuat dalam fermentasi kultur bakteri.¹⁹

AGEN TOPIKAL DAN HYALURONAN

α -Hydroxy acids

Kompres buah telah diterapkan pada wajah sebagai alat bantu kecantikan selama ribuan tahun. α -Hydroxy acids terkandung dalam ekstrak buah seperti asam tartarat dalam anggur, asam sitrat dalam buah jeruk, asam malat dalam apel, dan asam mandelic dalam almond dan aprikot, dianggap berguna untuk peremajaan kulit. α -Hydroxy acids menstimulasi produksi hyaluronan dalam kultur fibroblas dermal. Hasil olahan alkali tersebut lebih kepada pada efek *peeling* bukan pada kemampuan α -Hydroxy acids untuk merangsang deposisi hyaluronan. Lactic acid, citric acid, dan glycolic acid, umumnya terkandung dalam α -hydroxy yang ada pada kosmetik, memiliki aktivitas bervariasi terhadap stimulasi hyaluronan pada fibroblas dermis.^{1,20}

Asam retinoat dan turunannya

Aplikasi topikal dari turunan asam retinoat dapat mengurangi tanda penuaan dan *photodamage*. Perbaikan awal pada kerutan dan tekstur kulit berkorelasi dengan deposit hyaluronan di epidermis. Meskipun vitamin D dianggap sebagai "*sunshine vitamin*," vitamin A lebih superior sebagai penangkal untuk efek buruk paparan sinar matahari dan diasumsikan dapat mencegah dan memperbaiki *photodamage* kulit. Aplikasi derivatif vitamin A dapat memperbaiki kerusakan akibat sinar matahari pada kulit, kekasaran, kerutan, dan pigmentasi yang tidak merata. Aplikasi derivat vitamin A menjadi modalitas pengobatan yang jelas. Aplikasi topikal vitamin A meningkatkan hyaluronan di lapisan epidermis, setelah pengobatan jangka panjang.²¹

Steroid

Pengobatan topikal dan sistemik dengan glukokortikoid menginduksi atrofi kulit dan tulang, serta sejumlah organ lain, dengan penurunan GAGs,

khususnya, hyaluronan. Pada konsentrasi rendah, hidrokortison mempertahankan sintesis aktif dan omset hyaluronan di epidermis, sedangkan pada konsentrasi tinggi, hidrokortison mengurangi konten hyaluronan epidermal. Konsentrasi tinggi kortison juga meningkatkan diferensiasi terminal keratinosit dan mengurangi tingkat proliferasi sel. Hidrokortison juga merupakan inhibitor poten sintesis hyaluronan dalam fibroblas. Edema adalah 1 dari 4 tanda kardinal peradangan akut. Kemampuan glukokortikoid untuk menekan peradangan terjadi salah satunya merupakan kemampuannya untuk menekan deposit hyaluronan, yang merupakan mekanisme utama pembengkakan yang terjadi selama respon inflamasi.¹

KESIMPULAN

Kelembaban alami kulit dikaitkan dengan konten hyaluronannya. Properti penting hyaluronan adalah kemampuannya untuk menahan air, lebih kuat dari sintesis atau senyawa alami yang diketahui. Bahkan pada konsentrasi yang sangat rendah, larutan air dari hyaluronan memiliki viskositas yang sangat tinggi. Hyaluronan berperan penting untuk menahan air dan banyak digunakan dalam produk kosmetik karena sifat viskoelastik dan biokompatibilitas yang baik. Aplikasi hyaluronan dalam produk kosmetik untuk kulit ditujukan untuk melembapkan dan mengembalikan elastisitas sehingga mencapai efek anti kerut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Stern R, Maibach HI. Hyaluronan in skin: aspect of aging and its pharmacologic modulation. *Clin Dermatol*. 2008; 26:106-22.
2. Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan) a review. *Vet Med*. 2008;53:397-411.
3. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan in Tissue Injury and Repair. *Ann Rev Cell Dev Biol*. 2007;23:435-61
4. Zhao M, Yoneda M, Ohashi Y, Kurono S, Iwata H, Ohnuki Y, et al. Evidence for the covalent binding of SHAP, heavy chains of inter-alpha-trypsin inhibitor to hyaluronan. *J Biol Chem*. 2005;270:26657-63.
5. Meyer LJ, Stern R. Age-dependent changes of hyaluronan in human skin. *J Invest Dermatol*. 2004;102:385-9.
6. Tammi R, Pasonen-Seppanen S, Kolehmainen E, Tammi M. Hyaluronan synthase induction and hyaluronan accumulation in mouse epidermis following skin injury. *J Invest Dermatol*. 2005;124(5):898-905.
7. Tammi R, Saamanen AM, Maibach HI. Degradation of newly synthesized high molecular mass hyaluronan in the epidermal and dermal compartments of human skin in organ culture. *J Invest Dermatol*. 2001;97:126-30.
8. Brown MB, Jones SA. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *JEADV*. 2005;19:308-18.
9. Farwick M, Lersch P, Strutz G. Low Molecular Weight Hyaluronic Acid: Its Effects on Epidermal Gene Expression and Skin Ageing. *SOFW Journal*. 2008;134:1-6.
10. Gilchrist BA. A review of skin ageing and its medical therapy. *Br J Dermatol*. 2006;135:867-75.
11. Uchiyama H, Dobashi Y, Ohkouchi K, nagasawa K. Chemical change involved in the oxidative reductive depolymerization of hyaluronic acid. *J Biol Chem*. 2000;265:7753-9.
12. Thiele JJ, Traber MG, L LP. Depletion of human stratum corneum vitamin E: an early and sensitive in vivo marker of UV induced photooxidation. *J Invest Dermatol* 2008;110:756-61.
13. Yannariello-Brown J, Chapman SH, Ward WF, Pappas TC, Weigel PH. Circulating hyaluronan levels in the rodent: effects of age and diet. *Am J Physiol*. 2005;268:C952-7.
14. Brown WT. Progeria: a human-disease model of accelerated aging. *Am J Clin Nutr*. 2002;55:1222S-4s.
15. Laurent TC, Laurent UB, Fraser JR. Serum hyaluronan as a disease marker. *Ann Med*. 2006;28:241-53.
16. Longaker MT, Chiu ES, Adzick NS, Stern M, Harrison MR, Stern R. Studies in fetal wound healing. V. A prolonged presence of hyaluronic acid characterizes fetal wound fluid. *Ann Surg*. 2001;213:292-6.
17. Slavkovsky R, Kohlerova R, Jiroutova A, Hajzlerova M, Sobotka L, Cermakova E, et al. Effects of hyaluronan and iodine on wound contraction and granulation tissue formation in rat skin wounds. *CED*. 2009:373-9.
18. Dechert TA, Ducale AE, Ward SI, Yager DR. Hyaluronan

in human acute and chronic dermal wounds. *Wound Rep Reg.* 2006;14:252-8.

19. Lundin A, Berne B, Michaelsson G. Topical retinoic acid treatment of photoaged skin: its effects on hyaluronan distribution in epidermis and on hyaluronan and retinoic acid in suction blister fluid. *Acta Derm Venereol.* 2002;72:423-7.
20. Wang Z, Boudjelal M, Kang S. Ultraviolet irradiation of human skin causes functional vitamin A deficiency,

preventable by all-trans retinoic acid pre-treatment. *Nat Med.* 2009;5:418-22.

21. Ditre CM, Griffin TD, Murphy GF, Sueki H, Telegan B, Johnson WC, et al. Effects of alpha-hydroxy acids on photoaged skin: a pilot clinical, histologic, and ultrastructural study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;34:187-95.

Asites non Sirotik dengan Penyebab *Extraovarian Peritoneal Carcinoma*

Fauzi Yusuf, Zuldian Syahputera

*Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran
Universitas Syiah Kuala, Rumah Sakit
dr Zainoel Abidin, Banda Aceh*

Alamat Korespondensi:

Jalan Tgk. Daud Beureueh
No.108, Kota Banda Aceh,
Aceh 24415

ABSTRAK

Salah satu keganasan yang terkait dengan asites malignan adalah Extraovarian Primary Peritoneal Carcinoma (EOPPC) yaitu suatu adenokarsinoma yang berkembang dari lapisan peritoneum pelvis dan abdomen dan ditandai dengan peritoneal karsinomatosis, tidak melibatkan ovarium atau secara minimal melibatkan ovarium. EOPPC merupakan suatu kasus adenocarcinoma yang jarang terjadi dan muncul pada peritoneum. Dilaporkan kasus: seorang wanita usia 41 tahun, dirawat dengan keluhan perut membesar sejak 2 bulan, yang disimpulkan sebagai asites. Pemeriksaan sitologi cairan asites disimpulkan suatu “adenocarcinoma” dengan kultur cairan asites tidak ada pertumbuhan bakteri, sitologi cairan pleura ditemukan adanya squamous cell carcinoma. Pada pemeriksaan foto dada ditemukan efusi pleura kanan dengan hasil kolonoskopi normal. CT Scan pelvis, baik dengan atau tanpa kontras, menunjukkan suatu asites. CT Scan abdomen tanpa kontras menunjukkan hasil asites dengan massa pada omentum disertai efusi pleura bilateral. Hasil pemeriksaan patologi anatomi jaringan biopsi pada abdomen ditemukan kesimpulan “invasive papillary adenocarcinoma” pada mesentrium dan peritoneum. Pasien diterapi sebagai kasus massa intraabdomen dan diberikan terapi furosemide, cefotaxime, omeprazole, KSR, dan spironolakton. Balance cairan dengan target restriksi -250 cc. Pasien dilakukan laparotomi explorasi. Pasien meninggal dunia pada hari rawatan ke 33.

Kata kunci: asites, EOPPC, adenocarcinoma, peritoneum

Corresponding Author:

Jalan Tgk. Daud Beureueh
No.108, Kota Banda Aceh,
Aceh 24415

ABSTRACT

One malignancy associated with malignant ascites is Extraovarian Primary Peritoneal Carcinoma (EOPPC), which is an adenocarcinoma that develops from the pelvic and abdominal peritoneal layers and is characterized by peritoneal carcinomatosis, does not involve the ovary or minimally involves the ovary. EOPPC is rarely occurs and appears on the peritoneum. Case reported: a 41-year-old woman complaints was abdominal distention. Cytological examination of ascitic fluid was concluded as an "adenocarcinoma" with ascites fluid culture without bacterial growth, cytology of pleural fluid was found to have squamous cell carcinoma. On examination of chest photos, right pleural effusion was found with the results of a normal colonoscopy. Pelvic CT scan, either with or without contrast, shows an ascites. Contrast-free CT scan shows the results of ascites with a mass in the omentum accompanied by bilateral pleural effusion. The results of the examination of anatomical pathology of abdominal biopsy tissue found the conclusion of "invasive papillary adenocarcinoma" in mesentery and peritoneum. The patient was treated as a case of an intra-abdominal mass and was given therapy of furosemide, cefotaxime, omeprazole, KSR, and spironolactone. Balance fluid with a restriction target of -250 cc. Patients undergo laparotomy exploration. Patient died on 33rd day of treatment.

PENDAHULUAN

Asites didefinisikan sebagai akumulasi patologi cairan berlebihan di dalam rongga peritoneum. Pada dasarnya, kata asites berasal dari bahasa Yunani, yaitu "aksos" yang berarti tas atau kantung. Cairan asites bisa memberi tekanan pada diafragma dan menyebabkan kesulitan bernafas.¹ Gejala pada asites malignan meliputi distensi abdomen, mual, muntah, cepat kenyang, dyspnea, edema ekstremitas bawah, penambahan berat badan dan mobilitas berkurang. Ada banyak penyebab asites yang potensial pada pasien kanker, termasuk karsinomatosis peritoneal, obstruksi ganas pada system drainase limfatik, trombosis vena portal, peningkatan tekanan vena portal dari sirosis, gagal jantung kongestif, perikarditis restriktif, sindrom nefrotik dan infeksi peritoneal.^{1,2}

Asites malignan merupakan tanda karsinomatosis peritoneal, adanya sel ganas di rongga peritoneum.² Asites malignan, subjek dari tinjauan kasus ini, adalah manifestasi kejadian stadium akhir pada berbagai jenis kanker dan dikaitkan dengan morbiditas yang signifikan. Asites malignan menyumbang sekitar 10% dari semua kasus asites dan biasanya disebabkan oleh karsinoma peritoneal, ovarium, endometrium, payudara, esofagus,

lambung, kolorektal, paru-paru, pankreas, hepatobiliar dan primer peritoneal. Terkadang asites adalah satu-satunya manifestasi keganasan internal.¹ Salah satu keganasan yang terkait dengan asites malignan adalah *Extraovarian Primary Peritoneal Carcinoma* (EOPPC) yaitu suatu adenokarsinoma yang berkembang dari lapisan peritoneum pelvis dan abdomen dan ditandai dengan peritoneal karsinomatosis, tidak melibatkan ovarium atau secara minimal melibatkan ovarium, dan primernya tidak dapat diidentifikasi. *Extraovarian Primary Peritoneal Carcinoma* (EOPPC), pertama kali dideskripsikan oleh Swerdlow pada tahun 1959.³ EOPPC merupakan suatu penyakit yang relatif baru didefinisikan yang terjadi hanya pada wanita, menyumbang sekitar 10% kasus dengan dugaan diagnosis kanker ovarium.⁴

Meskipun kebanyakan kasus EOPPC adalah serous secara histologi; Namun, tumor nonserous juga telah diamati. Peneliti yang berbeda telah merujuk pada EOPPC sebagai karsinoma papiler dengan permukaan serosa, *serous surface papillary carcinoma*, *primary peritoneal carcinoma*, *peritoneal mesothelioma*, *multiple focal extraovarian serous carcinoma*, *primary peritoneal papillary serous adenocarcinoma*, *serous surface carcinoma of the peritoneum*, *extraovarian*

peritoneal serous papillary carcinoma, extraovarian mllerian adenocarcinoma, normal-sized ovary carcinoma syndrome, papillary serous carcinoma of the peritoneum, and peritoneal papillary carcinoma.^{7,8}

Sampai saat ini, lebih dari 500 kasus EOPPC telah dilaporkan dalam literatur. Jumlah kasus yang dilaporkan relatif kecil. Hal ini disebabkan oleh dua hal, yaitu: Pertama, karena fakta bahwa EOPPC merupakan penyakit yang relatif baru didefinisikan. Kedua, kebanyakan kasus EOPPC salah didiagnosis sebagai kanker ovarium epitel.

Beberapa penulis percaya bahwa kejadian EOPPC semakin meningkat. Pusat yang mendokumentasikan frekuensi relatif EOPPC dan kanker ovarium epitel melaporkan rasio sekitar 1:10. Studi otopsi yang dilakukan oleh Rothacker dkk menunjukkan bahwa EOPPC menyumbang 8% dari semua otopsi dengan diagnosis akhir kanker ovarium serosa. Rothacker memperkirakan bahwa kejadian 1 kasus EOPPC per 150.000 wanita per tahun di wilayah geografis mereka.^{4,5}

Presentasi klinis EOPPC tidak dapat dibedakan dari kanker ovarium epitel stadium lanjut. Sebagian besar kasus EOPPC yang dilaporkan terjadi pada wanita kulit putih, dengan usia rata-rata 57 sampai 66 tahun.⁶ Presentasi gejala dari EOPPC yang paling umum yaitu distensi abdomen, nyeri, dan gejala gastrointestinal (mual, muntah, dispepsia, atau perubahan kebiasaan buang air besar). Temuan yang paling umum pada pemeriksaan fisik adalah asites, dilaporkan pada kira-kira 85% kasus.⁶

Pada laparotomi eksplorasi, keganasan intraperitoneal yang luas telah ditemukan, yang biasanya melibatkan omentum dan abdomen bagian atas dengan keterlibatan ovarium secara minimal atau tidak melibatkan ovarium sama sekali. Temuan operatif EOPPC serupa dengan kanker ovarium epitel stadium lanjut atau karsinomatosis peritoneal dari kanker gastrointestinal metastatik, kecuali bahwa indung telur menunjukkan keterlibatan minimal atau tidak ada keterlibatan dan tidak ada primer yang ditemukan di saluran cerna atau organ lainnya. Karena ovarium terlihat normal, EOPPC kadang-kadang disebut sebagai sindrom karsinoma ovarium berukuran normal.³

Presentasi klinis, tampilan histologis, dan respon

EOPPC serupa terhadap karsinoma ovarium serosa. Namun, studi molekuler dan epidemiologi menunjukkan bahwa EOPPC mungkin merupakan entitas yang terpisah. Untuk itu, pada laporan kasus ini akan dibahas sebuah kasus seorang wanita 41 tahun yang didiagnosis dengan EOPPC dan mengalami gejala klinis asites. Kehadiran asites ganas adalah tanda prognostik yang serius. Sementara kelangsungan hidup pada populasi pasien ini buruk, rata-rata sekitar 20 minggu dari waktu diagnosis, kualitas hidup dapat ditingkatkan melalui prosedur paliatif.⁹

LAPORAN KASUS

Seorang wanita usia 41 tahun, suku gajo, dirawat dengan keluhan perut membesar sejak 2 bulan dan keluhannya memberat dalam 1 minggu terakhir. Perut terasa menyesak dan membesar bila pasien banyak makan dan minum. Mual dan muntah dikeluhkan oleh pasien terutama bila pasien banyak makan dan minum. Pasien sebelumnya dirawat di RSUD Datu Beru Takengon selama 1 minggu. Pada waktu perawatan tersebut telah dipasang WSD di paru kanan selama 3 hari dan kemudian dilepas. Cairan yang dikeluarkan sebanyak 3000 cc. Buang air besar dan buang air kecil tidak ada keluhan.

Pemeriksaan tanda vital sign didapatkan keadaan umum baik, sensorium compos mentis, tekanan darah 120/80 mmHg, frekuensi nadi 86 x/menit, irama reguler, frekuensi nafas 20x/ menit dan suhu 36,8 °c. Pemeriksaan fisik paru dijumpai sterm fremitus kanan melemah, suara redup di paru kanan, vesikuler melemah dan suara ronchi basah kasar pada daerah 2/3 basal paru kanan. Dari pemeriksaan fisik abdomen didapatkan: perut membesar, asites, teraba benjolan di daerah umbilicus dengan diameter 5cm x 5cm, dengan konsistensi lunak, permukaan berdungkul dungkul nyeri tekan tidak ada.

Hasil pemeriksaan laboratorium didapatkan: Hb 12,9gr/dl, leukosit $19,9 \times 10^3/\text{mm}^3$, trombosit $588 \times 10^3/\text{mm}^3$, albumin 3,08 g/dl, natrium 134 mmol/L, kalium 3,2 mmol/L dan klorida 95 mmol/L. Fungsi ginjal didapatkan ureum 42 mg/dl dan kreatinin 1 mg/dl. Urinalisis menunjukkan: leukosit positif (10-20 LPB), protein positif 1, darah positif (eritrosit 10-20 LPB). Namun, kultur urin

normal (tidak ada pertumbuhan bakteri). Pemeriksaan Ca.125 menunjukkan peningkatan 16064,60 U/mL dan pemeriksaan ADA Test:15.

Hasil analisa cairan asites ditemukan sebagai berikut: warna kuning kemerahan, kejernihan: keruh, bekuan: positif, total protein: 7, glukosa: 82,8, leukosit: 710, PMN: 9 %, MN: 91 % dan SAAG -4,11 gr/dL. Pemeriksaan sitologi cairan asites disimpulkan suatu “adenocarcinoma” dengan kultur cairan asites normal (tidak ada pertumbuhan bakteri), sitologi cairan pleura ditemukan adanya squamous cell carcinoma. Pemeriksaan USG abdomen dan ginekologi pada radiologi menunjukkan asites dan efusi pleura kanan dan USG ginekologi normal. Pada pemeriksaan foto dada ditemukan efusi pleura kanan dengan hasil kolonoskopi normal. Hasil pemeriksaan CT Scan pelvis tanpa kontras menunjukkan suatu asites. CT Scan abdomen tanpa kontras menunjukan hasil asites dengan massa pada omentum disertai efusi pleura bilateral, demikian pula hasil dari pemeriksaan CT Scan pelvis dan CT Scan abdomen dengan kontras. Hasil pemeriksaan patologi anatomi (PA) jaringan biopsi pada abdomen ditemukan kesimpulan “invasive papillary adenocarcinoma” pada mesentrium dan peritoneum.

Pasien diterapi sebagai kasus massa intraabdomen dan diberikan terapi furosemide injeksi per 8 jam, cefotaxime injeksi per 8 jam, omeprazole injeksi per 12 jam, KSR oral per 8 jam, dan spironolakton per 24 jam dan balance cairan dengan target restriksi -250 cc. Pasien dilakukan laparotomi explorasi pada hari rawatan ke 32. Pada hari rawatan ke 33, pasien meninggal dunia.

ANALISIS KASUS

EOPPC merupakan suatu kasus adenocarcinoma yang jarang terjadi dan muncul pada peritoneum. Pada tahun 1959, Swerdlow melaporkan sebuah kasus seorang wanita berusia 27 tahun dengan tumor panggul yang tampaknya timbul dari peritoneum, dengan ovarium, tuba fallopi dan rahim normal, dan secara histologis mirip dengan karsinoma serosa papiler dari ovarium. Sejak itu, beberapa penulis telah mendeskripsikan penyakit ini dengan menggunakan nama yang berbeda, seperti ekstraovarian primary peritoneal carcinoma (EOPPC), peritoneal karsinoma serosa papiler, adenokarsinoma

peritoneum tipe Müllerian, permukaan serosa karsinoma papiler, sindrom karsinoma ovarium berukuran normal, peritoneal mesothelioma, dan karsinoma peritoneal primer. Ini menggambarkan kebingungan tentang definisi, fitur histogenesis dan klinisopatologis dari entitas ini.^{3,7}

Prevalensi kasus EOPPC dilaporkan lebih dari 500 kasus dalam literatur. Jumlah kasus yang dilaporkan relatif kecil disebabkan fakta bahwa: (1) EOPPC adalah entitas penyakit yang relatif baru didefinisikan dan (2) kebanyakan kasus EOPPC salah didiagnosis sebagai kanker ovarium epitel.⁸ Beberapa penulis percaya bahwa kejadian EOPPC semakin meningkat. Beberapa pusat riset melaporkan bahwa rasio EOPPC sekitar 1:10. Studi otopsi oleh Rothacker dkk menunjukkan bahwa EOPPC menyumbang 8% dari semua otopsi dengan diagnosis akhir kanker ovarium serosa. Rothacker, memperkirakan kejadian 1 kasus per 150.000 wanita per tahun di wilayah geografis mereka.⁵

Faktor risiko EOPPC tidak diketahui. Tidak seperti mesothelioma peritoneal, EOPPC tidak memiliki keterkaitan dengan paparan asbes.⁶ Sebuah studi epidemiologi yang membandingkan pasien EOPPC dengan pasien kanker epitel ovarium menemukan beberapa kesamaan dan perbedaan antara kedua kelompok. Dibandingkan dengan wanita yang mengalami kanker epitel ovarium, mereka yang memiliki EOPPC secara signifikan lebih tua, kemudian menarche, dan cenderung tidak menggunakan bedak tabur perineum. Di sisi lain, tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok berkenaan dengan ras; pendidikan; pendapatan; status pernikahan; merokok; sejarah penggunaan pil KB atau penggantian hormon; riwayat ligasi tuba atau infertilitas; riwayat keluarga kanker ovarium, kolorektal, atau endometrium; dan riwayat pribadi kanker payudara atau rahim.⁶

Presentasi klinis EOPPC tidak dapat dibedakan dari kanker ovarium epitel stadium lanjut. Sebagian besar kasus EOPPC yang dilaporkan terjadi pada wanita kulit putih, dengan usia rata-rata 57 sampai 66 tahun. Meskipun sebagian besar kasus EOPPC terjadi pada lansia, namun kasus ini juga terdapat pada anak-anak dan laki-laki meskipun jarang.^{6,8} Presentasi gejala yang paling umum yaitu distensi abdomen, nyeri, dan

gejala gastrointestinal (mual, muntah, dispepsia, atau perubahan kebiasaan buang air besar). Temuan yang paling umum ditemukan pada pemeriksaan fisik adalah asites, dilaporkan pada kira-kira 85% kasus.⁶

Karena EOPPC harus dibedakan dari penyakit ganas diferensial, temuan bedah dan pemeriksaan histopatologis wajib dilakukan untuk penegakan diagnosa. Presentasi klinis mungkin terdiri dari gejala nonspesifik seperti yang dikeluhkan oleh pasien yaitu perut membesar, perut terasa menyesak dan membesar bila pasien banyak makan dan minum. Gejala lain mungkin termasuk gejala gastrointestinal (misalnya: mual, muntah dan dispepsia), perubahan berat badan, dan massa perut atau panggul yang ditemukan dari pemeriksaan fisik yaitu: perut membesar, asites, teraba benjolan di daerah umbilicus dengan diameter 5 cm x 5cm, dengan konsistensi lunak, permukaan berbungkul bungkul, gejala dan tanda tersebut tumpang tindih dengan spektrum simptomatik kanker ovarium sehingga dengan demikian membuatnya tidak bisa dibedakan tanpa pemeriksaan lebih lanjut.⁷

Asites merupakan hal yang paling umum ditemukan pada pemeriksaan fisik EOPPC, yaitu kira-kira 85% kasus.^{6,10} Hasil analisa cairan asites pada pasien ditemukan sebagai berikut, warna: kuning kemerahan, kejernihan: keruh, bekuan: positif, total protein: 7, glukosa: 82,8, leukosit: 710, PMN: 9 %, MN: 91 % dan SAAG -4,11 mg/dL. Pemeriksaan sitologi cairan asites disimpulkan suatu adenocarcinoma dengan kultur cairan asites normal (tidak ada pertumbuhan bakteri), sitologi cairan asites ditemukan adanya squamous cell carcinoma.

Pemeriksaan cairan asites dapat memberikan informasi yang amat penting untuk pengelolaan selanjutnya. Pertama, gambaran makroskopik. Cairan asites hemoragik, sering dihubungkan dengan keganasan. Hal ini sesuai dengan yang ditemukan pasien yakni cairan asites berwarna kuning kemerahan. Kedua, gradien nilai albumin serum dan asites (serum-ascites albumin gradien (SAAG). Konsep SAAG merupakan suatu pendekatan untuk mengklasifikasikan asites, berdasarkan gradien albumin antara plasma dan asites. Dengan adanya hipertensi portal, gradien tekanan onkotik antara plasma dan cairan asites

harus dinaikkan, untuk menyeimbangkan tekanan hidrostatik tinggi yang mendorong cairan ke rongga intraperitoneal. Albumin menjadi satu faktor terpenting untuk menghasilkan tekanan onkotik, perbedaan antara serum dan konsentrasi albumin ascitic (serum/ascites albumin gradient-SAAG) digunakan untuk membedakan cairan asites ke dalam kategori: gradien ≥ 1.1 g / dl pada kasus hipertensi portal dan $<1,1$ g / dl pada asites yang tidak terkait dengan hipertensi portal. Pemeriksaan ini sangat penting untuk membedakan asites yang ada hubungannya dengan hipertensi porta atau asites eksudat. Disepakati bahwa gradien dikatakan tinggi bila nilainya >1.1 gram/dL. Kurang dari nilai itu disebut rendah. Gradien tinggi terdapat pada asites eksudat. (Tabel 1)¹¹

Konsentrasi protein asites kadang-kadang dapat menunjukkan asal asites, misalnya: protein asites <3 gram/dL lebih sering terdapat pada asites transudate sedangkan konsentrasi protein >3 gram/dL sering dihubungkan dengan asites eksudat. Pemeriksaan ini terbukti tidak akurat karena nilai akurasi hanya kira-kira 40%. Berdasarkan penghitungan SAAG pada pasien ditemukan hasil -4,11 gram/dL yang masuk pada klasifikasi asites gradien rendah yang salah satunya berhubungan dengan karsinomatosis peritoneum.¹¹

Tabel 1. Klasifikasi Asites Dihubungkan dengan Gradien Albumin Serum-Asites

Gradien Tinggi	Gradient Rendah
Sirosis hati	Karsinomatosis
Gagal hati Akut	Peritonitis Tuberkulosa
Metastasis hati masif	Asites Surgikal
Gagal jantung Kongestif	Asites biliaris
Sindrom Budd-Chiari	Penyakit Jaringan Ikat
Penyakit Veno-Oklusif	Sindrom Nefrotik
Miksedema	Asites Pankreatik

Dilaporkan bahwa terdapat perdebatan mengenai superioritas SAAG dibandingkan dengan marker lainnya yang digunakan untuk diferensiasi asites menjadi

transudat dan eksudat terutama pada penyakit hati non-alkoholic. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Beg dkk menunjukkan bahwa serum/ascetic fluid albumin merupakan marker yang sangat berguna untuk mendiagnosis asites, dengan akurasi diagnosis 96%. Pengamatan yang sama juga dilaporkan oleh berbagai peneliti.¹⁰ Peningkatan jumlah sel leukosit menunjukkan proses inflamasi. Untuk menilai asal infeksi lebih dari 250/mm³ menunjukkan peritonitis bakteri spontan, sedangkan peningkatan MN lebih sering terjadi pada peritonitis tuberkulosa atau karsinomatosis. Sebaiknya, biakan kuman dilakukan pada setiap pasien asites yang dicurigai infeksi. Asites yang terinfeksi akibat perforasi usus akan menghasilkan kuman polimikroba sedangkan peritonitis bakteri spontan monomikroba. Pemeriksaan sitologi. Pada kasus-kasus karsinomatosis peritoneum, pemeriksaan sitologi asites dengan cara yang baik memberikan hasil *true positive* hampir 100%. Sampel untuk pemeriksaan sitologi harus cukup banyak (kira-kira 200 ml) untuk meningkatkan sensitivitas.¹¹

Pada tahun 1993, dalam upaya untuk memilah variabel pengganggu ini, Kelompok Onkologi Ginekologi (GOG) mengembangkan kriteria untuk menentukan EOPPC:⁷

1. Kedua ovarium harus normal secara fisiologis dari segi ukuran atau membesar oleh proses jinak.
2. Keterlibatan pada organ extra ovarium harus lebih besar daripada keterlibatan pada permukaan antara ovarium.
3. Secara mikroskopik, komponen ovarium harus termasuk salah satu dari berikut ini:
 - a. nonexistent
 - b. terbatas pada epitel permukaan ovarium tanpa bukti invasi kortikal;
 - c. melibatkan epitel permukaan ovarium dan stroma kortikal yang mendasarinya namun dengan ukuran tumor kurang dari 5x5mm di dalam substansi ovarium dengan atau tanpa penyakit permukaan
4. Karakteristik histologis dan sitologi tumor harus secara predomnan terhadap jenis serosa yang serupa atau identik dengan adenocarcinoma ovarium serosa dari setiap grade.

Tingkat penanda tumor CA 125 meningkat (> 35 U / mL) pada sebagian besar pasien EOPPC di mana nilai CA 125 pra operasi diketahui. Beberapa penulis telah menemukan bahwa tingkat CA 125 berkorelasi dengan status klinis penyakit dan respon terhadap terapi. Dalam kelompok yang terdiri dari 29 pasien EOPPC, rata-rata nilai CA 125 serupa dengan kelompok 27 wanita dengan kanker ovarium epitel yang sesuai dengan usia, stadium, dan kelas. Pada pasien, pemeriksaan Ca.125 menunjukkan peningkatan yaitu 16064,60 U/mL.⁶

Saat ini, antigen CA-125 dianggap sebagai penanda tumor yang paling efektif untuk karsinoma peritoneal primer. Skates dkk. melaporkan kasus pasien yang, berdasarkan peningkatan kadar CA-125, telah menjalani operasi dan ditemukan memiliki peritoneal papillary serous carcinoma. Altaras dkk. menjelaskan bahwa pengukuran CA-125 berkorelasi dengan status klinis penyakit. Serupa dengan kanker ovarium, pasien dengan EOPPC memiliki nilai CA-125 yang berguna untuk diagnosis dan tindak lanjut respons terhadap terapi. Namun, perlu dicatat bahwa tidak semua karsinoma peritoneal primer menunjukkan peningkatan kadar CA-125; ada laporan dimana pengujian CA-125 tidak mendeteksi karsinoma peritoneal primer sebelum diseminasi luas.⁶

Hasil PA jaringan biopsi pada abdomen ditemukan kesimpulan *invasive papillary adenocarcinoma* pada mesentrium dan peritoneum. Histologi EOPPC tidak dapat dibedakan dari karsinoma ovarium seriler papiler namun berbeda dari mesothelioma papiler. Tumor dikarakterisasi dengan pola papil yang dominan. Papilla tidak beraturan dalam ukuran dan bentuk dan biasanya mengandung psammoma, yang berlimpah dalam beberapa kasus. Jumlah mitosis biasanya >20 per 10 medan daya tinggi, dan kebanyakan kasus adalah grade 2 atau 3. Secara ultrastruktural, EOPPC menunjukkan diferensiasi epitel, termasuk mucin sitoplasma, microvilli pendek dan lurus, persimpangan sel, dan silia sesekali.

Sebagian besar kasus EOPPC yang dilaporkan dalam literatur memiliki histologi serousa. Namun, varian histologis lain dari sistem müllerian telah dilaporkan; khususnya, endometrioid, sel yang jelas, mucinous, tumor Brenner, dan tumor muller campuran;

tapi tidak masuk akal dan tumor serous tampak serupa dengan prognosis dan respons terhadap terapi. Gambaran mikroskopis, histokimia, imunohistokimia, dan ultrastruktural dari EOPPC serupa dengan karsinoma serosa ovarium sehingga terkadang sulit untuk membedakan penyakit ini dari mesothelioma peritoneal papiler pada pemeriksaan mikroskopis saja.

Pada laparotomi eksplorasi, keganasan intraperitoneal yang luas telah ditemukan, yang biasanya melibatkan omentum dan abdomen bagian atas dengan keterlibatan ovarium secara minimal atau tidak melibatkan ovarium sama sekali. Meskipun EOPPC selalu melibatkan ketebalan seluruh omentum, invasi ke organ abdomen atau pelvis lainnya jarang terjadi dan, bila ada, cenderung bersifat dangkal. Temuan operatif EOPPC serupa dengan kanker ovarium epitel stadium lanjut atau karsinomatosis peritoneal dari kanker gastrointestinal metastatik, kecuali bahwa indung telur menunjukkan keterlibatan minimal atau tidak ada keterlibatan dan tidak ada primer yang ditemukan di saluran cerna atau organ lainnya. Karena ovarium terlihat normal, EOPPC kadang-kadang disebut sebagai sindrom karsinoma ovarium berukuran normal.^{6,8}

Identifikasi situs utama yang benar sangat penting karena manajemen bedah EOPPC sangat berbeda dengan kasus karsinomatosis yang terkait dengan keganasan lainnya. Meski EOPPC bisa dipertimbangkan secara diagnosis bandingnya, bukan diagnosis yang bisa dilakukan sebelum operasi. Diagnosis EOPPC biasanya dilakukan dengan pengecualian setelah penilaian operasi dan studi patologis. Jika ovarium tampak normal dengan penyakit yang meluas di tempat lain pada abdomen, EOPPC menjadi kemungkinan diagnostik terdepan. Namun, karena keterlibatan permukaan ovarium hadir pada kira-kira 96% kasus, perbedaan antara EOPPC dan karsinoma epitel ovarium hanya bisa dilakukan setelah pemeriksaan histologis untuk mengevaluasi tingkat invasi ovarium akibat tumor.⁸

EOPPC menyebar terutama secara transperitoneal. Namun, metastasis juga melalui limfatik dan peredaran darah. Metastase ke berbagai kelompok kelenjar getah bening, hati, dan otak telah dilaporkan. Namun pada pasien, dari hasil pemeriksaan fisik, pemeriksaan USG abdomen dan ginekologi pada radiologi dan pemeriksaan

rontgen thorax ditemukan efusi pleura dextra dengan hasil colonoscopy normal. Ini memperlihatkan bahwa metastase juga telah terjadi ke organ paru.¹²

Berdasarkan pembahasan di atas dapat disimpulkan bahwa diagnosis asites yang dialami oleh pasien merupakan suatu EOPCC. Kesimpulan ini merujuk pada pemeriksaan cairan asites serta kriteria diagnostik EOPCC yang dideskripsikan oleh Kelompok Onkologi Ginekologi dengan manajemen terapi yang serupa dengan pasien dengan kanker epitel ovarium yaitu operasi cytoreductive yang diikuti dengan kemoterapi multiagent cisplatin (platinol)-based. Namun, pada kasus ini, pasien meninggal 1 hari setelah dilakukan tindakan laparotomy.^{13,14}

KESIMPULAN

Asites malignan adalah tanda karsinomatosis peritoneal, adanya sel ganas di rongga peritoneum. Salah satu keganasan yang terkait dengan asites malignan adalah *Extraovarian Primary Peritoneal Carcinoma* (EOPPC) yaitu suatu adenokarsinoma yang berkembang dari lapisan peritoneum pelvis dan abdomen dan ditandai dengan peritoneal karsinomatosis, tidak melibatkan ovarium atau secara minimal melibatkan ovarium, dan primernya tidak dapat diidentifikasi. EOPPC bisa saja salah didiagnosis sebagai kanker ovarium epitel, tapi harus dipertimbangkan pada pasien dengan peritoneal carcinomatosis, ovarium berukuran normal, dan tidak ada lesi primer yang dapat diidentifikasi. Kini, pengenalan terhadap EOPPC nampaknya semakin meningkat. Pasien dengan EOPPC harus dilaporkan secara terpisah dari mereka yang memiliki karsinoma ovarium namun harus ditangani dengan cara yang sama untuk lebih meningkatkan survival, operasi cytoreductive yang optimal sangat penting dan harus menjadi prioritas dalam manajemen penyakit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Saif MW, Siddiqui IA, Sohail MA. Management of ascites due to gastrointestinal malignancy. *Ann Saudi Med*. 2009 Sep-Oct; 29(5): 369–377
2. Sangisetty SL, Miner TJ. Malignant ascites: A review of prognostic factors, pathophysiology and therapeutic

- measures. *World J Gastrointest Surg.* 2012 Apr 27; 4(4): 87-95
3. Eltabbakh GH. Prognostic Factors in Extraovarian Primary Peritoneal Carcinoma. *Gynecologic Oncology* 71, 230-239 (1998)
 4. Tobacman JK, Tucker MA, Kase R: Intraabdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian cancer prone families. *Lancet* 2:795-797, 1982.
 5. Rothacker D, Mobius G: Varieties of serous surface papillary carcinoma of the peritoneum in Northern Germany: A thirty-year autopsy study. *Int J Gynecol Pathol* 14:310-318, 1995.
 6. Eltabbakh GH, Piver MS. Extraovarian Primary Peritoneal Carcinoma. *Oncology Journal* 12, (1998)
 7. Nay Fellay C, Fiche M, Delaloye JF, Bauer J. Extraovarian primary peritoneal carcinoma. Belkacémi Y, Mirimanoff RO, Ozsahin M (eds). *Management of Rare Adult Tumours*. Springer Verlag, Paris, 2009.
 8. Alvarez JV, et al. Extraovarian primary peritoneal carcinoma. A case report. *REV ESP PATOL* 2007; Vol 40, No. 1: 47-52
 9. Garrison RN, Kaelin LD, Galloway RH, Heuser LS. Malignant ascites. Clinical and experimental observations. *Ann Surg.* 1986;203:644-651.
 10. Beg M, Husain S, Ahmad N, Akhtar N. Serum/Ascites Albumin Gradient in Differential Diagnosis of Ascites. *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine*, Vol. 2, No. 1 and 2 (2001)
 11. Rose D, Pradeeba S. Incidental diagnosis of extra primary peritoneal carcinoma at caesarean section. Rose D et al. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2016 Oct; 5(10):3597-3600
 12. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II edisi V*. Jakarta: Interna Publishing; 2009
 13. Bloss JD, Liao SY, Buller RE, Manett A, Berman ML, McMeekin S, et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a case-control retrospective comparison to papillary adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1993;50:347-51.
 14. Nicolas G, Kfoury Tm Fawaz H, Issa M. Extraovarian Primary Peritoneal Carcinomatosis: A Case Report. *Am J Case Rep*, 2017; 18: 714-718

