

**Susunan Pengurus Majalah Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia
Medical Journal of the Christian University of Indonesia**

Penasehat :
Rektor UKI
Dekan FK. UKI
Direktur RSU FK. UKI

Pimpinan Umum :
Dr. Med. dr. Abraham Simatupang, M.Kes

Pimpinan Redaksi :
Prof. Dr. dr. Retno Wahyuningsih, MS, SpParK

Anggota Dewan Redaksi :
Dr. dr. Carmen M Siagian, MS, Sp.GK
dr. Tigor P Simanjuntak, Sp. OG, M.Kes
Dra. Endang Darniati, MSc
dr. Forman Erwin Siagian, M.Biomed
dr. Gilbert W S Simanjuntak, Sp.M (K)
Eva Suarthana, MD., MSc, Ph.D
(Université de Montréal, Kanada)

Sekretariat :
Lamria Sianturi
Tarmini

Alamat Redaksi :
Fakultas Kedokteran UKI
Jl. Mayjen Sutoyo Cawang No. 2
Jakarta Timur 13630
Telepon : (021) 8092425, Faks. (021) 8093133
E-mail : majalahfk@uki.ac.id
majalah_fkuki@yahoo.com

DAFTAR ISI

Editorial

Retno Wahyuningsih.....	112
Perception and Use of Herbal Medicine by Medical Doctors Abraham Simatupang, Mulyadi Djojoputro, Agus W. Nugroho.....	113-119
Operasi Seksio Sesarea pada Ibu Hamil dengan Gagal Jantung Tigor P. Simanjuntak.....	120-125
Diagnosis Serologis Infeksi <i>Human Immunodeficiency Virus</i> EdyanaDurman.....	126-132
Kriptokokosis: Epidemiologi, Manifestasi Klinis dan Diagnosis Robiatul Adawiyah, Retno Wahyuningsih.....	133-143
Gangguan Gastrointestinal pada Anak dengan Gagal Ginjal Stadium Akhir Sudung O. Pardede, Ihat Sugianti.....	144-150
Parasitisme Intraselular <i>Cryptococcus neoformans</i> dalam Makrofag Forman E. Siagian, Retno Wahyuningsih.....	151-158

Petunjuk Untuk Penulis

Ketentuan umum mengenai naskah

- Naskah yang dikirim adalah naskah yang belum pernah dimuat dimajalah sejenis dengan topik masalah kedokteran kesehatan. Naskah dapat berupa artikel asli (hasil penelitian), laporan kasus, tinjauan pustaka (*article review*), resensi buku dan komentar pakar (berisi pendapat seorang pakar tentang artikel asli karya pengarang dalam dan luar negeri).
- Artikel singkat berupa tulisan hasil penelitian yang sudah selesai (lengkap) dengan jumlah kata tidak lebih dari 1500 termasuk judul dan abstrak diluar kepustakaan dan afiliasi, dan abstrak tidak terstruktur, referensi tidak lebih dari 10, jumlah tabel atau gambar paling banyak masing-masing satu buah.
- Naskah dalam bentuk *hard copy* dikirim rangkap dua, dialamatkan kepada: Ketua penyunting Jurnal Kedokteran FK. UKI, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jl. Mayjen Sutoyo, Jakarta 13630. Naskah disertai versi elektronik (*Flash disk atau cd-rom*) atau dikirim via email majalah_fkuki@yahoo.com, dengan menyertakan lembar *check list* sesuai dengan jenis makalah.

Penulisan Naskah

- Naskah ditulis dengan program pengolah kata yang umum dikenal y.i. Microsoft Word atau Open Office, atau disimpan dalam bentuk file rich text format (RTF).
- Cara penulisan rujukan menurut sistem Vancouver (*Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*) edisi keempat.
- Pernyataan kutipan dalam naskah ditandai dengan nomor yang sesuai dengan penomoran pada Daftar Pustaka.
- Ketik atau cetak naskah pada kertas putih berukuran A4 (21 x 29,7 mm) dengan margin minimal 25 mm. Kerapatan ketikan 2 spasi.
- Ketik atau cetak hanya pada satu sisi kertas, tidak timbal balik. Ketik dua spasi seluruhnya dan setiap komponen naskah dimulai pada halaman yang baru dengan urutan: halaman judul, abstrak dan kata kunci, teks (untuk laporan hasil penelitian terdiri atas pendahuluan, metode, hasil dan diskusi), ucapan terima kasih, daftar pustaka, tabel dan legenda (tulisan di bawah foto atau hambar). Halaman diberi nomor berurutan di mulai dari halaman judul.
- Naskah hasil penelitian ditulis mengikuti struktur *Introduction, Method(s), Results, Discussion* (IMRD).
- Bila naskah merupakan hasil penelitian pada manusia maka dilampirkan kopi lulus penilaian komite etik.

Pada halaman judul diketik:

- Judul artikel: singkat namun jelas, tidak melebihi 15 kata.
- Nama kecil, nama tengah dan nama keluarga setiap penulis, tanpa gelar akademik dan nama instansi tempat penulis bekerja. Nama penulis yang bertanggung jawab untuk korespondensi mengenai naskah diberi tanda khusus.
- Nama sponsor (dana, peralatan, obat dan sebagainya).
- Catatan kaki singkat tidak lebih dari 40 ketukan (jumlah huruf dan spasi) di bagian bawah halaman judul, berisi keterangan tentang jenis makalah misalnya makalah pernah disajikan dalam pertemuan ilmiah (tuliskan tempat dan waktu pelaksanaan pertemuan ilmiah), atau

makalah berkaitan dengan laporan pendahuluan yang pernah dipublikasikan (tuliskan nama artikel dengan rujukan lengkap), atau makalah merupakan artikel asli, laporan kasus dan sebagainya.

Abstrak dan kata kunci

Abstrak satu paragraf ditulis dalam bahasa Indonesia dan Inggris, diketik tidak lebih dari 250 kata, berisi tujuan penelitian, cara kerja, hasil penelitian dan kesimpulan utama. Di bawah abstrak ditulis 3 sampai 10 kata kunci (*key words*). Diusahakan kata kunci tidak sama dengan judul makalah.

Daftar Pustaka

Rujukan diberi nomor (dengan angka Arab) berurut sesuai urutan penampilannya di dalam teks.

Cara menulis Rujukan

- Bila rujukan dikutip dari majalah:

- Cantumkan nama semua penulis, tetapi bila jumlah penulis lebih dari enam, cantumkan hanya enam nama penulis diikuti kata *et al*. Nama keluarga ditulis lebih dahulu, diikuti inisial nama kecil dan nama tengah penulis.
- Judul makalah.
- Nama majalah (dengan singkatan menurut *index medicus*), tahun penerbitan, nomor volume dan nomor penerbitan, nomor halaman pertama dan terakhir.
- Contoh:
Barger A, Fuhst C, Wiedemann B. Pharmacological indices in antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 893-8.

- Bila rujukan dikutip dari buku, susunan penulisannya: nama dan inisial penulis, judul karangan, nama editor, judul buku, nomor edisi, nama kota tempat buku diterbitkan, nama penerbit, tahun terbit, nomor halaman pertama dan terakhir bab yang dirujuk.

- Contoh:
 - Colson JH, Armour WJ. *Sport injuries and their treatment*. 2nd rev eds. London: S. Paul, 1986.
 - Weinstein L, Swartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Sodeman W Jr, Sodeman WA, editors. *Pathologic physiology: mechanisms of diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1974:457-2.

Lain-lain

Surat kabar :

1. Nama pengarang. Judul, *Kompas* 2007; April 10:2 (koll), 5 (kol2)

Majalah umum :

2. Nama pengarang. Judul. *Tempo* 2006; April 3:30-2.

Situs web/internet:

1. Artikel/jurnal dalam format elektronik:
McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss (homepage on the internet).
Diunduh dari http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/news_11531.html
3 Februari 2007.

Tabel

Ketik atau cetak setiap tabel dengan dua spasi pada lembar terpisah. Setiap tabel diberi judul singkat dan nomor berurut sesuai dengan urutan pengutipannya yang pertama kali di dalam teks.

Ilustrasi

Ilustrasi dapat berupa gambar yang dilukis secara professional dan difoto, cetak mengkilap hitam putih berukuran maksimum 203 x 254 mm, atau berupa foto slide berwarna.

Honorarium

Untuk setiap tulisan yang dimuat tersedia uang lelah sebesar Rp. 250.000,- (dua ratus lima puluh ribu rupiah).

**Check list makalah Majalah Kedokteran FK UKI
(Artikel Asli)**

Judul Makalah:	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
Judul : apakah terdiri atas 12-15 kata	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
Hard copy rangkap dua	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
Bentuk Elektronik	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
Afiliasi: apakah sudah lengkap	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>

Abstrak:

1. Satu paragraf ?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
2. Bahasa Indonesia?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
3. Bahasa Inggris?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
4. Terdiri atas paling banyak 250 kata	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
5. Kata kunci?	ada <input type="checkbox"/>	tidak ada <input type="checkbox"/>

Pendahuluan

1. Ada/tidak ada	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
2. Tujuan penelitian?	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>

Bahan dan Cara

1. Ada	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
2. Tidak ada	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
3. Memuat semua metode yang akan dikerjakan?	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>

Hasil

1. Memuat hasil penelitian	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
2. Terpisah dari diskusi	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>

Diskusi

Terpisah dari Hasil	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
---------------------	-----------------------------	--------------------------------

Daftar Pustaka

1. Disusun menurut cara Vancouver?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
2. Sebagian besar pustaka 10 tahun terakhir?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>

Persetujuan Penulis

No	Nama	Penulis	Tanda Tangan
1.		Koresponden
2.		Pertama
3.		Pendamping
4.		Pendamping
5.		Pendamping
6.		Pendamping
7.		Pendamping

beri tanda ✓

Catatan: - diserahkan bersama makalah yang dikirimkan
 - dapat discan/foto dan dikirim melalui email majalah_fkuki@yahoo.com

**Check list makalah Majalah Kedokteran FK UKI
(Tinjauan Pustaka)**

Judul Makalah:	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
Judul : terdiri atas 12-15 kata	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
<i>Hard copy</i> rangkap dua	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
Bentuk Elektronik	ada <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
Afiliasi: Apakah sudah lengkap	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
Abstrak:		
1. Satu paragraf ?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
2. Bahasa Indonesia?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
3. Bahasa Inggris?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
4. Terdiri atas paling banyak 250 kata	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
5. Kata kunci?	ada <input type="checkbox"/>	tidak ada <input type="checkbox"/>
Pendahuluan	ada <input type="checkbox"/>	tidak ada <input type="checkbox"/>
Isi sesuai judul?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
Daftar Pustaka		
1. Disusun menurut cara Vancouver?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>
2. Sebagian besar 10 tahun terakhir?	ya <input type="checkbox"/>	tidak <input type="checkbox"/>

Persetujuan Penulis

No	Nama	Penulis	Tanda Tangan
1.		Koresponden
2.		Pertama
3.		Pendamping
4.		Pendamping
5.		Pendamping
6.		Pendamping
7.		Pendamping

beri tanda ✓

Catatan: - diserahkan bersama makalah yang dikirimkan
 - dapat discan/foto dan dikirim melalui email majalah_fkuki@yahoo.com

Editorial

Retno Wahyuningsih

Majalah Fakultas Kedokteran UKI

Menurut kamus besar bahasa Indonesia kata herba mengandung makna tumbuhan atau terna. Dalam dunia medis kata herba dikaitkan dengan tanaman atau bagian tanaman yang berkhasiat obat.¹ Di Indonesia, herba telah lama dikenal sebagai jamu yang dipakai untuk pengobatan alternatif. Jamu terdiri atas bagian – bagian tanaman seperti daun, bunga, buah, batang dan akar yang dianggap memiliki khasiat obat. Jamu telah mengarungi jaman dan telah lama digunakan sebagai bahan kosmetik, dan berperan dalam bidang kesehatan baik bersifat promotif, preventif maupun kuratif.¹ Menurut riset kesehatan dasar (Riskedas) Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2010, sebanyak 59,12% penduduk Indonesia pernah menggunakan jamu. Penggunaannya sangat luas, tersebar di perkotaan maupun pedesaan, meliputi berbagai kelompok umur dari anak sampai dewasa, laki-laki dan perempuan.² Sehingga secara empiris, khasiat dan keamanannya telah terbukti, namun hal itu tidak menjadikan jamu sebagai bagian penting ilmu kedokteran modern. Penelitian Simatupang *et al.* tentang persepsi dan penggunaan herba di kalangan dokter memperlihatkan rendahnya minat para dokter terhadap penggunaan herba sebagai bagian pengobatan. Peneliti mengusulkan agar penelitian tentang obat herba perlu dilanjutkan sampai ke uji klinis sehingga para praktisi kedokteran akan lebih yakin pada khasiat dan keamanannya. Di China, ilmu kedokteran modern berjalan beriringan dengan pengobatan tradisional bahkan saling menunjang. Pengobatan tradisional membuktikan diri sejajar dengan ilmu kedokteran modern dan menjadi sumber pengetahuan dan ekonomi yang besar.

Indonesia adalah negara yang memiliki kekayaan hayati yang luar biasa besar. Berbagai tanaman yang berkhasiat obat seperti lidah buaya yang digunakan untuk sariawan dan sakit kepala sangat mudah ditemukan (Pringgoutomo dikutip dari Wahyono¹). Peneliti lain, Hidayat dan Hardiansyah³ menemukan puluhan tanaman obat di kawasan hutan Sintang Kalimantan, padahal penelitian dilakukan pada wilayah terbatas. Bahkan tanaman yang dianggap merusak, ganja – *Cannabis sativa*, kini diketahui memiliki khasiat obat, tumbuh dengan baik di Indonesia.^{4,5}

Kekayaan hayati yang luar biasa tersebut memiliki nilai ekonomi tinggi dan, menunggu kita untuk di gali dan digunakan. Menjadi tantangan bagi kita untuk menggunakan semua sumber yang ada demi masa depan yang lebih baik.

Daftar Pustaka

1. Wahyono. Eksistensi dan perkembangan obat tradisional Indonesia (jamu) dalam era obat modern. Pidato pengukuhan jabatan guru besar pada Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada, Yogyakarta, 2008.
2. Kementerian Kesehatan. Riset kesehatan dasar (Riskedas) 2010. Jakarta: 2010.
3. Hidayat D, Hardiansyah G. Studi keanekaragaman jenis tumbuhan obat di kawasan IUPHHK PT. Sari Bumi Camp Tontang, Kabupaten Sintang. Vokasi. 2012; 8: 61-8
4. Alpert JS. Editorial: Marijuana as diabetic control. Am J Med. 2013; 126(7): 557-8
5. Penner EA, Buettner H, Mittleman MA. The impact of marijuana use on glucose, insulin, and insulin resistance among US adults. Am J Med. 2013;126 (7): 583-9

Perception and Use of Herbal Medicine by Medical Doctors

Abraham Simatupang, Mulyadi Djojoputro, Agus W. Nugroho

Department of Pharmacology and Therapy – Faculty of Medicine
Universitas Kristen Indonesia, Jakarta

Abstract

Since 1995, the Government has encouraged people to establish Centre of Development and Implementation of Traditional Medicine or *Sentra Pengembangan dan Penerapan Pengobatan Tradisional (SP3T)* through the Ministry of Health's decree No. 0584/Menkes/SK/VI/1995. At the moment several centers have been realized and provided herbal medicine (HM) in their service. The aim of the survey was to get the picture of the perception and the usage of HM by medical doctors. Questionnaires were distributed by online system to 267 doctors. The results showed that 53% respondents were 41-55 years old, whereas 47% were 40 or younger, more than half (59%) were female. With regards to their medical specializations 29% were GPs, 18%, internists, 6% neurologists and obstetricians, and 41% other specializations. Sixty five percent respondents did not prescribe HM but 35% prescribed occasionally. Those who are not practicing or prescribing HM to their patients stated that they never learnt it (41%), were doubtful to its efficacy (41%), knew nothing about HM (29%), and were concern about the quality (18%). Although HM is relatively cheaper than modern medicine (59%), but 82% respondents stated that information on HM is lacking. They proposed that awareness about HM should be increased through seminars (88%), courses/workshops (53%), journal publication (63%), brochures and leaflets (24%), and medical *representative* (18%). The use of HM by respondents is mainly for non-specific diarrhea (63%), hypertension and rheumatoid arthritis (38%), hypercholesterolemia (25%) and diabetes mellitus (13%). Respondents agreed that HM should be taught in medical schools (94%) for at least one semester (60%) or two semesters (40%).

Keywords: phytopharmaca, medical education, perception, herbal medicine

Persepsi dan Penggunaan Obat Herba oleh Dokter

Abstrak

Sesuai dengan Keputusan Menteri Kesehatan No. 0584/Menkes/SK/VI/1995, sejak 1995 Pemerintah telah menganjurkan masyarakat untuk membentuk Sentra Pengembangan dan Penerapan Pengobatan Tradisional (SP3T). Saat ini sudah ada beberapa pusat pelayanan pengobatan herba. Tujuan survei ini untuk mendapatkan gambaran tentang persepsi dan penggunaan obat herba (OH) oleh para dokter. Kuesioner disebarikan secara daring kepada 267 alumni dan non-alumni Fakultas Kedokteran UKI. Hasilnya memperlihatkan 53% responden berusia 41-55 tahun, 47% berusia sampai 40 tahun, serta 59% terdiri atas perempuan. Dari segi spesialisasi didapatkan 29% dokter umum, 18% spesialis penyakit dalam, 6% spesialis penyakit syaraf dan ahli kandungan sedangkan 41% memiliki spesialisasi lain. Enam puluh lima persen responden tidak meresepkan OH dan hanya 35% responden yang meresepkan secara tidak rutin. Hal itu karena mereka tidak pernah belajar OH (41%), tidak yakin akan efikasinya (41%), tidak tahu sama sekali tentang OH (29%) dan tidak yakin akan mutunya (18%). Meskipun OH relatif lebih murah daripada obat konvensional (59%) tapi 82% responden menyatakan informasi tentang OH sangat kurang. Mereka mengusulkan agar informasi OH ditingkatkan melalui seminar (88%), kursus/lokakarya (53%), publikasi lewat jurnal (63%), brosur dan liflet (24%) dan *medical representative* (18%). Penggunaan OH oleh responden terutama untuk diare non-spesifik (63%), hipertensi dan artritis reumatoid (38%), hiperkolesterolemia (25%) dan diabetes mellitus (13%). Responden setuju agar OH diajarkan di fakultas kedokteran (94%) sekurang-kurangnya satu semester (60%) atau dua semester (40%).

Kata kunci: fitofarmaka, pendidikan kedokteran, persepsi, obat herba

The paper was presented partially at the International Symposium & Seminar - Use of Herbs for Prevention of Vascular & Neurodegenerative Diseases, 8-9 March 2013 Faculty of Medicine, Brawijaya University, Malang.

Introduction

The use of herbal medicine (HM) is globally expanding. Once known as a product of local knowledge and use locally by indigenous people, the usage of HM becomes world-wide.¹ Up to now medical practice and public health services in countries, such as Germany, China, East Asia, India, Far East and South East Asia, countries, are also offering alternative or herbal medicine to their patients.²⁻⁴ As a consequence, the need of evidence on efficacy and safety is certainly high as is directed by the World Health Organization (WHO) guidelines on herbal medicine.⁵ ⁶ Although the use and acceptance of HM by patients and public have been increasing, there is a great portion of medical doctors who refuse to use or ignore the usage of HM. A survey in Queensland, Australia, found that general practitioners (GPs) lack knowledge and require information on complementary medicine, although most of them use complementary medicine, including HM for their patients either by self-medication or in-addition to their concurrent use of conventional medicine.⁷

Jamu, a specific name for Indonesia's HM and like any other HMs, has its own tradition and used within certain cultures in Indonesia. The Ministry of Health's decree, released in 1995, encouraged every particular health center in Indonesia to establish the Centre of Development and Implementation of Traditional Medicine or *Sentra Pengembangan dan Penerapan Pengobatan Tradisional* (SP3T).⁸ In order to enhance clinical research on HM, and to increase the "body of knowledge" on HM, in 2010, again the Ministry of Health initiated clinical-based research on *jamu* through Permenkes No. 003/Menkes/Per/I/2010.⁹ The first center "Hortus Medicus", was

established in Tawangmangu, Central Java, which formerly known as the center for cultivating medicinal plants. Under this decree, however, the center receives patients and offers them herbal medicine. In the center, every case has been carefully recorded as a pre- and post-intervention treatment. This initiative will hopefully establish a strong and large clinical evidence of the efficacy of *jamu* for certain ailments.

To date, there is no published study on perception and usage of HM by the Indonesian medical doctors. We only found one study that revealed the perception and knowledge of risk of *jamu* among the urban consumers.¹⁰ Therefore, the aim of the study was to evaluate the perception and usage of HM by medical doctors in Indonesia.

Method

An online questionnaire was developed and distributed to 267 medical doctors graduated from the medical school of Universitas Kristen Indonesia (UKI). There were 17 items in the questionnaire comprised of demographic characteristics, perceptions and usage pattern of herbal medicine by the respondents. The responses were automatically tallied and summarized by the online system of the computer that equipped with Google's database software. The collected data are descriptively presented.

Results

The response rate of the survey was 72% (192/267), which comprised of 111 (58%) male and 81 (42%) female. The general demographic of respondents is presented in Table 1.

Table 1. Characteristics of Respondents and the Pattern of HM Usage

Characteristics			Use of herbal medicine					
			Never		Sometimes		Often	
		n (%)	n	%	n	%	n	%
Age (years)	<30	33 (17)	10	5.2	21	10.9	2	1
	31-40	48 (25)	15	7.8	29	15.1	4	2
	41-55	103 (54)	80	41.6	22	11.4	1	0.5
	>55	8 (4)	6	3.1	1	0.5	1	0.5
		192 (100)	111	57.7	73	37.9	8	4
Medical specialization	General practitioner	55 (29)	45	23.4	8	4.1	2	1
	Internist	48 (25)	44	23.4	4	2	0	0
	Obstetric-gynecologist	8 (4)	8	3.6	0	0	0	0
	Neurologist	8 (4)	8	3.6	0	0	0	0
	Others	72 (38)	51	26.5	18	9.3	3	2
	192 (100)	156	81.3	30	15.7	5	3	
Practice site	Hospital	81 (42)	78	40.6	2	1	1	0.5
	Private	88 (46)	70	36.4	10	5.5	8	4.1
	Polyclinic	23 (4)	20	10.4	1	0.5	2	1
		192 (100)	168	87.4	13	7.0	11	5.6
Practice years	< 5 years	63 (33)	45	23.4	15	7.8	3	1.5
	6-10 years	48 (25)	26	13.5	18	9.4	4	2.1
	10-20 years	73 (38)	50	26.4	18	9.4	5	2.6
	>20 years	8 (4)	6	3.1	1	0.5	1	0.5
	192 (100)	127	66.1	52	27.1	13	6.8	

Twenty-five percent of respondents who use and prescribe HM in their daily practice admitted that they use reference from their colleagues who also use HM in their

practice; 25% of respondents use empirical data of HM; and 50% of respondents rely on scientific data such as toxicology and clinical trials found in journals.

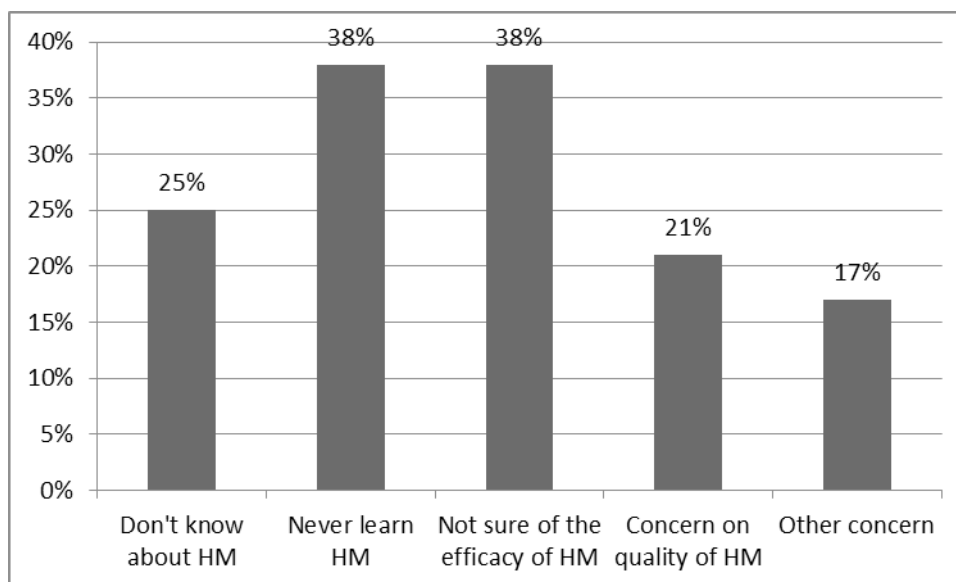


Figure 1. Distribution of respondents' reasons of not using HM

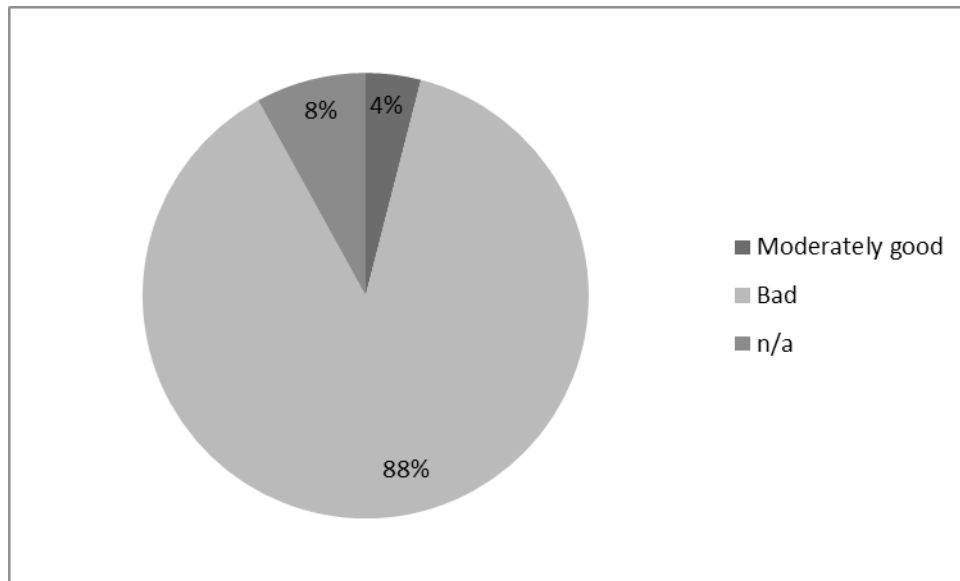


Figure 2. The quality and comprehensive information on HM

Concerning the information on HM that is needed for health care providers in deciding their options to prescribe or not prescribe is depicted in Figure 2, whilst Figure 3 shows

the suggestions from the responders on the strategies to be implemented in spreading the information on HM among the medical doctors.

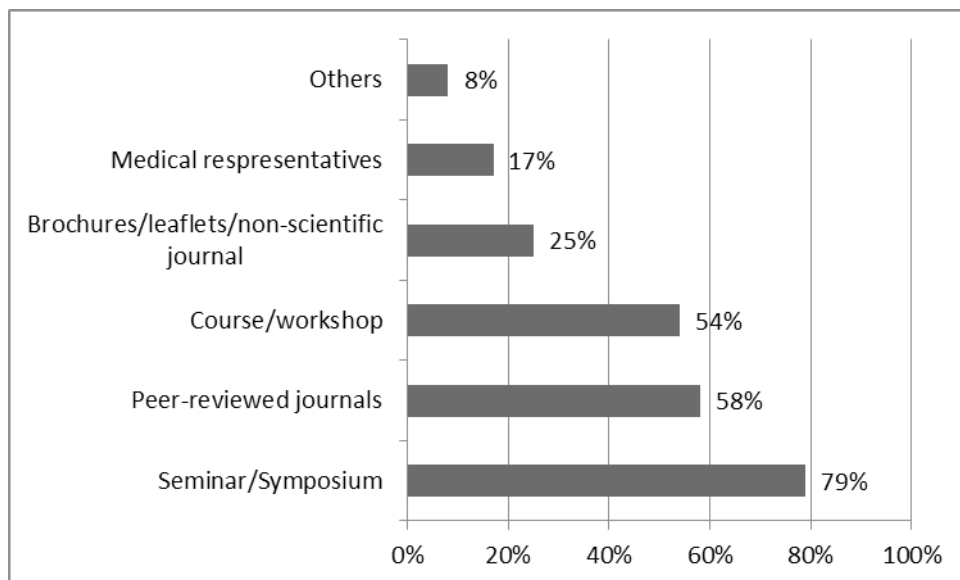


Figure 3. Suggested strategies to increase awareness and spread of information on HM to medical doctors

Discussion

The increasing trend of herbal medicine usage in the last 20 years by most of the people through self-medication is inevitable; however most of the care giver especially medical doctors are still reluctant to use HM in their daily practices. Consistent with other study¹¹, in accordance to the age, 58% of our respondents are not practicing or prescribing any HM to their patients (Table. 1) and this is due to lack of competency on HM (38%), doubtful to its efficacy (38%) or their concern on the quality or product standardization practices of HM. As depicted in Figure 1, there are two highest main reasons that respondents reluctant to use or prescribe HM, namely, their basic knowledge about HM and lack of efficacy. A survey done in the United Kingdom also revealed that knowledge and understanding were also low (very poor: 10.4%; quite poor: 36.2%, respectively). Around 75% respondents answered that in some circumstances HM did help and 22.2% of them even did not believe in HM.¹² In order to increase comprehensive information on HM's efficacy and safety to medical doctors, our study showed (Figure 3) that seminars and symposiums second to publication in peer-reviewed journals would be an effective strategies.

It is shown in some studies, although the use of HM in general practice and in public are increased, knowledge and information on HM were insufficient either in teaching hospital or in school of pharmacies.^{2,4,13,14} These facts are in accordance to our results (Figure 2). Furthermore, a comprehensive literature and learning methods on HM in Indonesia are not yet available. In some countries pharmacopeia of HM are available not only to health personnel but also to public. Information about HM is made obviously even easier through web-based database that is accessible to the people.^{12,15,16}

One important issue that was brought by respondents is evidence of clinical efficacy of HM which should be made through rigorous (controlled and randomized) clinical trial.^{1,17,18} Traditional chinese medicine (TCM) and Indian traditional medicine, particularly, have been studied according to the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) approach, but clinical trial of Indonesian HM is still rare or the studies are still focus on pre-clinical trials.^{16,17,19} Recently, Rochsismandoko *et al*²⁰ published their clinical trial results of propolis, a resin collected by bee from various plants, which contain among others flavonoids, phenolic acids, vitamins, amino acids on patients with dengue hemorrhagic fever (DHF). It showed that propolis could shorten the length-of-stay (LOS) of the patients. This study, thought to be the first clinical trial of its kind in Indonesia, was conducted in single-blinded randomized-controlled trial mode, with only 20 patients. To increase the level of the clinical evidence, further study with more numbers of patients should be done.

Early exposure of knowledge and practice of HM to medical students are important so many doctors will prescribe HM to their patients in the future. As it is acknowledged by the respondents in this study that most of conventional medical schools, except in some medical schools in China, have not accepted or adopted the complementary and alternative medicine (CAM), including herbal medicine, into their curricula. If CAM is to be included in the curriculum, issues related to the origin of culture, beliefs and practices within the particular society, like Ayurveda mostly practiced in India, and TCM in China should be put into consideration. Medical schools in Indonesia, for example, can not directly place Ayurveda or TCM or others from various cultures into the curricula. Some of the Indonesian traditional

medicine, unfortunately, is not well written or documented as a complete system of knowledge and practice of health like the conventional medicine.¹⁷ Therefore, we have to gather and collect amount of data of ethno botany and ethno pharmacology from various parts of Indonesia and start to establish a comprehensive knowledge of traditional health system.

Conclusions

The findings of this survey indicate that despite the endorsement of Indonesian government to health providers to use HM in their daily practice, medical doctors are still reluctant to prescribe HM for their patients due to lack of comprehensive information on efficacy, safety and quality. More clinical evidences, which can be gathered from properly designed clinical trials, are still needed. Intensive dissemination through publications in peer-reviewed journals, seminars, workshops and courses could also enhance the knowledge of medical doctors on HM. Moreover, HM could be introduced and taught to medical students which could enhance the perception and use of HM by medical doctors.

Reference

1. Firenzuoli F and Gori L. Herbal Medicine Today: Clinical and Research Issues. *eCAM* 2007; 4(S1)37–40.
2. Joos S, Glassen K, Musselmann B. Herbal medicine in primary care in Germany: The patient's perspective. *Evidence-Based Complement Alternat Med*. 2012, doi: 10.1155/2012/294638.
3. Yi-Hsien Lin, Kuang-Kuo Chen, and Jen-Hwey Chiu. Co-prescription of Chinese herbal medicine and western medications among prostate cancer patients: A population-based study in Taiwan. *Evidence-Based Complement Alternative Med*. 2012, doi:10.1155/2012/147015.
4. Ghia Canna J and Jha Rajesh K. Influence of knowledge on attitude and practice of health care professionals regarding use of herbal medicines in a tertiary care teaching hospital: A cross-sectional survey. *Internation J Res Pharmaceut Biomed Scien*. 2012; 3 (3): 1215-9.
5. WHO Guidelines for assessing quality of herbal medicine with reference to contaminants and residues. 2007. [cited 2012 June]; Available from <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14878e/s14878e.pdf>.
6. WHO Guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines. 2007. [cited 2012 July]; Available from <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14215e/s14215e.pdf>
7. Janamian T, Myers SP, O'Rourke P, and Eastwood H. Responding to GPs' information resource needs: implementation and evaluation of complementary medicines information resource in Queensland general practice. *BMC Complement Alternat Med*. 2011, 11:77.
8. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 0584/MENKES/SK/VI/1995 Tentang Sentra Pengembangan dan Penerapan Pengobatan Tradisional. [cited 2012 January]; Available from http://tradkom.com/wp-content/uploads/2013/02/2_Kepmenkes_1995_0584_Pembentukan-Sentra-P3T.pdf.
9. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor: 003/MENKES/PER/I/2010 Tentang Sainifikasi Jamu dalam Penelitian Berbasis Pelayanan Kesehatan; [cited 2012 January]; Available from <http://www.gizikia.depkes.go.id/wp-content/uploads/downloads/2012/07/permenkes-003-tahun2010.pdf>.
10. Torri MC. Knowledge and risk perceptions of traditional jamu medicine among urban consumers. *European J Medicinal Plants*. 2013; 3(1): 25-39.
11. Garg V, Dhar VJ, Sharma A, Dutt R. Facts about standardization of herbal medicine: A review. *J Chinese Integrat Med*. 2012; 10: 1077-82.
12. Anonym. Results of Survey on Herbal Medicines. *Drug and Therapeutics Bulletin (DTB)*; [cited 2012 June]; Available from <http://press.psprings.co.uk/dtb/april/herbmedsurvey.pdf> on June 2012.
13. Fahmy SA, Abdu S, Abuelkhair M. Pharmacists' attitude, perceptions and knowledge towards the use of herbal products in Abu Dhabi, United Arab Emirates. *Pharmacy Pract*. 2010; 8(2):109-115.
14. Rehman U, Murtaza G, Azhar S, Noreen S, Khan A, Khan A, et al. An evaluation of Pakistani

- pharmacy students' knowledge of herbal medicines in Pakistan. *African J Pharmacy Pharmacol.* 2012; 6(3): 221-4.
15. Kraft K, Hobbs C. *Pocket guide to herbal medicine.* Stuttgart: Thieme; 2004.
 16. Hu J, Zhang J, Zhao W, Zhang Y, Zhang L, Shang H. Cochrane systematic reviews of Chinese Herbal Medicines: an overview. *PLoS ONE* 6(12): e28696. doi:10.1371/journal.pone.0028696.
 17. Dewoto HR. Pengembangan obat tradisional Indonesia menjadi fitofarmaka. *Maj Kedokt Indon.* 2007; 7: 205-11.
 18. R Guo, P H Canter, E Ernst. A systematic review of randomised clinical trials of individualised herbal medicine in any indication. *Postgrad Med J.* 2007; 83:633-7.
 19. Gebiski V, Marschner I, Keech AC. Specifying objectives and outcomes for clinical trials. *Med J Aust.* 2002; 176: 491-2.
 20. Rochsismandoko, Eppy, Diana PP, Syafiq A, Utami S, H AznanLelo, *et al.* Uji klinis propolis ekstrak (propolis ekstrak) pada pasien demam berdarah dengue. *Medika.* 2013; XXXIX, 2: 103-11.

Operasi Seksio Sesarea pada Ibu Hamil dengan Gagal Jantung

Tigor P. Simanjuntak

Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

Abstrak

Tindakan operasi seksio sesarea adalah persalinan buatan untuk melahirkan bayi melalui operasi dinding perut dan uterus. Tindakan itu dilakukan atas indikasi obstetri atau indikasi medis. Tindakan seksio sesarea pada kehamilan dengan kelainan jantung kelas 4/ gagal jantung/ dekomposisi kordis merupakan indikasi medis yang bersifat selektif dan harus dilakukan di rumah sakit dengan fasilitas memadai. Tulisan ini akan melaporkan kasus seorang ibu berumur 37 tahun, gravida tujuh, paritas tiga, abortus tiga (G7P3A3), hamil 35-36 minggu, gemeli, anak pertama letak kepala, dan anak kedua letak sungsang, menderita kelainan jantung kelas 4 dan hipertensi gestasional. Kehamilan di terminasi dengan tindakan seksio sesarea karena pasien semakin sesak. Pasca operasi hari ke-10 ibu dan bayi pulang dengan keadaan umum baik.

Kata kunci: seksio sesarea, gagal jantung, indikasi

Cesarean Section in Pregnancy with Heart Failure

Abstract

Cesarean section is an artificial labor of a fetus through incisions on the abdominal and the uterine wall. The surgery was performed based on medical or obstetric indication. Cesarean section in grade 4 heart disease/ heart failure/cardiac decompensation during pregnancy is a selective medical indication, and should be performed in hospital with appropriate facility. This paper reports a case of a female, 37 years old, seventh gravid, three parities, and three abortions (G7P3A3). She was pregnant for 35- 36 weeks, twin pregnancy, and the first baby was head presentation, the second baby was breech presentation, and the mother having grade 4 heart disease, and had gestational hypertension. Pregnancy was terminated by cesarean section because the patient was getting more dyspneic. Ten days after surgery the mother and the babies were released from the hospital in a good condition.

Key word: cesarean section, heart failure, indication

Pendahuluan

Persalinan dengan seksio sesarea (SS) adalah persalinan buatan dengan tindakan operasi pada dinding perut dan uterus.^{1,2} Tindakan SS dapat dilakukan atas indikasi obstetrik atau indikasi medis.^{1,3,4} Persalinan dengan seksio sesarea pada ibu hamil dengan penyakit jantung kelas 4/ gagal jantung/ dekomposisi kordis merupakan indikasi medis dan harus dilakukan di rumah sakit yang didukung oleh tim anastesi yang baik, tim kardiologi, fasilitas rumah sakit yang memiliki ruang perawatan intensif/*intensive care unit* (ICU), karena toleransi operasi pada pasien tersebut sangat buruk.^{1,5-7}

Penyakit jantung yang dihubungkan dengan kehamilan untuk pertama kalinya diperkenalkan dengan istilah kardiomiopati pada tahun 1937. Kemudian Demakis *et al* (dikutip dari Sliwa *et al* ⁶) pada tahun 1971 melaporkan kardiomiopati terjadi pada periode peripartum. Definisi kardiomiopati peripartum terus mengalami penyempurnaan namun masih terjadi kontroversi. Acuan yang dikeluarkan oleh *The National Heart, Lung, and Blood Institute and the Office of Rare Diseases Research*, Amerika Serikat, pada tahun 2000, menetapkan definisi kardiomiopati peripartum adalah penyakit/ gagal jantung idiopatik yang ditandai dengan disfungsi ventrikel kiri dan terjadi pada periode akhir kehamilan hingga lima bulan pasca salin.⁷

Penyakit jantung pada kehamilan merupakan masalah non obstetrik yang sangat penting dalam kehamilan dan persalinan. Angka kejadian penyakit tersebut bervariasi di setiap daerah dan negara. Di Amerika Serikat (1990- 2002) diperkirakan satu dari 2200 kelahiran hidup,⁸ sementara di Jepang terjadi pada satu dari 6000 kelahiran hidup.¹ Insidens kematian ibu hamil dan melahirkan dengan penyakit jantung di RS. Hasan Sadikin - Bandung pada tahun 2004-2007 sebesar 20% (8 dari

40 kasus),⁴ sedangkan di Rumah sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) - Jakarta pada tahun 2001 sekitar 10,3%, dan merupakan urutan keempat penyebab kematian ibu hamil dan melahirkan setelah eklampsia, perdarahan, dan infeksi.^{4,7}

Etiologi kardiomiopati peripartum tidak diketahui dengan pasti, diduga berhubungan dengan faktor genetik, miokarditis yang disebabkan virus, proses autoimun, respons imun ibu hamil yang tidak baik, dan kegagalan jantung mengadaptasi perubahan hemodinamik, dan kardiovaskular pada kehamilan.^{8,9} Faktor resiko yang penting antara lain usia saat hamil diatas 30 tahun, multiparitas, kehamilan kembar, obesitas, hipertensi kronik, ada preeklamsia, riwayat hipertensi, dan penggunaan obat tokolitik dalam waktu lama, serta penggunaan obat vasodilator pada hipertensi.^{7,10-13}

New York Heart Association (NYHA) pada tahun 1979, membuat klasifikasi penyakit jantung yang masih digunakan sampai sekarang. Klasifikasi tersebut berdasarkan status fungsional, yaitu: derajat 1, aktivitas biasa tidak terganggu; derajat 2, keluhan sesak timbul saat melakukan aktivitas sehari-hari; derajat 3, keluhan sesak, nyeri dan palpitasi saat melakukan aktivitas ringan; dan derajat 4, keluhan sesak meskipun tidak melakukan aktivitas/ waktu istirahat dan terdapat gejala gagal jantung/ dekomposisi kordis.^{1,3,4,14}

Penatalaksanaan persalinan kala 2 pada ibu hamil dengan penyakit jantung tergantung pada derajat penyakitnya. Ibu hamil dengan penyakit jantung derajat 1, dapat melakukan persalinan spontan dan ibu boleh meneran. Penatalaksanaan persalinan kala 2 pada ibu hamil dengan penyakit jantung derajat 2-4, ibu tidak boleh meneran karena akan menambah beban jantung, dan lamanya kala 2 harus dipersingkat. Oleh sebab itu persalinan kala 2 dilakukan dengan tindakan ekstraksi forseps. Khusus untuk kelainan jantung derajat 3-4 persalinan

sebaiknya didampingi ahli penyakit jantung untuk menatalaksana manifestasi gagal jantung akut yang mungkin terjadi, dan harus segera ditangani secara optimal supaya tidak menyebabkan kematian ibu.^{1,3-5,14}

Pada tulisan ini akan dilaporkan kasus kardiomiopati peripartum dengan penyakit jantung derajat 4, dan hipertensi gestasional, pada ibu umur 37 tahun dengan gravida tujuh, paritas tiga, abortus tiga (G7P3A3).

Laporan kasus

Seorang ibu hamil berusia 37 tahun, G7P3A3, berdasarkan hari pertama haid terakhir (HPHT) usia kehamilannya 35-36 minggu. Datang ke poliklinik kebidanan dengan keluhan merasa sesak jika beranjak dari kursi dan berjalan di rumah. Pasien juga mengeluh sulit tidur pada malam hari karena merasa sesak, sehingga pasien sering terbangun dan harus duduk supaya sesaknya berkurang. Pasien tidak memiliki riwayat sakit paru, jantung, darah tinggi, hati, dan ginjal.

Pada pemeriksaan fisik ditemukan kesadaran kompos mentis dan pasien tampak sesak. Tekanan darah 160/ 90 mmHg, frekuensi nadi 120 kali/menit, frekuensi nafas 36 kali/menit. Palpitasi positif, paru-paru dalam batas normal, frekuensi jantung 120 kali/menit, tidak terdapat sistolik murmur maupun gallop. Kedua kaki edema, dan pemeriksaan fisik lainnya memperlihatkan kondisi pasien dalam batas normal.

Pada pemeriksaan obstetri perut tampak membuncit, tinggi fundus uteri 36 cm. Pada palpasi teraba dua kepala dan dua bokong, detak jantung janin dalam batas normal, dan hasil ultrasonografi kebidanan didapatkan hamil 35-36 minggu, gemeli anak pertama letak kepala, dan anak kedua sungsang. Pasien dirawat inap dengan diagnosis kerja G7P3A3, hamil 35-36 minggu, gemeli anak pertama letak kepala, dan anak kedua sungsang dan penyakit jantung derajat 2-3

serta hipertensi gestasional.

Pada pemeriksaan elektrokardiografi (EKG) didapatkan gambaran takikardi tanpa gambaran patologis lainnya. Hasil pemeriksaan laboratorium memperlihatkan nilai Hb 9,8 gr%, albumin 1,5 gr/l, dan hasil pemeriksaan laboratorium lainnya (SGOT, SGPT, ureum, kreatinin, GDS, elektrolit darah, urin lengkap) dalam batas normal. Pasien diobservasi di ruang perawatan kebidanan untuk perbaikan keadaan umum. Pasien di rawat bersama dengan SMF Ilmu Penyakit Dalam (IPD), dan dikonsultasikan ke SMF Kardiologi dengan jawaban , *decompensatio cordis grade 3-4*. disarankan penilaian fungsi jantung dengan eko kardiografi.

Setelah 36 jam perawatan, pasien mengeluh semakin sesak, keadaan umum tampak sakit berat, kesadaran masih kompos mentis, tekanan darah 180/100 mmHg, frekuensi nafas 40 kali/menit, frekuensi nadi 120 kali/menit, detak jantung janin dalam batas normal. Setelah dievaluasi oleh dokter penyakit dalam, disarankan pemberian oksigen menjadi 5l/menit, furosemid dua ampul intra vena, pemeriksaan analisis gas darah, perawatan di ruang *high care unit* (HCU), dan kehamilannya diterminasi dengan seksio sesarea.

Kepada keluarga dijelaskan tentang perkembangan penyakit pasien, dan rencana tindakan/ pelaksanaan terminasi kehamilan dengan SS, serta prognosis penyakitnya. Keluarga pasien setuju untuk SS sekaligus tindakan kontrasepsi permanen (tubektomi bilateral).

Tindakan SS dilakukan dengan narkose umum, bayi pertama lahir dengan berat 2200 gram, Apgar score 6/8, sedangkan bayi kedua lahir dengan berat badan 2000 gram dan Apgar score 6/8. Selanjutnya kedua bayi ditangani oleh tim dokter anak. Selama operasi tekanan darah, frekuensi jantung, dan saturasi oksigen terkontrol dengan baik. Perdarahan selama operasi sekitar 300-400 cc.

Pasca operasi pasien di rawat di HCU selama lima hari, setelah itu dipindahkan ke bangsal kebidanan selama lima hari. Pasien pulang dalam keadaan sehat dan kedua bayinya hingga saat pulang dalam keadaan baik.

Diskusi

Kardiomiopati pada kehamilan atau *peripartum cardiomyopathy* adalah kelainan otot jantung spesifik yang timbul pada akhir kehamilan atau awal masa nifas. Kriteria diagnostik pertama kali dibuat oleh Demaskis *et al* pada tahun 1971 (dikutip dari Sliwa, *et al*⁶), yaitu gagal jantung yang timbul pada bulan-bulan terakhir kehamilan atau dalam kurun waktu lima bulan setelah melahirkan, tidak ada penyakit jantung yang diketahui sebelumnya, tidak ada penyebab penyakit jantung yang dapat diidentifikasi, serta disfungsi sistolik ventrikel kiri yang memenuhi kriteria secara ekokardiografi (fraksi ejeksi < 45%, *fractional shortening* < 30%, dan atau dimensi sistolik akhir > 2,7cm/m²). Berdasarkan definisi tersebut, maka untuk dapat menegakkan diagnosis penyakit selain anamnesis dan pemeriksaan fisik, harus dilakukan ekokardiografi.⁵⁻⁷

Gejala kardiomiopati peripartum sama dengan gejala gagal jantung pada umumnya. Gejala dan tanda awal kardiomiopati peripartum mirip seperti keluhan pada kehamilan normal seperti kaki bengkak, sesak pada saat beraktifitas, tidur lebih nyaman dengan menggunakan bantal yang tinggi, sering terbangun malam hari karena sesak, dan batuk-batuk yang menetap. Rasa tidak nyaman di perut karena pembesaran hati, dan nyeri kepala sering ditemukan sebagai gejala sekunder pada kardiomiopati peripartum. Hal tersebut seringkali membuat penegakan diagnosis kardiomiopati peripartum terlambat karena dianggap sebagai gejala kehamilan biasa atau kelelahan karena melahirkan dan sering terbangun malam.⁶

Pada kasus ini pasien kontrol kehamilan di poliklinik kebidanan. Keluhan sesak dilaporkan pada saat kehamilan 32 minggu. Riwayat sesak, tekanan darah tinggi sebelum kehamilan dan saat kehamilan terdahulu tidak ada. Pemeriksaan tanda vital, status generalis, dan status obstetri saat itu dalam batas normal, sehingga dokter menyimpulkan keluhan sesak tersebut sebagai hal fisiologis karena kehamilannya yang semakin membesar dan gemeli. Pasien dianjurkan rawat jalan dan kontrol dua minggu kemudian.

Saat kontrol kehamilan 35-36 minggu pasien mengeluh sangat sesak, bahkan dalam keadaan duduk. Tekanan darah pasien 160/ 90 mmHg, frekuensi nadi 120 kali/menit, frekuensi nafas 32 kali/menit, kedua tungkai bawah bengkak, *pitting edema* positif. Selanjutnya pasien dirawat inap dan dikonsulkan ke dokter spesialis penyakit dalam untuk penilaian dan perawatan bersama. Di bangsal perawatan pasien dikonsulkan ke dokter spesialis jantung, dengan diagnosis *decompensatio cordis* derajat 4. Pada kasus ini sudah dilakukan EKG dengan hasil takikardi (120 kali/menit), dan direncanakan ekokardiografi pada keesokan harinya. Ekokardiografi tidak sempat dilakukan karena pada malam harinya pasien bertambah sesak, dan tidak memberikan respons terhadap pengobatan yang sudah diberikan. Maka diputuskan untuk mengakhiri kehamilan.

Pada pemeriksaan EKG tidak ditemukan gambaran spesifik yang sesuai dengan kardiomiopati peripartum.¹⁵ Penelitian pada 97 wanita Afrika Selatan yang didiagnosis kardiomiopati peripartum, sebanyak 66% diantaranya menunjukkan kriteria voltage konsisten dengan hipertrofi ventrikel kiri, dan sebanyak 96% dengan perubahan pada segmen ST-T.⁶

Patofisiologi kardiomiopati peripartum dan penyebabnya masih menjadi perdebatan. Berbagai faktor resiko kardiovaskular yang penting seperti diabetes melitus,

merokok, dan hipertensi. Faktor lain yang berkaitan dengan kehamilan seperti umur ibu, multiparitas, penggunaan obat-obatan tokolitik yang berlebihan, malnutrisi, dan genetik saat ini sedang menjadi perhatian khusus para peneliti.⁶ Respons antigen antibodi telah banyak dibicarakan sebagai salah satu penyebab yang mungkin terjadi. Respons antibodi pada ibu terhadap antigen janin pada saat kehamilan terjadi karena sel janin menembus plasenta masuk ke dalam sirkulasi darah ibu. Sel tersebut tidak dihancurkan karena status imunologi yang lemah selama kehamilan. Bila sel janin sampai ke jaringan otot jantung, sel tersebut dapat merangsang respons autoimun. Respons imun itu diperburuk oleh pajanan antigen pada kehamilan sebelumnya.^{6,7,14} Kardiomiopati peripartum berhubungan dengan meningkatnya kadar sitokin. Hal itu diketahui berdasarkan perbandingan antara pasien kardiomiopati peripartum yang meninggal dengan pasien yang masih hidup.¹⁶ Inflamasi dan stress oksidatif diduga berhubungan dengan kardiomiopati peripartum. Hal itu terbukti dengan meningkatnya reseptor sFas/Apo-1, C-reactive protein, interferon gamma (IFN- γ), dan IL.⁶ Infeksi virus kardiotropik yang menyebabkan respons imun tubuh berbalik menyerang jaringan jantung yang menyebabkan disfungsi ventrikel. Builtman *et al.* (dikutip dari Sliwa *et al.*⁶), menyatakan bahwa Parvo virus B19, human herpes virus 6, Epstein-barr virus, dan cytomegalo virus diduga menyebabkan kardiomiopati.⁶ Hormon prolaktin yang dominan pada awal kehamilan dipecah oleh protein *cardiac cathepsin D* menjadi prolaktin seberat 16-kDA yang bersifat antiangiogenik dan pro-apoptopik.¹⁵ Penemuan tersebut membuktikan bahwa proses pemecahan prolaktin menjadi patomekanisme spesifik kardiomiopati peripartum.¹⁷

Pada kasus ini faktor resiko yang didapat adalah usia pasien 37 tahun, multi paritas

(G7P3A3), kehamilan ganda, hipertensi gestasional, anemia dan albuminemia.

Penatalaksanaan antenatal ibu hamil dengan penyakit jantung selain pengawasan perkembangan janinnya, pasien juga harus tidur cukup (sekitar 8-10 jam), menghindari infeksi jalan nafas, dan mengenali tanda dini progresifitas keluhan dekomposisi kordis, membatasi aktifitas dan penambahan berat badan yang berlebihan. Jika ada anemia, harus segera diatasi, dan tekanan darah yang tinggi juga harus dikontrol karena kedua keadaan tersebut sangat membebani pekerjaan jantung.^{8,15} Pasien juga harus memeriksakan diri ke penyakit dalam atau penyakit jantung. Pada kasus ini pengawasan antenatal hanya dilakukan oleh spesialis kebidanan, karena gejala gagal jantung baru timbul saat kehamilan 35 minggu.

Pada saat persalinan, ibu hamil dengan penyakit jantung kelas 2 - 4, pasien tidak diperbolehkan mendedan, persalinan harus diperingan dan dipersingkat dengan bantuan ekstraksi forseps. Khususnya pada kala 2-4 dan saat persalinan harus didampingi dokter penyakit dalam/ kardiologi.^{5,9} Tindakan SS bukanlah pilihan utama persalinan kala 2 dengan penyakit jantung kelas 3-4. Pada kasus ini oleh dokter kardiologi disarankan SS karena keadaan yang semakin sesak tidak berhasil diatasi dengan penatalaksanaan konservatif, seperti tidur posisi setengah duduk, pemberian oksigen nasal 5 l/menit, diuretika, dan digoksin.

Pasca SS pasien di rawat di ruang ICU selama lima hari dan memperlihatkan proses perbaikan yang signifikan. Setelah kondisinya stabil pasien pindah ke bangsal perawatan. Hari ke 10 pasca operasi pasien minta pulang karena sudah merasa enak dan baik. Saat pasien pulang tekanan darah 120/80 mmHg, frekuensi nadi 78 kali/menit, frekuensi nafas 18 kali/menit. Kedua bayi juga pulang dalam keadaan baik. Pasien dianjurkan kontrol ke poliklinik kebidanan dan poliklinik kardiologi. Saat kontrol di

poliklinik satu minggu kemudian keadaan ibu tampak lebih baik, dan tanda vital dalam batas normal.

Kesimpulan

Penyakit jantung derajat 3 - 4 dalam kehamilan adalah masalah serius di bidang obstetri, dan merupakan urutan keempat penyebab kematian ibu hamil dan melahirkan setelah eklamsi, perdarahan, dan infeksi. Persalinan dengan SS pada ibu hamil dengan penyakit jantung derajat 3 - 4 merupakan indikasi medis selektif dan harus dilakukan di rumah sakit yang dilengkapi fasilitas perawatan ICU dan dokter kardiologi. Pada kasus ini, tindakan SS dilakukan karena indikasi medis. Pascasalin keadaan ibu membaik, hal itu sesuai dengan gambaran *kardiomiopati peripartum*.

Daftar Pustaka

1. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom K, editors. Williams Obstetrics, 23rd eds. New York: McGraw-Hill, 2009.
2. Incepi MH. Operative delivery. In: Decherney A, Nathan L, Goodwin TM, Laufer N, editors. Current diagnostic and treatment obstetric and gynecologic. 11th eds. New York: McGraw-Hill, 2012. 334- 48.
3. Hamced AD, Montoro MN. Cardiac and pulmonary disorders in pregnancy. In: Decherney A, Nathan L, Goodwin TM, Laufer N, editors. Current diagnostic and treatment obstetric and gynecologic. 11th eds. New York: McGraw-Hill, 2012.
4. Alamsyah M. Manajemen risiko pada penyakit jantung dalam kehamilan. Dalam buku: Djuwanton T, Permadi W, Ritonga MA, penyunting. Bandung controversies and consensus in obstetric and gynecology. Jakarta: Sagung Seto, 2011.
5. Alwi I, Salim S. Kardiomiopati peripartum. Dalam buku: Laksmi PW, Mansjoer A, Alwi I, Setiadi S, Ranitya R, penyunting. Penyakit-
penyakit pada kehamilan: Peran seorang internis. Jakarta: Pusat penerbitan IPD FK. UI, 2008.
6. Sliwa K, Kleiner DH, Petrie MC, Mebazaa A, Pieska B, Buchmann et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J HF. 2010; 12(8):767-78
7. Elkayam U. Clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in the United States. Diagnosis, prognosis, and management. J Am Coll Cardiol. 2011;58:659-70.
8. Katie M, Tomley, Gretchen I, Well. Peripartum cardiomyopathy: A current review. J Obstet Preg. 2010; 6:1-5.
9. Shaikh N. An obstetric emergency called peripartum cardiomyopathy. J Emerg Trauma Shock. 2010; 3(1): 39-42
10. Bhattacharyy A, Basra SS, Kar B. Peripartum cardiomyopathy review. Tex Heart Inst J. 2012; 39(1):8-16
11. Coyle LJ, Jensen L, Sobey A. Peripartum cardiomyopathy review and practice guideline. Am J Crit Care. 2012; 21(2):89-98
12. Balo P, Betti I, Mangialavori G, Chiodi L, Rapisardi G, Zuppiroli A. Case report: Peripartum cardiomyopathy with predominant left ventricular diastolic dysfunction: efficacy of bromocriptine. Case report Med J. 2012; 09: 1-6
13. Safder AMB, Mir SA, Miah BM, Tamanna RJ, Mohibullah AKM. A case report on peripartum cardiomyopathy. Birdem Med J. 2011; 1(1): 37-42
14. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, Crowter, Robson. High risk pregnancy management option. 4th ed. London: WB. Sounder, 2010. 685-704
15. Braunwald. The dilated, restrictive, and infiltrative cardiomyopathies. In: Hare JM. Braunwald, editors. Braunwald's heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th eds. Philadelphia: WB Saunders Elseviers, 2008.
16. Lok SI, Kirkels JH, Klopping C, Doevendans PA, de Jonge N. Peripartum cardiomyopathy: the need for a national database. Neth Heart J. 2011; 19(3):126-33
17. Hilfiker KD, Sliwa K, Drexler H. Peripartum cardiomyopathy: recent insights in its pathophysiology. Trend Cardiovasc Med J. 2008; 18 (5): 173-9.

Diagnosis Serologis Infeksi *Human Immunodeficiency Virus*

Edyana Durman

Departemen Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

Abstrak

Jumlah penderita AIDS setiap tahun terus bertambah. Penyebabnya adalah *human immuno deficiency virus* (HIV), termasuk golongan retrovirus yang menyerang sistem kekebalan tubuh dan mampu merangsang pembentukan antibodi. Protein yang diproduksi oleh virus tersebut berupa glikoprotein (gp) 120/126, (gp) 41 & p 24, (gp) 34, (gp) 140 dan p 26. Diagnosis infeksi HIV dapat dilakukan dengan mendeteksi antibodi atau antigen. Pemeriksaan serologi yang dipakai untuk menegakkan diagnosis HIV diharapkan mempunyai sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi. Pemeriksaan yang mempunyai sensitifitas tinggi akan memberikan hasil positif pada orang yang terinfeksi HIV dan memberikan hasil negatif palsu yang kecil. Pemeriksaan yang mempunyai spesifisitas yang tinggi akan memberikan hasil yang negatif pada orang yang tidak terinfeksi HIV dan memberikan hasil positif palsu yang rendah. Metode pemeriksaan antibodi HIV terdiri atas pemeriksaan memakai metode ELISA/EIA yang harus dipastikan dengan metode western blot atau deteksi asam nukleat.

Kata kunci: HIV antibodi, ELISA, *rapid test*

Serological Diagnosis for Human Immunodeficiency Virus

Abstract

The number of people living with HIV and AIDS increasing every year. The causative agent is human immunodeficiency viruses (HIV), classified as retrovirus group which attacks the immune system and stimulates the formation of antibody. A group of proteins produced by HIV are glycoprotein (gp) 120/126, (gp) 41 & p 24, (gp) 34, (gp) 140, and p 26. Diagnosis of HIV infection can be done by detecting and measuring the antibody or antigen. Serological diagnostic should have high sensitivity and high specificity. High sensitivity test will give positive results in HIV-infected people with a very low false negative results. Whereas high specificity examination would give negative results in people who are not infected with HIV and a very low false positive results. ELISA/EIA, immunoblotting methods (western blot) and rapid method are the common available methods being used.

Key word: HIV antibody, ELISA, Rapid test

Pendahuluan

Di seluruh dunia, sejak tahun 1981 pasien terinfeksi HIV yang meninggal karena mencapai stadium AIDS berjumlah sekitar 25 000 000 orang. Di Indonesia, pada triwulan I tahun 2012 tercatat 5 991 kasus baru terinfeksi HIV dan 551 orang penderita AIDS.¹ Infeksi HIV ditularkan melalui kontak seksual, transfusi darah, secara transplasental dari ibu ke anak, penggunaan narkotika intra vena dan *needle stick injury*. *Human immunodeficiency virus* termasuk golongan retrovirus yang dapat menyerang sistem kekebalan, dan mampu merangsang pembentukan antibodi sehingga dalam tubuh penderita HIV selain ada antigen yang merupakan bagian virus juga terbentuk antibodi terhadap virus HIV.²

Sebagai reaksi terhadap infeksi, tubuh membentuk antibodi yang dapat ditemukan dalam cairan tubuh seperti darah. Hal tersebut dapat dipergunakan untuk diagnosis penyakit infeksi. Diagnosis infeksi HIV dapat dilakukan dengan deteksi antibodi. Antibodi yang paling banyak ditemukan adalah antibodi anti HIV-1. Antibodi akan terbentuk 3 – 6 bulan sesudah infeksi HIV. Sebelum periode itu antibodi belum dapat dideteksi, namun pasien dapat menularkan virus ke orang lain. Periode tanpa antibodi tersebut dinamakan periode jendela. Dengan menggunakan uji *enzyme immune assay* (EIA) generasi ketiga periode jendela dapat dipersingkat menjadi tiga minggu.

Hasil pemeriksaan serologi pada HIV sangat dipengaruhi oleh sensitifitas dan spesifisitas perangkat yang digunakan. Cara pemeriksaan yang mempunyai sensitifitas yang tinggi akan memberikan hasil positif pada orang terinfeksi HIV namun dapat memberikan hasil positif palsu, sedangkan pemeriksaan yang mempunyai spesifisitas tinggi akan memberikan hasil negatif pada orang yang tidak terinfeksi HIV dan hanya sedikit memberikan hasil positif palsu.^{3,4}

Pemeriksaan serologi untuk diagnosis HIV diharapkan mempunyai sensitifitas dan spesifisitas tinggi.⁵ Pemeriksaan serologi yang digunakan untuk diagnosis HIV adalah deteksi antibodi. Pemeriksaan tersebut terdiri atas pemeriksaan penyaring dengan metode ELISA dan *rapid*, sedangkan metode *western blot* (WB) digunakan untuk memastikan hasil pemeriksaan penyaring.

Untuk diagnosis infeksi HIV, *World Health Organization* (WHO) menetapkan tiga strategi.⁶

Strategi I, bahan klinik yang diperiksa menggunakan satu jenis pemeriksaan yang harus memiliki sensitifitas yang tinggi. Bahan klinik yang reaktif dinyatakan positif sedangkan yang tidak reaktif dinyatakan negatif. Hasil pemeriksaan strategi I tidak boleh dipakai untuk menegakkan diagnosis HIV akibat transfusi atau transplantasi.

Strategi II, semua bahan klinik diperiksa menggunakan dua jenis pemeriksaan. Pemeriksaan pertama harus lebih sensitif dibandingkan pemeriksaan kedua, memakai antigen atau prinsip reaksi berbeda dari pemeriksaan pertama. Bila pada pemeriksaan pertama hasilnya tidak reaktif dinyatakan hasilnya negatif, tetapi jika pemeriksaan pertama reaktif dan pemeriksaan kedua juga reaktif maka dinyatakan hasil pemeriksaan positif HIV. Sebaliknya bila pemeriksaan pertama reaktif sedangkan pemeriksaan kedua tidak reaktif, harus diperiksa ulang. Bila hasilnya tetap sama dinyatakan *indeterminate*. Tetapi bila pada pemeriksaan ulang, didapatkan pemeriksaan pertama tidak reaktif dan pemeriksaan kedua juga tidak reaktif maka hasilnya dinyatakan HIV negatif.

Strategi III, semua bahan klinik diperiksa menggunakan tiga jenis metode pemeriksaan. Pemeriksaan pertama harus lebih sensitif, dan pemeriksaan kedua harus menggunakan

antigen atau prinsip pemeriksaan yang berbeda dari yang pertama. Pemeriksaan yang ketiga harus menggunakan antigen atau prinsip pemeriksaan yang berbeda dari pertama dan kedua. Jika pemeriksaan pertama tidak reaktif hasil dinyatakan negatif. Tetapi bila pemeriksaan pertama, kedua dan ketiga reaktif hasil dinyatakan positif. Sebaliknya jika pada pemeriksaan pertama reaktif, pemeriksaan kedua reaktif dan pemeriksaan ke tiga tidak reaktif, atau pemeriksaan pertama reaktif, pemeriksaan ke dua tidak reaktif dan pemeriksaan ketiga reaktif maka dinyatakan *indeterminate*.^{6,7}

Pemeriksaan dengan Sistem *Enzyme Immuno Assay*

Pemeriksaan *enzyme immuno assay* (EIA) adalah jenis pemeriksaan penyaring yang efektif dan banyak dipakai untuk mendeteksi antibodi anti HIV karena mempunyai sensitifitas yang tinggi.⁸ Sebagai bahan pemeriksaan dipakai darah, cairan rongga mulut, atau urin. Umumnya metode EIA mendeteksi antibodi terhadap protein p6 dan gp 41 yang merupakan bagian virus HIV.^{9,10} Hasil pemeriksaan dibandingkan dengan nilai *cut off* yang didapat saat pemeriksaan ELISA dilakukan.

Bila nilai sampel lebih kecil dari nilai *cut off* dianggap non reaktif, tetapi bila nilai sampel lebih besar dari nilai *cut off*, pemeriksaan diulang kembali (induplikat) dengan memakai sampel yang baru. Jika hasil pemeriksaan ulangan tersebut lebih besar dari nilai *cut off* berarti hasil pemeriksaan reaktif terhadap HIV. Bila nilai sampel mendekati nilai *cut off* pemeriksaan ulang dilakukan 2-4 minggu kemudian, karena diharapkan dalam periode tersebut antibodi yang terbentuk sudah dapat dideteksi.¹¹

Hasil negatif palsu dapat terjadi karena rendahnya titer antibodi atau akibat terapi immunosupresi. Hasil positif palsu dapat terjadi karena kesalahan teknik pemeriksaan

(pencucian yang salah, suhu yang tidak tepat atau sampel terkontaminasi), sampel mengalami hemolisis atau lipemik atau terjadi reaksi silang dengan retrovirus lain. Setiap hasil pemeriksaan EIA harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan WB karena lebih spesifik.



Gambar 1. Lempeng mikro untuk uji EIA (diunduh dari virology-online.com/viruses/HIV.htm)

Pemeriksaan Western Blot

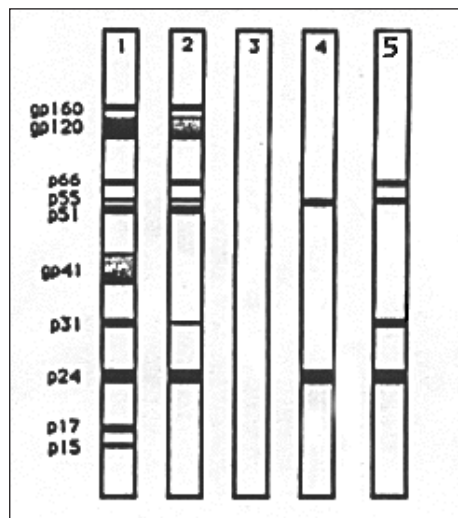
Pemeriksaan WB merupakan metode konfirmasi yang paling banyak dipakai setelah dilakukan pemeriksaan penyaring misalnya dengan EIA. Prinsip pemeriksaan nya adalah reaksi antara antibodi anti HIV dengan antigen HIV.

Protein yang berasal dari virus HIV didenaturasi dan selanjutnya dipisahkan dengan metode elektroforesis dengan menggunakan *sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel* (SDS-PAGE). Protein dengan berat molekul besar akan bermigrasi lambat, sedangkan protein dengan berat molekul ringan akan bermigrasi lebih cepat. Selanjutnya dari gel, protein ditransfer ke membran nitroselulose dan direaksikan dengan serum pasien. Selanjutnya dilakukan visualisasi hingga hasil WB terlihat sebagai pita.^{12,13,14}

Hasil dinyatakan positif bila terdapat pita sekurang-kurangnya dua dari antigen berikut ini yaitu, inti (Gag) protein (p24), (env) glikoprotein (gp41) atau gp 120/160,

sedangkan hasilnya negatif bila tidak ditemukan pita.^{15,16} Hasil pemeriksaan meragukan bila ditemukan ada pita tetapi tidak memenuhi kriteria untuk disebut positif. Menurut WHO bila hasil meragukan, dilakukan pemeriksaan ulang setelah dua minggu. Bila hasil tetap negatif selama satu bulan berarti infeksi HIV dapat disingkirkan.¹⁷

US Food and Drug Administration (FDA) menyetujui empat jenis pemeriksaan *rapid test* yaitu *OraQuick® Advance Rapid, Reveal™ G-2 Rapid HIV-1 Antibody test, Uni-Gold Recombigen, Multispot HIV-1/HIV-2*.



Gambar 2. Interpretasi hasil pemeriksaan WB untuk deteksi antibodi HIV. 1). kontrol positif (kuat), 2). kontrol positif (lemah), 3). Kontrol negatif, 4). *indeterminate profile*, 5). *indeterminate profile (highly suggestive)* (dimodifikasi dari virology-online.com/viruses/HIV.htm)

Rapid Test

Rapid test untuk deteksi antibodi anti HIV telah banyak digunakan selama dekade terakhir.¹⁸ Dasar *rapid test* adalah immunokromatografi untuk deteksi antibodi HIV-1 dan antibodi HIV-2 secara kualitatif. Pemeriksaan di atas mudah dilakukan, tidak memerlukan peralatan khusus serta tidak memerlukan tenaga terlatih. Hasilnya dapat dibaca dalam waktu kurang dari 30 menit. Karena itu *rapid test* sangat berguna untuk membantu menetapkan status medis pada orang yang diduga terinfeksi HIV sehingga dapat mengurangi penularan infeksi karena hasil pemeriksaan diperoleh dalam waktu yang singkat dan pasien dapat segera ditangani.

OraQuick Rapid HIV-1 / 2 Antibody Test

Spesimen klinik berupa darah vena, atau ujung jari dan cairan rongga mulut. Darah dimasukan ke dalam tabung pengencer yang mengandung 1 ml larutan buffer lalu dikocok hingga merata, kemudian dimasukkan alat penguji (strip/carik celup) ke dalam tabung pengencer tersebut. Cairan oral diperoleh dengan usapan pada gusi luar atas dan bawah, yang langsung dimasukan ke dalam tabung pengencer. Antibodi anti HIV pada sampel akan mengikat reagen protein A koloid emas. Kompleks antibodi HIV-protein koloid emas akan bereaksi dengan antigen di membran nitroselulosa yang mengandung peptida sintetik gp 41 (HIV-1) dan gp 36 (HIV-2) yang sesuai

Table 1. Kit untuk pemeriksaan antibodi HIV yang disetujui US *Food and Drug Administration* (FDA)

Rapid HIV test	Jenis spesimen	Sensitivitas	Spesifisitas
OraQuick® Advance Rapid	Oral fluid	99.3% (98.4–99.7)	
	Whole blood (fingerstick or venipuncture)	99.6% (98.5–99.9)	100% (99.7–100)
	Plasma	99.6% (98.9–99.8)	99.9% (99.6–99.9)
Reveal™ G-2 Rapid HIV-1 Antibody test	Serum	99.8% (99.5–100)	99.1% (98.8–99.4)
	Plasma	99.8% (99.5–100)	99.1% (98.8–99.4)
Uni-Gold Recombigen® or venipuncture HIV test	Whole blood (fingerstick)	100% (99.5–100)	99.7% (99.0–100)
Multispot HIV-1/HIV-2	Serum	100% (99.94–100)	99.93% (99.79–100)
Rapid test	Plasma	100% (99.94–100)	99.91% (99.77–100)

Dikutip dari: Greenwald *et al.*¹⁹

dengan *goat anti-human* IgG dan akan membentuk warna merah. Garis merah yang muncul di area kontrol menandakan hasil yang reaktif. Hasil dibaca dalam waktu 20 sampai 40 menit. Bila pembacaan kurang dari 20 menit (terhitung mulai carik celup dimasukan ke dalam tabung pengencer) kemungkinan akan menghasilkan negatif palsu. Sebaliknya bila pembacaan hasil lebih dari 40 menit akan memberikan hasil positif palsu. Bila tidak timbul warna merah maka dapat disebut hasil non reaktif.

Antibodi HIV-1 dan antibodi HIV-2 tidak dapat dibedakan dengan pemeriksaan ini.^{20,21} Hasil pemeriksaan yang positif lemah pada *rapid test* harus dipastikan dengan tes EIA atau Western Blot.^{9,20,22} Biasanya bahan pemeriksaan yang berasal dari cairan oral

tidak seakurat bahan dari pemeriksaan darah. Pada laporan kasus didapatkan bayi berusia di bawah 18 bulan yang diperiksa dengan rapid tes memberikan hasil negatif palsu. Hal itu mungkin disebabkan tertekannya pembentukan antibodi bayi oleh antibodi IgG ibu dan akibat imunosupresi.²¹

Polymerase Chain Reaction

Untuk diagnosis infeksi HIV selain deteksi antibodi juga dikembangkan deteksi antigen diantaranya dengan mengukur *viral load* memakai metode *polymerase chain reaction* (PCR) untuk mendeteksi asam nukleat virus HIV. Dilakukan biasanya pada bayi di bawah usia 18 bulan karena pada usia kurang 18 bulan antibodi belum terbentuk.

Tabel 2 : Perbedaan tes serologi HIV

	Elisa	WB	Rapid
Deteksi	Antibodi anti HIV IgG/ IgM	Antigen inti(Gag) protein (p 24),envelope glikoprotein (gp 41)atau gp 120/160	Antibodi HIV secara kualitatif
Kemudahan pekerjaan	Mudah dilakukan	Sulit	Mudah
Biaya	Relatif murah	Mahal	Relatif murah
Hasil	< 24 jam	> 24 jam	< 30 menit

Diadaptasi dari: Kleinman *et al.*¹⁵ Guan,¹⁶ Branson¹⁸

Dengan pengukuran HIV RNA di dalam darah, dapat dinilai besarnya replikasi virus. Tiap virus HIV membawa dua kopi RNA. Jika hasil pemeriksaan didapatkan jumlah HIV RNA sebesar 20 000 kopi per ml maka berarti di dalam tiap mililiter darah terdapat 10 000 partikel RNA virus dalam plasma yang dapat diukur secara kuantitatif melalui beberapa cara misalnya *polymerase chain reaction* (PCR), *branched-chain DNA* (b-DNA), dan *nucleic acid sequence-based amplification* (NASBA).

Pengukuran HIV RNA dengan *Polymerase Chain Reaction* (PCR)

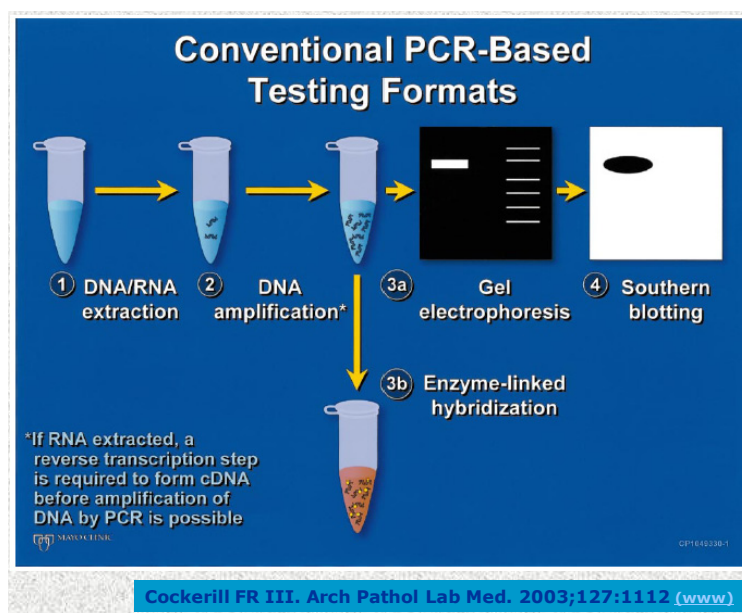
Saat ini pemeriksaan yang memiliki sensitifitas tinggi adalah amplifikasi asam nukleat RNA HIV dalam plasma dengan cara PCR. Pemeriksaan tersebut didasarkan pada amplifikasi target menggunakan enzim *reverse transcriptase-polymerase chain reaction* (RT-PCR) yang merubah RNA menjadi DNA. Dengan metode ultrasensitif tersebut dapat di deteksi RNA HIV antara 50 – 75000 kopi/ml. Antikoagulan yang dipakai untuk pemeriksian tersebut adalah

ethylene diamine tetra acetate (EDTA) dan *acid citrate dextrose* (ACD).

Pemeriksaan kuantitatif virus HIV juga dapat dilakukan dengan metode hibridisasi b-DNA yang didasarkan pada amplifikasi sinyal *branched DNA*. Pemeriksaan itu sensitifitasnya tinggi dan dapat mendeteksi hingga 50 kopi RNA/ml plasma.

Pengukuran HIV RNA dengan *Nucleic Acid Sequence-based Amplification* (NASBA)

Pada pemeriksaan NASBA, dilakukan isolasi asam nukleat dengan cara lisis, sehingga terjadi ikatan RNA virus dengan mikropartikel *silicon dioxide* (silica), diikuti amplifikasi isothermal (*target amplification*) memakai *reverse transcriptase*, *RNAase H*, dan *T7 RNA polymerase*. Sensitivitas pemeriksaan itu sekitar 40 RNA kopi/ml. Antikoagulan yang dipakai adalah EDTA, ACD, dan heparin. Hasil pemeriksaan *viral load* dikatakan bermakna bila didapatkan hasil tiga kali lebih tinggi atau lebih rendah dari hasil pemeriksaan sebelumnya.²⁴



Gambar 3. Pengukuran HIV RNA dengan *branched chain deoxyribonucleic acid* (b-DNA). Dengan cara tersebut beban virus dapat ditetapkan dan diagnosis infeksi HIV dapat ditegakkan. (Sumber: dimodifikasi dari Cockerill²³)

Penutup

Pemeriksaan utama untuk menegakkan diagnosis infeksi HIV adalah pemeriksaan serologi untuk deteksi antibodi. Pada perkembangannya juga dapat dilakukan deteksi antigen. Pemeriksaan serologi terdiri atas pemeriksaan penyaring dan pemeriksaan konfirmasi yang masing-masing mempunyai sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi. Pemeriksaan penyaring dilakukan dengan metode ELISA dan *rapid test* sedangkan metode WB digunakan untuk konfirmasi. Pemeriksaan antigen atau partikel virus dilakukan untuk menetapkan *viral load* dengan memakai metode PCR.

Daftar Pustaka

1. Komisi Penanggulangan AIDS. Diunduh dari <http://www.aidsindonesia.or.id> pada tanggal 29 Maret 2012
2. Serological test for HIV. Diunduh dari <http://www.wellness.com/reference/allergies/serological-tests-for-hiv> pada tanggal 29 Maret 2012
3. HIV test. Diunduh dari http://www.lumrix.net/medical/serology/hiv_test.html pada tanggal 29 Maret 2012
4. Tes HIV-AIDS. Diunduh dari <http://zubairidjoerban.wordpress.com/2008/07/27/test-hiv-aids> tanggal 29 Maret 2012
5. Constantine N. HIV Antibody assay .Diunduh dari <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-02-02-01> pada 30 Maret 2012
6. Yoveline A, Wahyuningsih R, Kumalawati Y, Sungkar S. Peran rapid oral HIV tes dalam diagnosis infeksi HIV. *Maj Kedokt Indon*. 2008; 58: 525–30
7. Sato PA, Maskill WJ, Tamashiro H, Heymann DL. Strategies for laboratory HIV testing: an Examination of alternative approaches not requiring western blot. *Bull World Health Organ*. 1994; 72 (1): 129–134.
8. Fletcher M, Burbano MJ, Posner G, Lopez V, Lai H, Baum MK. Diagnosis of human Immunodeficiency virus infection using an immunoglobulin E-based assay. *Clin Diag Lab Immunol*. 2000; 7:55-7
9. Khurana S, Norris PJ, Haynes BT, Park S, Sasono P, Milsana K, *et al*. HIV-selectest enzyme immunoassay and rapid test. *J Clin Microbiol*. 2010; 48: 281-85.
10. Elisa test for HIV. Diunduh dari <http://www.buzzle.com/article/elisa-test-for-hiv.html> tanggal 30 Maret 2012
11. Yeom JS, Lee JB, Ryu SH, Kang HJ, Kim S, Kim YA, *et al*. Evaluation of a new third generation ELISA for the detection of HIV infection. *Ann Clin Lab Sci*. 2006; 36:73-8
12. Western blotting: sample preparation to detection. Diunduh dari: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pmcentrez&artid=411572> pada 30 Maret 2012
13. Western Blot. Diunduh dari <http://www.piercenet.com/browse.cfm?fldID=8259A7B67DA6-41CF-9D55-AA6C14F31193> pada tanggal 30 Maret 2012.
14. Western blot test for HIV. Diunduh dari <http://westernblot.org/western-blot-test/> tanggal 30 Maret 2012.
15. Kleinman S, Busch MP, Hall L, Thomson R, Glynn S, Gallahan D, *et al*. False- Positive HIV-1 test results in a low-risk screening setting of voluntary blood donation *JAMA* 1998; 208:1080-5.
16. Guan M. Frequency, causes, and new challenges of indeterminate results in western blot confirmatory testing for antibodies to HIV. *Clin Vacc Immunol*. 2007; 14:649-59
17. Anderson GJ, M Cipolla C, Kennedy RT. Western blotting using capillary electrophoresis *Ann Chem*. 2011; 83: 1350-5.
18. Branson BM. Point-of-care rapid test for HIV antibodies. Diunduh dari <http://www.cdc.gov/hiv> pada tanggal 30 Maret 2012
19. Greenwald J L, Burstein G R, Pincus J, Branson B. A Rapid review of rapid HIV antibody tests. *Curr Infect Dis Report*. 2006; 8:125– 31
20. Pesce MA, Chow KF, Hod E, Spitalnik SL . Rapid HIV antibody testing. *Clin Pathol*. 2006; 126 : 61-70.
21. Zhang Y, Wang J, Wilson GJ, Tang YW, Zoulu H. Negative results of a rapid antibody test for HIV in 16 month-old infant with AIDS. *Ann Clin Lab Sci*. 2008; 38: 293-5
22. Geenwald JL, Burstein GR. A rapid review of rapid HIV antibody test. Diunduh dari: http://www.cdc.gov/hiv/topics/testing/resources/journal_article/pdf/rapid_review.pdf pada tanggal 20 Maret 2012
23. Cockerill FR III. Application of rapid-cycle real-time polymerase chain reaction for diagnostic testing in the clinical microbiology laboratory. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1112-20
24. Ciccaglione AR, Miceli M, Pisani G, Bruni R, Iudicone P, Costantino A, *et al*. Improving HIV-2 detection by a combination of serological and nucleic acid amplification test assay. *J Clin Microbiol*. 2010;48(8):2902-8

Kriptokokosis: Epidemiologi, Manifestasi Klinis dan Diagnosis

Robiatul Adawiyah,¹ Retno Wahyuningsih^{1,2}

¹Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,

²Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

Abstrak

Cryptococcus neoformans adalah khamir yang termasuk golongan eukariota, selnya bulat dan bersimpai. Lebar simpai ditentukan oleh respons imun pejamu, kadar CO₂, kadar zat besi, dan faktor nutrisi. Ditemukan kosmopolit, habitatnya utama di alam adalah kotoran burung merpati dan lapukan pohon. Faktor yang membantu pertumbuhannya di alam adalah pH (7,3-7,4), kelembaban tinggi, suhu (25-37°C), kurangnya sinar matahari, dan nitrogen tinggi. Faktor virulensi yang penting adalah simpai, sifat termotolerans, *alpha mating type*, kemampuan membentuk melanin, produksi manitol dan mampu terlarut dalam cairan ekstraselular. Dua spesies yang sering menginfeksi manusia adalah *C. neoformans* dan *Cryptococcus gattii*. Berdasarkan polisakarida kapsul, *C. neoformans* terbagi menjadi *C. neoformans* varietas *grubii* (serotipe A), *C. neoformans* varietas *neoformans* (serotipe D), dan hibrid (serotipe AD). Sementara itu *C. gattii* terbagi menjadi dua serotipe yaitu serotipe B dan C. *Cryptococcus neoformans* terutama menginfeksi individu imunokompromis, namun juga dapat menginfeksi pejamu imunokompeten. Sedangkan *C. gattii* lebih banyak menginfeksi pejamu imunokompeten. Jamur masuk melalui inhalasi dan kemudian dapat menginfeksi berbagai organ dengan predileksi utama susunan saraf pusat (SSP). Manifestasi klinis utama pada individu imunokompromis adalah kriptokokosis meningeal, dengan prevalensi berkisar 2-72 %, sedangkan mortalitasnya berkisar antara 13-44%. Selain selaput otak dan paru, kriptokokosis dapat menyebar ke berbagai organ dan memberikan gejala yang tidak khas. Diagnosis pasti ditegakkan dengan menemukan jamur pada pemeriksaan tinta india, kultur dan deteksi antigen pada cairan otak.

Kata kunci: *Cryptococcus* sp., virulensi, pejamu imunokompromis, diagnosis

Cryptococcosis: Epidemiology, Clinical Manifestation and Diagnosis

Abstract

Cryptococcus is a yeast which classified as eukaryote, a rounded encapsulated cells. This fungi is distributed world wide, and in nature are found mainly in soil contaminated by pigeon droppings and decaying trees. The important factors for its grow are pH (7.3-7.4), high humidity, temperature (25-37°C), lack of sunlight, and high nitrogen content. Its virulence factors are capsule, thermotolerance characteristics, alpha mating type, melanin, mannitol and ability to dissolve into extracellular fluid. Two important species that commonly infect human are *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii*. *Cryptococcus neoformans* is divided into *C. neoformans* varietas *grubii* (serotype A), *C. neoformans* varietas *neoformans* (serotype D), and hybrid (serotype AD), while *C. gattii* is divided into two serotypes B and C. *Cryptococcus neoformans* is often infects immunocompromised individuals, and in lesser amount may causes cryptococcosis in immunocompetent host. On the other hand *C. gattii* mainly infects immunocompetent host. The fungus enter the body via inhalation, and from the lung it disseminates through out the body especially central nervous system (CNS). The main clinical manifestations in immunocompromised host is cryptococcal meningitis and its prevalence in AIDS is 2-72%, whereas the mortality rate is around 13-44%. In addition, cryptococcosis can spread to other organ with no specific signs and symptoms. Definitive diagnosis is made by finding the fungus in india ink examination, culture and antigen detection in cerebrospinal fluid.

Keywords: *Cryptococcus* sp., virulence, immunocompromised host, diagnosis

Pendahuluan

Biologi *Cryptococcus neoformans*

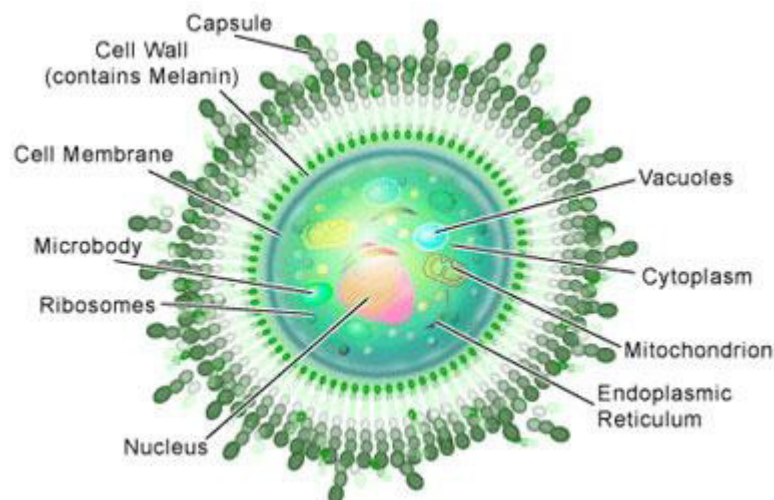
Cryptococcus neoformans untuk pertama kali diisolasi dari jus buah peach pada tahun 1894 oleh Francesco Sanefelice. Pada tahun yang sama Otto Busse dan Abraham Buschke mengisolasi jamur tersebut dari lesi pada tibia seorang perempuan. Isolasi dari tanah untuk pertama kali dilakukan pada tahun 1951 oleh Emmons dan peneliti yang sama pada tahun 1955 mengisolasi jamur tersebut dari kotoran burung merpati.¹

Cryptococcus neoformans merupakan jamur uniselular yang dapat bereproduksi secara aseksual dan seksual. Bentuk aseksual berupa sel ragi yang berkembang biak dengan membentuk tunas, dan merupakan bentuk yang paling banyak ditemukan. Bentuk seksual atau *perfect state* (teleomorf) ditandai dengan terbentuknya basidiospora oleh hifa khusus yang sampai saat ini hanya dapat diamati di laboratorium, dan perannya dalam patogenesis penyakit masih belum jelas.¹

Cryptococcus neoformans tergolong eukariota yang memiliki satu inti dan satu anak inti (nukleolus) yang dikelilingi oleh membran rangkap. Selain inti didalam

sitoplasma sel terdapat beberapa organel seperti mitokondria, vakuola, retikulum endoplasma, mikrobodi dan ribosom (Gambar 1)¹ Sel ragi *Cr. neoformans* berbentuk bulat dan mempunyai simpai. Diameter sel ragi berkisar antara 4-6 μm dan dilingkupi oleh simpai polisakarida dengan lebar 1- >50 μm . Dengan mikroskop elektron kapsul tampak tersusun oleh jaringan fibriller dari mikrofibril dengan diameter 3-4 nm hingga 10-13 nm.¹

Lebar kapsul bervariasi tergantung kondisi lingkungan termasuk kondisi organ yang terinfeksi.^{3,4} Pada mamalia diketahui bahwa lebar kapsul berhubungan dengan pertahanan *Cryptococcus* terhadap fagositosis selama infeksi. Hal tersebut terbukti bahwa isolat klinis mempunyai kapsul lebih lebar, dapat mencapai 80 μm dibandingkan *Cryptococcus* yang berasal dari lingkungan atau isolat yang telah lama dipelihara di laboratorium. Lebar kapsul juga dipengaruhi oleh kadar CO_2 , rendahnya kadar zat besi, dan faktor nutrisi. Ukuran kapsul akan melebar pada media dengan kadar glukosa rendah dan sebaliknya akan mengecil pada media yang kaya glukosa seperti agar sabouraud dekstroza. Diketahui paru dan otak merupakan perangsang aktif bagi pertumbuhan kapsul *Cryptococcus*.^{1,3,4}



Gambar 1. Sel ragi *C. neoformans* dengan berbagai organel sel ragi *Cryptococcus* dikelilingi oleh simpai yang tebal. Simpai tampak sebagai struktur fibrilar yang melindungi jamur dari lingkungan. (dimodifikasi dari Simmer dan Secko²)

Cryptococcus neoformans di alam bersifat saprofit dan pada mamalia bersifat oportunistik. Jamur tersebut tersebar kosmopolit, habitatnya adalah pada kotoran burung terutama burung merpati (Gambar 2).^{1,4} Selain pada tinja burung merpati, jamur tersebut juga dapat ditemukan pada tanah dan beberapa jenis pohon, yaitu *pink shower*; *november shower*. Sedangkan *Cryptococcus gattii* ditemukan pada lapukan kayu beberapa jenis pohon terutama pohon Eukaliptus (*Eucalyptus camaldulensis*).^{1,3,5}

daya tahan dan proliferasi *C. neoformans*. Beberapa komponen dalam kotoran burung yang berperan dalam pertumbuhan antara lain kreatinin sebagai sumber nitrogen dan asam urat serta purin yang digunakan untuk asimilasi jamur. Diketahui satu gram kotoran merpati dapat mengandung lebih dari 10^6 sel *C. neoformans*.^{5,7,8}

Banyak faktor yang berperan pada virulensi *C. neoformans* antara lain kapsul polisakarida, kemampuan tumbuh pada suhu 37°C (termotoleran), *alpha mating type*,



Gambar 2. Lingkungan yang tercemar kotoran burung merpati (*Columba livia*), merupakan habitat yang cocok untuk khamir *C. neoformans* dan merupakan sumber infeksi karena jamur mudah terhirup ke dalam saluran napas. (Diunduh dari ⁶).

Beberapa faktor yang membantu pertumbuhan jamur di alam adalah pH (7,3-7,4), kelembaban tinggi, suhu ($25-37^{\circ}\text{C}$), kurangnya sinar matahari, dan kandungan nitrogen yang tinggi pada kotoran burung. Kelembaban yang tinggi dapat meningkatkan

kemampuan membentuk melanin, produksi manitol, mampu terlarut dalam cairan ekstraselular, namun kapsul polisakarida merupakan faktor virulensi utama. Kapsul salah satu faktor virulensi penting, dapat memfasilitasi pertahanan *C. neoformans*

pada proses infeksi dan mempengaruhi respons pejamu terhadap infeksi *Cryptococcus*.¹ Kapsul *C. neoformans* terdiri atas beberapa komponen yaitu polisakarida, enzim dan protein. Polisakarida merupakan komponen utama dengan komposisi sebesar 95%. Komponen polisakarida tersebut diantaranya *glucuronoxylomannan* (GXM), *galactoxylomannan* (GalXM) dan *mannoprotein* (MP). *Glucuronoxylomannan* merupakan komponen polisakarida yang terbanyak (90%) dan yang paling berperan dalam virulensi. Jamur Polisakarida GXM juga bersifat diagnostik sehingga saat ini merupakan salah satu *biomarker* penting untuk menegakkan diagnosis.^{3,4,9}

Simpai jamur bersama melanin melindungi jamur terhadap serangan sistem kekebalan tubuh. Bagian polisakarida simpai *C. neoformans* dapat memfasilitasi pertahanan jamur terhadap sistem kekebalan. Kapsul bersama dengan melanin melindungi jamur dari fagositosis dan *oxidative injury* serta mengakibatkan deplesi komplemen. Selain itu migrasi leukosit juga terhambat, disregulasi sekresi sitokin, edema otak, presentasi antigen pada proses imunologi terganggu, hingga antibodi tidak mengenali jamur sebagai benda asing. Kapsul melindungi jamur dengan cara mempresentasikan permukaan kapsulnya sehingga tidak dapat dikenali oleh sel fagosit dan menghalangi pengenalan struktur dinding sel jamur oleh reseptor sel pejamu. Di alam, kapsul diduga dapat melindungi sel jamur dari penghancuran oleh amuba.¹

Cryptococcus neoformans awalnya terbagi atas *C. neoformans* var. *neoformans* dan *C. neoformans* var. *gattii*. Saat ini, berdasarkan profil genetik kedua varietas itu menjadi dua spesies yang berbeda yaitu *Cryptococcus neoformans* dan *Cryptococcus gattii*.^{5,8} Spesies *Cryptococcus neoformans* terbagi lagi menjadi tiga serotipe yaitu *C. neoformans* var. *neoformans* (serotipe D), *C. neoformans* var. *grubii* (serotipe A)

dan hibrid (serotipe AD). Sedangkan *C. gattii* dibedakan menjadi dua serotipe yaitu serotipe B dan C.¹

Kriptokokosis

Spesies utama penyebab kriptokokosis pada manusia ialah *C. neoformans* dan *C. gattii*, namun pernah dilaporkan isolasi *C. laurentii*, *C. albidus* dan *C. curvatus* dari bahan klinik, meskipun perannya dalam menyebabkan infeksi masih belum jelas.¹ Selain habitat terdapat beberapa perbedaan antara *C. neoformans* dan *C. gattii* (Tabel 1). Kriptokokosis umumnya terjadi pada pasien dengan gangguan sistem imun, namun beberapa kasus dilaporkan terjadi pada pasien tanpa gangguan imunitas.¹⁰⁻¹² *Cryptococcus neoformans* lebih banyak ditemukan pada penderita AIDS namun peneliti di China dan Jepang melaporkan jamur tersebut banyak menginfeksi individu imunokompeten.¹¹ *Cryptococcus gattii* cenderung menginfeksi pejamu imunokompeten. Kriptokokosis pada penderita AIDS biasanya terjadi bila jumlah CD4 dibawah 50 sel/ μ l.¹²⁻¹⁵

Port d'entr e jamur tersebut adalah saluran nafas. Cara infeksi *Cryptococcus* umumnya secara inhalasi dan sangat jarang melalui inokulasi primer pada kulit.^{9,12} Inhalasi spora diduga berasal dari bentuk seksual maupun bentuk aseksual. Spora yang dapat masuk ke alveoli adalah yang berukuran kecil, kurang dari 4 μ m. Bentuk vegetatif *C. neoformans* berukuran 2,5 μ m hingga 10 μ m sedangkan basidiospora yang merupakan bentuk seksual berukuran 1,8-3 μ m.^{1,13} Setelah terinhalasi, spora akan ditangkap oleh makrofag dan bertahan intraselular. Spora yang relatif dehidrasi akan mengalami rehidrasi dan berakibat penebalan kapsul polisakarida (Gambar 3). Setelah terinhalasi jamur berkolonisasi dan kemudian dapat menyebar secara hematogen atau diseminasi limfatik ke organ lain

Tabel 1. Perbedaan *Cryptococcus neoformans* dan *Cryptococcus gattii* ¹

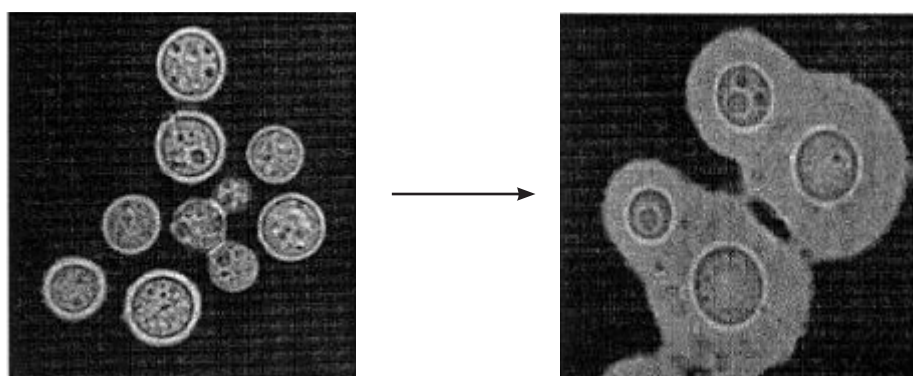
Karakteristik	<i>C. neoformans</i>	<i>C. gattii</i>
Distribusi geografis	kosmopolit	Tropis dan subtropis
Sumber di alam	tanah yang mengandung kotoran burung merpati	pohon Eukaliptus
Serotipe	A, D dan AD	B dan C
Stadium seksual	<i>Filobasidiella neoformans</i>	<i>Filobasidiella bacillispora</i>
Basidiospora	Silindris, dinding kasar	Basiler, dinding halus
Kultur pada agar CGB	Tidak tumbuh	Tumbuh
Prevalensi pada AIDS	Sering	Jarang

terutama otak.^{9,12,14,16} *Cryptococcus* sering menyebar ke otak, diduga karena jaringan otak mengandung banyak *catecholamine* yang dapat di sintesis menjadi melanin bagian penting pada dinding sel jamur.¹⁴

Di dalam paru, jamur menimbulkan kelainan paru primer pada kelenjar limfe yang seringkali tidak memberikan gejala klinis. Pada individu dengan imunitas terganggu misalnya AIDS dapat timbul gejala klinis paru yang nyata. Hal yang sama juga terjadi pada individu imunokompeten bila jamur terhirup dalam jumlah besar. Predileksi utama kriptokokosis stadium lanjut adalah susunan saraf pusat (SSP).^{12,14}

Imunitas selular dan humoral berperan penting pada infeksi *Cryptococcus*.^{4,10} Pertahanan tubuh yang pertama kali berperan dalam menghadapi *C. neoformans* adalah

makrofag alveoli. Secara *in-vitro* makrofag dapat mengikat dan memfagositosis jamur. Neutrofil, sel NK dan limfosit T berperan membunuh dan menghambat pertumbuhan *C. neoformans*.^{3,9,10} Pada hewan coba, CD4 dan CD8 dilaporkan berperan penting dalam perlindungan tubuh terhadap *C. neoformans*, terutama pada infeksi paru dan otak. Penurunan atau ketiadaan CD4 dan CD8 akan menurunkan kekebalan tubuh sehingga mempermudah diseminasi. Penurunan atau ketiadaan limfosit T yang terlihat pada penurunan atau ketiadaan CD4 dan CD8 seperti pada penderita AIDS mempermudah infeksi *C. neoformans* atau penyebaran infeksi yang telah ada terutama ke otak.¹² Sitokin terutama interleukin-2 dan interferon- γ yang dilepaskan oleh limfosit (Th1) berperan penting dalam membunuh



Gambar 3. Proses rehidrasi *C. neoformans*. Di alam jamur mengalami dehidrasi, ukurannya mengecil sehingga mudah terhirup ke dalam paru. Di dalam paru jamur akan mengalami proses rehidrasi, tumbuh dan berkembang serta mampu menyebabkan infeksi. (sumber dimodifikasi dari Buchanan *et al.*¹⁷)

jamur. Pada penelitian *in vitro*, *monocyte-driven macrophage*, *natural killer cells* dan limfosit T dapat membunuh *Cryptococcus*. Peran imunitas humoral masih belum jelas meskipun beberapa penelitian menunjukkan antibodi dapat berperan dalam menurunkan sirkulasi antigen dan berperan penting pada *lymphocyte-mediated immune response* terhadap jamur tersebut.^{9,10,18}

Cryptococcus neoformans memproduksi asam sialat, kapsul polisakarida, melanin, manitol dan fosfolipase yang penting untuk menginvasi jaringan pejamu, namun patogenitasnya pada pejamu imunokompeten belum terungkap sepenuhnya.¹⁸

Hingga tahun 1980 kriptokokosis merupakan penyakit yang jarang ditemukan dan hanya dilaporkan secara sporadis. Sebelum pandemi AIDS, kriptokokosis dilaporkan hanya ditemukan pada pasien dengan penurunan kekebalan seperti pasien leukemia, limfoma, sarkoidosis, sirosis, penggunaan kortikosteroid jangka panjang serta penderita dengan transplantasi organ. Prevalensi kriptokokosis pada pasien yang mendapatkan transplantasi organ sekitar 1-5%. Setelah pandemi AIDS prevalensi kriptokokosis meningkat tajam.^{4,19}

Kriptokokosis dilaporkan menginfeksi berbagai organ yaitu SSP, kulit, paru, mata, saluran kemih, otot, jantung, saluran cerna, kelenjar getah bening (KGB), kelenjar tiroid, kelenjar adrenal dan leher. Predileksi jamur ini pada individu imunokompromis adalah SSP dalam hal ini selaput otak, meskipun beberapa laporan menyatakan tentang ditemukannya kelainan kulit.^{3,12} Manifestasi klinis kriptokokosis yang paling sering ditemukan pada penderita AIDS adalah kriptokokosis meningeal.^{3,20} Prevalensi kriptokokosis meningeal pada penderita AIDS bervariasi, di India 2,09%,²¹ Eropa Barat 2-10%,²² di Italia 4,2%,²³ di Thailand 15% pada orang dewasa dan 2,97% pada anak-anak,²⁴⁻²⁶ di Afrika 15%,²⁷ di Kamboja 18%,²⁸ dan di Indonesia

(Jakarta) 21,9%.²⁹ Sejak pemakaian terapi antiretroviral (HAART), insidens kriptokokosis meningeal pada penderita AIDS menurun.^{4,8,12} Mortalitas akibat kriptokokosis meningeal pada pasien AIDS cukup tinggi, berkisar antara 13-44% di sub Sahara Afrika.²⁷

Gejala kriptokokosis kelainan otak seringkali mendorong penderita untuk berobat, yaitu sakit kepala yang makin lama makin hebat dan makin sering timbul, kadang-kadang disertai vertigo, diplopia, strabismus, penurunan pendengaran, kejang dan muntah. Perubahan status mental dan somnolen dapat terjadi pada infeksi berat. Kelainan saraf otak terjadi pada 30% penderita. Kriptokokosis meningeal mengakibatkan peningkatan tekanan intrakranial yang berakibat munculnya gejala klinik seperti sakit kepala hebat. Pada otak, jamur tersebut juga dapat menyebabkan kriptokokoma yang sering ditemukan pada orang imunokompeten.¹² Kejadian *Cryptococcus* pada cairan otak penderita AIDS cukup tinggi, di Uganda 53,5% (46/86 dengan pemeriksaan langsung tinta india), di Argentina 72% (72/93 dengan pemeriksaan langsung tinta india) dan di Jakarta 21,9% (dengan pemeriksaan langsung tinta india dan kultur).^{20,29,30}

Prevalensi kriptokokosis kulit pada individu imunokompromis sekitar 15%. Kelainan kulit yang dapat berbentuk pustul, papul, purpura, selulitis, granuloma superfisial, lesi mirip akne sampai ulkus dan abses. Sebagian besar kriptokokosis kulit merupakan manifestasi kriptokokosis diseminata, namun infeksi primer pada kulit juga dapat terjadi.^{12,23}

Diagnosis Kriptokokosis

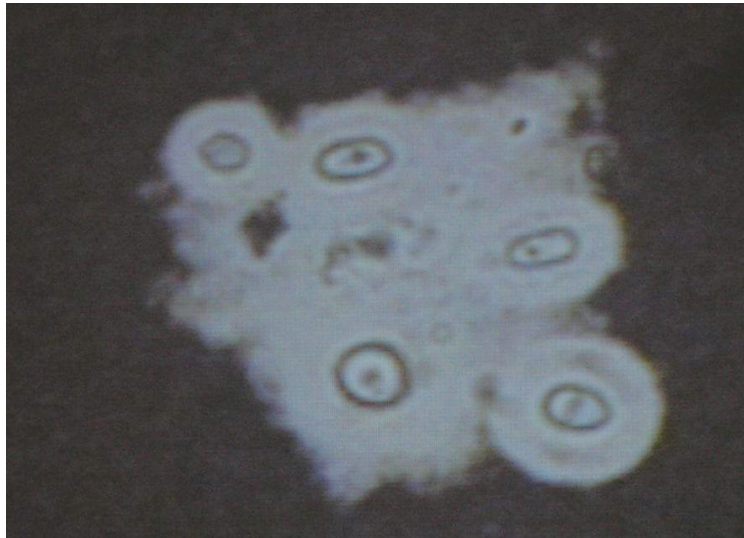
Diagnosis kriptokokosis ditegakkan berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan laboratorium serta pemeriksaan radiologis. Pemeriksaan radiologis dilakukan untuk

menyingkirkan kemungkinan massa yang dapat meningkatkan tekanan intra kranial. Diagnosis pasti ditegakkan bila ditemukan jamur penyebab pada bahan klinik. Untuk menemukan jamur dalam cairan otak dan jaringan dilakukan pemeriksaan mikologi dengan tinta india dan kultur. Pemeriksaan tinta india adalah pemeriksaan langsung yang dapat menemukan jamur dalam bahan klinik. Pemeriksaan tersebut sangat bermanfaat karena mudah, murah dan memberikan hasil dalam waktu singkat. Selain menemukan jamur dalam bahan klinik dapat dilakukan deteksi antigen GXM dan deteksi DNA dengan teknik PCR.^{9,31}

juga dapat diamati dengan menambahkan antibodi spesifik sehingga terjadi ikatan antara antibodi dengan polisakarida sebagai salah satu komponen kapsul.³²

Pemeriksaan kultur dapat dilakukan pada media agar sabouraud dekstroza (ASD) dan agar *bird sheed* (ABS), yang diinkubasi pada suhu kamar. Koloni jamur tumbuh setelah 48-72 jam. Koloni jamur tampak sebagai koloni ragi mukoid berwarna ke kuningan pada media ASD dan coklat gelap pada media ABS.³² Kultur dapat dilakukan dari berbagai spesimen klinik, namun yang paling banyak diperiksa adalah cairan otak.

Diagnosis kriptokokosis juga dapat



Gambar 4. Sel ragi berkapsul *C. neoformans* (berkelompok) pada cairan otak yang berasal dari seorang penderita AIDS yang diwarnai dengan tinta india. Jamur tampak sebagai sel ragi berkapsul tebal dengan latar belakang gelap. (Foto: Wahyuningsih R, 2008).

Diagnosis pasti kriptokokosis ditegakkan dengan menemukan sel ragi berkapsul pada pemeriksaan langsung dengan tinta india. Kapsul akan tampak terang pada latar belakang tinta india yang berwarna gelap, karena partikel tinta india tidak diserap oleh kapsul *C. neoformans* (Gambar 4). Pemeriksaan tinta india akan memberikan hasil positif bila jumlah sel jamur berkisar antara 10^3 - 10^4 sel/ml cairan otak. Kapsul

dilakukan dengan menemukan jamur dalam sediaan histopatologi. Dengan pewarnaan HE tampak sel ragi berwarna pucat karena jamur tidak mengambil warna. Kapsul dapat terlihat jelas pada pewarnaan spesifik *mucicarmine*. Kapsul berwarna merah yang mudah dibedakan dari jaringan sekitarnya. (Gambar 7).

Pemeriksaan serologi dilakukan untuk mendeteksi antigen atau antibodi



Gambar 5. Koloni *Cryptococcus neoformans* pada media ASD. Kultur berumur tiga hari. Koloni ragi berwarna kekuningan dan tampak berlendir/mukoid. (Koleksi Laboratorium Mikologi Departemen Parasitologi FKUI)



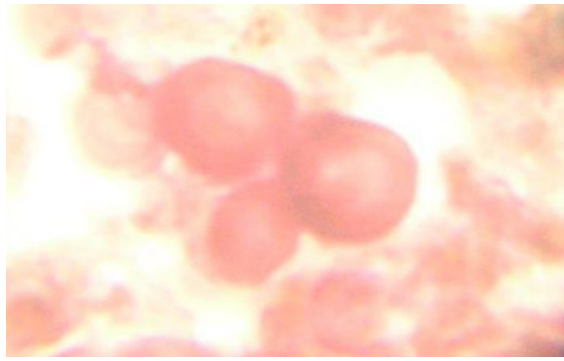
Gambar 6. Koloni *C. neoformans* pada media BSA. Tampak koloni ragi berwarna coklat tengguli (Koleksi Laboratorium Mikologi Departemen Parasitologi FKUI).

C. neoformans, dan merupakan salah satu pemeriksaan penunjang yang penting. Pemeriksaan deteksi antigen atau antibodi diperlukan karena pemeriksaan langsung dengan tinta india sensitifitasnya rendah (50% pada individu imunokompeten, 80% pada penderita AIDS). Hal itu disebabkan hasil pemeriksaan langsung hanya akan positif bila sel berjumlah 10^3 - 10^4 sel/ml spesimen klinik.³² Sedangkan pemeriksaan kultur membutuhkan waktu cukup lama yaitu 4-5 hari.

Deteksi antigen atau antibodi *C.*

neoformans dapat memberikan hasil dalam waktu yang lebih cepat, dapat menunjukkan hasil positif pada infeksi akut/kronis, sensitifitas dan spesifisitasnya tinggi. Deteksi antibodi tidak digunakan untuk kepentingan diagnostik karena dapat memberikan hasil positif setelah individu tidak terinfeksi. Antigen *C. neoformans* dapat dideteksi dari cairan otak, serum, bilasan bronkhus dan urin.^{9,32}

Beberapa teknik yang digunakan untuk mendeteksi antigen GXM *C. neoformans* adalah: tes aglutinasi lateks (AL), *enzym*



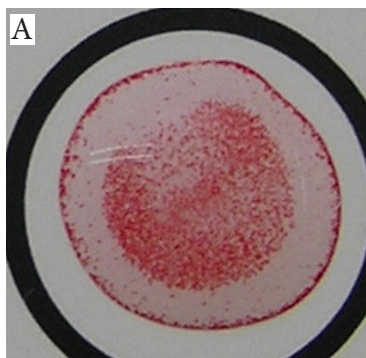
Gambar 7. Sel ragi *C. neoformans* pada sediaan histopatologi dengan pewarnaan mucicarmin. Kapsul jamur berwarna merah sehingga mudah dibedakan dari jaringan sekitar. (Koleksi Laboratorium Mikologi Departemen Parasitologi FKUI)

linked immunosorbent assay (ELISA), *enzym immunoassay* (EIA) dan *lateral flow assay* (LFA). Metode aglutinasi lateks dan LFA merupakan teknik yang paling sering dipakai saat ini, karena mudah dilakukan dan memberikan hasil yang cepat.. Cara pemeriksaannya lebih sederhana dari pada teknik ELISA. Sensitivitas teknik AL dan LFA dapat mencapai 95%-100%. Hasil positif AL dinyatakan bila terlihat aglutinasi atau penggumpalan hasil reaksi antigen GXM yang terdapat pada bahan klinik dengan antibodi monoklonal GXM yang melekat pada partikel lateks dengan hasil semikuantitatif dalam pengenceran tertentu (Gambar 7).³¹⁻³⁵ Hasil positif LFA, terlihat sebagai pita yang terbentuk pada carik celup, Pada LFA hasilnya bersifat kualitatif,

positif atau negatif saja.

Beberapa hal yang diduga menyebabkan negatif palsu pada deteksi antigen dengan metode AL adalah efek *prozone* atau akibat proses *masking* antigen GXM oleh protein yang belum diketahui, kadar antigen rendah, tipisnya kapsul pada *strain* tertentu, kit yang digunakan tidak dalam kondisi baik dan GXM belum dilepaskan ke cairan tubuh yang diperiksa karena infeksi masih dini, namun negatif palsu sangat jarang terjadi.^{9,31,36} Fenomena efek *prozone* dapat diatasi dengan pemberian pronase sebelum pemeriksaan dan atau pengenceran spesimen klinis.^{35,36}

Deteksi antibodi dapat dilakukan dengan deteksi IgA dan IgG, tetapi deteksi antibodi memiliki beberapa kelemahan,



B

Gambar 8. (A) Deteksi antigen dengan cara uji aglutinasi lateks. Hasil positif tampak sebagai aglutinasi yang mudah dilihat dengan mata telanjang (Foto Laboratorium Mikologi Departemen Parasitologi FKUI). (B). Deteksi antigen dengan lateral flow assay (LFA). Terbentuknya dua pita (*band*) pada carik celup menandakan hasil positif, sedangkan terbentuknya satu pita menyatakan hasil negatif atau tidak ada antigen *Cryptococcus* pada bahan klinik (foto Laboratorium Mikologi Departemen Parasitologi FKUI).

diantaranya; tidak menunjukkan hasil positif pada infeksi akut, hal itu karena pembentukan antibodi membutuhkan waktu. IgA masih positif setelah 1-2 tahun fase penyembuhan, sedangkan IgG dapat persisten sehingga terdeteksinya antibodi belum tentu menunjukkan infeksi aktif. Pada individu imunokompromis deteksi antibodi menunjukkan hasil yang sangat kompleks dan kadarnya sering naik turun tidak konsisten, sehingga menyulitkan diagnosis. Kondisi imunokompromis mengakibatkan perangkat kekebalan tubuh menurun atau tidak ada sama sekali sehingga hanya sedikit terbentuk antibodi atau bahkan tidak terbentuk sama sekali. Teknik tersebut lebih banyak digunakan dalam studi sero-epidemiologi dan tidak digunakan untuk keperluan diagnosis.^{9,32} Deteksi antibodi dari cairan tubuh diketahui kurang bermanfaat untuk penegakan diagnosis.

Teknik biologi molekular telah berkembang pesat pada dekade terakhir. Teknik tersebut sangat spesifik, namun prosesnya lebih rumit, memerlukan peralatan khusus dan biaya yang dibutuhkan cukup mahal. Teknik PCR tidak digunakan untuk pemeriksaan rutin pasien kriptokokosis, namun lebih banyak dipakai untuk keperluan penelitian.^{9,32}

Penutup

Kriptokokosis yang disebabkan khamir berkapsul *Cryptococcus* merupakan salah satu infeksi oportunistik penting pada individu imunokompromi. Jamur tersebut tersebar luas di seluruh dunia, termasuk Indonesia. Manifestasi klinis yang paling sering ditemukan adalah meningitis yang mempunyai angka kecacatan dan kematian yang tinggi. Gejala klinis kriptokokosis tidak khas, diperlukan pemeriksaan laboratorium supaya diagnosis dini yang akurat dapat ditegakkan dan pengobatan dapat diberikan

sedini mungkin hingga kecacatan dan kematian dapat dicegah.

Daftar Pustaka

1. Casadeval A, Perfect R.(ed) Ecology of *Cryptococcus neoformans*. Dalam: *Cryptococcus neoformans* 1998; 12: 41-70
2. Simmer M, Secko D. A Peach of a pathogen: *Cryptococcus neoformans*. The Science of Creative Quarterly. 2003 (8)
3. Baddley JW, Dismukes WE. In. Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD 9ed. Cryptococcosis in Clinical Mycology. Oxford university Press. 2003. 188-205
4. Chamberlain JJ, Granger DL. *Cryptococcus neoformans*. Dalam: Wilson WR, Sande MA, Drew WL, Hendry NK, Rielman DA, Steckelberg ED. Current diagnosis and treatment in infectious diseases. 1st ed. McGraw Hill/ Appleton & Lange. New York. 2001: 616
5. Kwon-Chung KJ, Boekhout T, Fell JW, Diaz M. Proposal to conserve the name *Cryptococcus gattii* against *C. hondurianus* *C. bacillisporus* (*Basidiomycota, Hymenocetes, Tremellomycetidae*). Taxon 2002; 51: 804-6
6. Gambar habitat *Cryptococcus neoformans*. Diunduh dari www. Cryptococcus neoformans .com. tanggal 28/2/2008
7. Wahyuningsih R, Raeminto, Siagian FE, Mulyati. *Cryptococcus neoformans* isolated from pigeon dropping (preliminary report) Maj Kedok Indon 2006; 56(8): 464-7
8. Levitz SM. The ecology of *Cryptococcus neoformans* and the epidemiology of cryptococcosis. Rev Infect Dis. 1991 Nov-Dec; 13(6) :1163-9
9. Richardson MD, Warnock DW. Fungal infection diagnosis and management. Blackwell Publishing. 2003; 3rd ed:215-29
10. Abbas AK, Litchman AH. Immunity to microbe; 15 in: Cellular and molecular immunology 5th edition. Elsevier Saunders 2005. p. 345-66
11. Pan W, Khayhan K, Hagen F, Wahyuningsih R, Chakrabarti A, Chowdhary A, *et al*. Resistance of Asian *C. neoformans* serotype a is confined to few microsatellite genotypes. PLoS One 2012; 7(3):e32868
12. Casadeval A, Perfect R.(ed) Human Cryptococcosis. Dalam: *Cryptococcus neoformans*. 1998; 12: 407-56
13. Dupont B, Pappas PG, Dismukes WE. Fungal Infection among patients with AIDS, in:

- Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD. Clinical Microbiology. New York. Oxford University Press. 2003. p. 488-501
14. Infection Disease Epidemiology Section, Office of Public Health, Louisiana Dept of Health & Hospitals, *Cryptococcosis*. 2004
 15. Aberg JA, Powderly WG. *Cryptococcosis* and HIV. HIV insite. 2006; 1-21
 16. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. Brit Med Bull 2004; 72: 99-118
 17. Buchanan KL, Murphy JW. What Makes *Cryptococcus neoformans* a Pathogen?. Synopses. 1998; 4(1)
 18. Casadeval A, Perfect R. Specific immunity and cytokines. Dalam: *Cryptococcus neoformans*. 1998; 12: 223-70.
 19. Jaiswal SP, Hemwani N, Sharma N, Athale S, Chitnis DS. Prevalence of fungal meningitis among HIV positif and negatif. Indian J Med Sci. 2002 Jul;56(7):325-9
 20. Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the Era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. Clin Microbiol Rev. 1995; 515-48
 21. Lakshmi V, Sudha T, Teja VD, Umabala P. Prevalence of central nervous system cryptococcosis in human immunodeficiency virus reactive hospitalized patients. Indian J Med Microbiol. 2007; 25: 146-149
 22. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Laporte A and the French *Cryptococcosis* study group. Epidemiology of *Cryptococcosis* in France: A-9-Year Survey (1985-1993) Clin Infect Dis. 1996. 23: 82-90
 23. Lacaz CS, Vaccari EMH, Arriagada GLH, Martins EL, Prearo CAL, Corim SM, Martins MA. Case Report: primary cutaneous Cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* Serotype B, in an immunocompetent patient. Rev Inst Med Trop S Paulo. 2002; 44(4): 225-228
 24. Subsai K, Kanoksri S, Siwaporn C, Helen L. Neurological complications in AIDS patients: the 1-year retrospective study in Chiang Mai University, Thailand. Eur J Neurol. 2004; 11: 755-9
 25. Inverarity D, Bradshaw Q, Wright P, Grant A. The spectrum of a HIV-related disease in rural central Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2002; 822-31
 26. Likasitwattanukul S, Poneprasert B, Sirisanthana V. Cryptococcosis in HIV-infected children. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2004; 935-9(12)
 27. Maher D, Mwandumba H. Cryptococcal meningitis in Lilongwe and Blantyre, Malawi. J Infect Dis. 1994; 13: 59-64
 28. Micol R, Lortholary O, Sar B, Laureillard D, Ngeth C, Dousset J. *et al.* Prevalence, determinant of positivity and clinical utility of Cryptococcal antigenemia in Cambodian HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndrome. 2007
 29. Sjam R, Adawiyah R, Mulyati, Wahyuningsih R. Cryptococcosis among AIDS Patients with Central Nervous System Involvement (abstract). Medicine Health Vol. 3 (1, Supl.) June 2008; 200
 30. Milogo A, Ki-Zerbo GA, Andonaba JB, Lankoandé D, Sawadogo A, Yaméogo I *et al.* Cryptococcal meningitis in HIV-infected patients at Bobo-Dioulasso hospital (Burkina Faso). Bull Soc Pathol Exot. 2004; 119-21
 31. Sheet of PASTOREX™ CRYPTO PLUS 61747. Detection of soluble *Cryptococcus neoformans* antigen in Biological Fluids.
 32. Casadeval A, Perfect R. Diagnosis and Laboratory techniques. Dalam: *Cryptococcus neoformans*. 1998; 12: 381-406.
 33. Hamilton JR, Noble A, Denning DW. Performance of Cryptococcus antigen latex agglutination kits on serum and cerebrospinal fluid specimens of AIDS patients before and after pronase treatment. J Clin Microbiol. 1991; 333-9
 34. Sheet of CrAg Lateral Flow Assay for the detection of Cryptococcal Antigen-Ref CR 2003. IMMY.2012.
 35. Heelan IS, Copus L, Kessimian N. False-positive reactions in latex agglutination test for *Cryptococcus neoformans* antigen. J Clin Microbiol 1991; 29: 1260-1
 36. Hopfer RL, Perry EV, Fainstein V. Diagnostic of value of cryptococcal antigen in the cerebrospinal fluid of patients with malignant disease. J Infect Dis 1982; 145: 915

Gangguan Gastrointestinal pada Anak dengan Gagal Ginjal Stadium Akhir

Sudung O. Pardede, Ihat Sugianti

Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM, Jakarta

Abstrak

Gangguan gastrointestinal merupakan gejala yang sering ditemukan pada pasien dengan penyakit ginjal stadium akhir. Lesi mukosa, gangguan motilitas dan gangguan keseimbangan hormon polipeptida merupakan faktor penting pada gangguan gastrointestinal. Peningkatan insidens infeksi *Helicobacter pylori* pada pasien gagal ginjal stadium akhir masih menjadi perdebatan. Lesi mukosa (gastritis, duodenitis, ulkus peptikum) dapat ditemukan pada pasien, baik simptomatik maupun asimtomatik. Hal itu menekankan perlunya evaluasi saluran gastrointestinal sebelum dilakukan transplantasi ginjal untuk mencegah komplikasi pasca transplantasi. Pemberian obat prokinetik untuk mengatasi gangguan motilitas pada gagal ginjal stadium akhir masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Antagonis reseptor H₂ atau inhibitor pompa proton dapat diberikan pada ulkus peptikum.

Kata kunci: penyakit ginjal kronik, gangguan saluran cerna, gagal ginjal stadium akhir

Abstract

Gastrointestinal symptoms are commonly found in patients with end stage renal disease (ESRD). Factors contributing to gastrointestinal symptoms are mucosal lesion, dysmotility, and the imbalance of polypeptide hormones. The increased incidence of *Helicobacter pylori* infection in patients with ESRD is still debated. Mucosal lesions (gastritis, duodenitis, peptic ulcer) can be found in either symptomatic or asymptomatic patients. It emphasizes the importance of evaluating the gastrointestinal tract before conducting renal transplantation in order to prevent its complication. Further study to evaluate the use of prokinetic drugs in patients with gastrointestinal dysmotility are still needed. H₂ receptor antagonist or proton pump inhibitor can be given to patients with peptic ulcer.

Key words: chronic kidney disease, gastrointestinal disorders, end stage renal disease

Pendahuluan

Gejala gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah, nyeri epigastrium, anoreksia, dan gejala dispepsia lainnya, sering ditemukan pada pasien gagal ginjal stadium akhir atau gagal ginjal terminal (GGT).¹⁻³ Keluhan itu timbul pada 40 - 84,2 % pasien GGT dan merupakan salah satu faktor penyebab kurangnya asupan kalori dan gangguan pertumbuhan.^{2,3} Faktor lain yang mempengaruhi pertumbuhan pada GGT adalah asidosis metabolik, anemia, hipertensi, osteodistrofi renal, ketidakseimbangan air dan elektrolit, serta kelainan endokrin. Gangguan pertumbuhan merupakan salah satu masalah utama yang harus dihadapi pada anak dengan GGT, dan penanganannya membutuhkan perhatian khusus.^{1,4}

Pada pasien dewasa sudah banyak publikasi mengenai etiologi, patogenesis, dan tata laksana gangguan gastrointestinal pada GGT. Namun publikasi mengenai masalah ini pada anak dengan GGT masih jarang.¹ Tata laksana yang baik terhadap gangguan gastrointestinal sangat penting untuk meningkatkan kualitas hidup pasien anak dengan GGT dan mencegah gangguan pertumbuhan, maka pengetahuan tentang etiologi dan patogenesisnya perlu diketahui oleh klinisi.³

Penyakit ginjal kronik

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan terminologi baru yang dikeluarkan oleh *The National Kidney Foundation Kidney Disease and Outcome Quality Initiative* (NKF-KDOQI) untuk mengklasifikasikan pasien dengan kerusakan ginjal dan atau laju filtrasi glomerulus (LFG) kurang dari 60 mL/min/1,73 m² lebih dari tiga bulan.^{4,5} NKF-KDOQI mengklasifikasikan PGK ke dalam lima stadium, yaitu: ⁴

- Stadium 1: kerusakan ginjal dengan LFG normal atau peningkatan LFG (≥ 90 mL/menit/1,73 m²)
- Stadium 2: kerusakan ginjal dengan penurunan LFG ringan (60-89 mL/menit/1,73 m²)
- Stadium 3: penurunan LFG sedang (30-59 mL/menit/1,73 m²)
- Stadium 4: penurunan LFG berat (15-29 mL/menit/1,73 m²)
- Stadium 5: gagal ginjal (LFG < 15 mL/menit/1,73 m² atau dialisis)

Nilai LFG di atas adalah untuk anak berusia lebih dari dua tahun, dengan mempertimbangkan proses pematangan ginjal yang masih berlangsung pada usia lebih muda.⁴ Gagal ginjal terminal merupakan terminologi administratif yang digunakan untuk mendefinisikan semua pasien dengan dialisis atau transplantasi ginjal. GGT merupakan subbagian PGK stadium 5.⁵

Malnutrisi merupakan masalah yang sering ditemukan pada pasien GGT, dan erat kaitannya dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas. Beberapa faktor yang diduga berperan terhadap terjadinya malnutrisi pada GGT antara lain asidosis metabolik, toksin uremik, obat-obatan, dan faktor psikososial. Gangguan gastrointestinal juga diduga turut berperan terhadap kejadian malnutrisi pada GGT.⁶ Manifestasi gastrointestinal yang sering timbul seperti mual, muntah, dan anoreksia dapat disebabkan oleh keadaan uremia kronik.^{1,2,6}

Gangguan gastrointestinal

Keluhan gastrointestinal seperti mual, muntah, anoreksia, kembung, mudah kenyang, dan nyeri epigastrium, sering ditemukan pada pasien GGT.¹⁻⁶ Beberapa faktor penyebab yang berperan terhadap timbulnya gangguan ini adalah lesi pada mukosa dan sekresi asam lambung,

gangguan motilitas gastrointestinal, serta hormon polipeptida.^{1,4}

a. Lesi mukosa dan sekresi asam lambung

Inflamasi di daerah gastro-duodenal merupakan gambaran patologis yang sering ditemukan pada pasien GGT dan berperan terhadap timbulnya gejala nyeri epigastrium, nyeri abdomen, muntah dan kesulitan makan.¹ Pada pasien anak, keluhan penyakit ulkus peptikum bersifat subjektif dan sering tertukar dengan gejala dispepsia lainnya sehingga sulit untuk menentukan insidens pastinya.^{7,8} Hasil penelitian melaporkan bahwa insidens ulkus peptikum lebih tinggi pada pasien anak dengan GGT dibandingkan populasi umum.²

Di Australia dan New Zealand insidens GGT anak sebesar 8-10 kasus per satu juta populasi, sedangkan di Eropa insidensnya sebesar 9,9 kasus per satu juta populasi berdasarkan usia.⁹ Di Brazil didapatkan rata-rata 7,6 kasus baru penyakit ulkus peptikum per tahun pada populasi anak.⁷ Literatur lain menyatakan 4-6 kasus baru penyakit ulkus peptikum per tahun atau 1 dari 2500 kunjungan pasien anak di rumah sakit rujukan besar.² Pada penelitian Esfahani *et al.*,³ 84,2 % pasien GGT yang diteliti mengeluhkan gejala gastrointestinal dan 94,6% memiliki gambaran endoskopik atau biopsi saluran cerna atas abnormal yang terdiri atas gastritis (60,8 %) dan ulkus peptikum (4,3 %). Hasil tersebut lebih tinggi dibandingkan penelitian Emir *et al.*,² yang menemukan 46 % pasien GGT anak dengan gambaran endoskopik abnormal berupa gastritis, bulbitis, dan ulkus duodenum.

Tingginya prevalensi lesi mukosa pada pasien GGT terutama dikaitkan dengan uremia kronik. Pada pasien uremia terjadi perubahan patologis pada mukosa saluran cerna dengan derajat bervariasi dari edema ringan, perdarahan mukosa serta submukosa, sampai dengan lesi ulserasi

dangkal yang berkelompok dengan area nekrosis yang nyata. Diatesis hemoragik akibat uremia dianggap sebagai faktor pemicu perdarahan mukosa dan submukosa yang diikuti oleh invasi bakteri, nekrosis sekunder, dan pembentukan ulkus. Diatesis hemoragik juga menyebabkan hematoma intramural di esofagus, usus halus, dan organ pencernaan lainnya. Hematoma intramural dapat menyebabkan timbulnya gejala nyeri, namun jarang menyebabkan disfungsi gastrointestinal berat dan sering sembuh spontan. Konsentrasi urease yang tinggi di mukosa lambung dan kolon juga diduga turut berperan dalam pembentukan ulkus. Amonia yang merupakan produk pemecahan urea oleh urease dapat mengiritasi mukosa yang sudah terganggu akibat perdarahan submukosa.¹⁰

Pada pasien GGT didapatkan kondisi hipergastrinemia persisten. Pada awalnya diperkirakan bahwa pada hipergastrinemia akan terjadi produksi asam lambung berlebihan. Namun ternyata teori ini tidak dapat dibuktikan, bahkan pada anak dengan GGT ditemukan penurunan produksi asam lambung. Hal itu menunjukkan bahwa hipergastrinemia tidak hanya terjadi akibat penurunan klirens kreatinin gastrin, tetapi juga kompensasi penurunan produksi asam lambung. Perlindungan sel mukosa pada GGT sepertinya tidak terpengaruh oleh keadaan uremia, karena kadar prostaglandin E2 di mukosa gaster (normal, inflamasi, atropik, dan ulserasi) ditemukan dalam konsentrasi sama pada pasien GGT dan pasien non GGT.¹

Infeksi *Helicobacter pylori* merupakan penyebab utama ulkus duodenum dan gastritis antrum pada populasi umum.^{9,11} Kadar urea yang tinggi pada pasien GGT dan aktivitas urease bakteri yang tinggi dalam mengubah urea menjadi ammonia, akan memberikan perlindungan terhadap pH asam lambung. Keadaan itu dapat menjadi lingkungan pendukung untuk pertumbuhan

H. pylori.¹¹ Karena itu pada pasien GGT diduga kejadian infeksi *H. pylori* akan menjadi lebih tinggi dibandingkan populasi umum. Namun laporan yang meneliti hubungan antara infeksi *H. pylori* dan gejala gastrointestinal pada GGT masih memberikan hasil yang tidak konsisten.¹¹⁻¹³ Pada pasien GGT dewasa dengan hemodialisis didapatkan prevalensi infeksi *H. pylori* dengan rentang yang lebar, yaitu sebesar 25 % sampai 77 %.¹³ Pada penelitian Khedmat *et al.*,¹² didapatkan infeksi *H. pylori* lebih tinggi pada pasien uremia (66,2 %) jika dibandingkan dengan pasien transplantasi ginjal (40 %) ataupun kontrol (36 %). Penelitian pada pasien GGT dewasa menunjukkan prevalensi infeksi yang sama antara kelompok GGT dengan kontrol. Bahkan pada kelompok GGT dewasa dengan dialisis reguler didapatkan prevalensi infeksi lebih rendah jika dibandingkan kelompok GGT tanpa dialisis dan kontrol.¹¹ Penelitian pada pasien GGT anak oleh Emir *et al.*² memperlihatkan insidens seropositif infeksi *H. pylori* yang tinggi yaitu sebesar 66 % pada pasien dengan lesi gastroduodenal. Hasil itu juga sesuai dengan penelitian Mortazavi *et al.*¹¹ di Pakistan, yang memperlihatkan hasil seropositif *H. pylori* pada 64,5 % anak dengan GGT. Hasil berbeda didapatkan oleh Hooman *et al.*¹³ yang menemukan prevalensi infeksi sebanding antara pasien GGT anak dengan kontrol yang memiliki fungsi ginjal normal. Penelitian tersebut juga menemukan bahwa infeksi *H. pylori* juga didapatkan pada kelompok kontrol yang asimtomatik. Hal itu menunjukkan bahwa keluhan gastrointestinal tidak dapat dijadikan petunjuk infeksi *H. pylori*.¹³ Tingginya prevalensi abnormalitas mukosa saluran gastrointestinal dan infeksi *H. pylori* pada pasien GGT baik yang simtomatik maupun asimtomatik menekankan perlunya evaluasi saluran gastrointestinal sebelum dilakukan transplantasi ginjal untuk mencegah komplikasi serius pasca transplantasi,

seperti perdarahan saluran cerna.¹¹⁻¹³

b. Gangguan motilitas gastrointestinal

Gejala gastrointestinal yang juga sering dikeluhkan oleh pasien GGT adalah gejala muntah, regurgitasi, kembung, tidak nyaman di daerah abdomen atas, mual, dan cepat kenyang. Gejala di atas merupakan gejala yang umumnya berkaitan dengan kelainan fungsi motorik gastroesofagus. Karena itu, berbagai penelitian dilakukan untuk mengetahui gangguan motilitas gastrointestinal pada GGT seperti refluks gastroesofagus (RGE) dan keterlambatan pengosongan lambung. Refluks gastroesofagus seringkali merupakan manifestasi gangguan motilitas gastrointestinal yang paling sering ditemukan. Pemeriksaan monitoring pH esofagus pada bayi GGT dengan gejala muntah dan kesulitan makan, memperlihatkan 72 % bayi mengalami refluks cairan asam lambung. Gambaran patologis RGE juga ditemukan pada 67 % anak dengan GGT yang mendapat terapi konservatif dan mengalami gejala muntah dan anoreksia. Faktor predisposisi timbulnya RGE pada pasien GGT masih belum sepenuhnya dimengerti. Refluks gastroesofagus yang diinduksi oleh GGT mungkin menunjukkan spektrum luas gangguan motorik pada bagian distal esofagus. Pada beberapa penelitian didapatkan abnormalitas aktivitas pengendalian saraf bagian antrum lambung, keterlambatan pengosongan lambung, dan disritmia lambung pada RGE. Berdasarkan temuan di atas, gangguan reaktivitas otot polos esofagus dihipotesiskan sebagai salah satu etiologi RGE.^{1,14}

Proses pengosongan lambung dimulai ketika makanan masuk ke dalam lambung. Distensi pada lambung akan mengaktifasi mekanoreseptor di mukosa membran dan otot lambung melalui mekanisme vagal non kolinergik dan non adrenergik, sehingga

menyebabkan relaksasi proksimal lambung. Berjalannya proses tersebut tergantung pada aktivitas otot yang dipengaruhi oleh sistem saraf dan hormonal. Kecepatan pengosongan lambung juga dipengaruhi oleh karakteristik makanan seperti pH, volume, temperatur, dan osmolaritas makanan.¹⁶ Penelitian Hirako *et al.*¹⁵ pada pasien GGT dewasa memakai elektrogastrografi kulit memperlihatkan, pada pasien GGT terdapat keterlambatan waktu pengosongan lambung dan persentase normogastrin yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Keterlambatan pengosongan lambung diduga disebabkan gangguan gerakan gastroesofagus yang dipicu anemia, asidosis metabolik, dan neuropati uremik yang umum terjadi pada GGT.¹⁶

Pada pasien GGT dengan terapi konservatif didapatkan waktu pengosongan lambung yang terlambat atau normal. Pada pasien yang menjalani hemodialisis reguler tidak didapatkan keterlambatan pengosongan lambung baik untuk makanan padat ataupun cair. Pada 50% pasien yang menjalani dialisis peritoneal mandiri yang berkesinambungan didapatkan keterlambatan pengosongan lambung pada partikel yang tidak dicerna ketika abdomennya terisi cairan dialisat. Hal ini memberi kesan cairan dialisat di dalam abdomen dapat merangsang mekanoreseptor di dalam mesenterikum atau dinding usus, sehingga mengaktifasi jalur nervus vagus dan refleksi penghambatan pengosongan lambung.¹

Mekanisme yang mendasari GGT dalam menginduksi hipomotilitas lambung masih belum jelas dan kemungkinan multifaktorial.^{1,15} Secara teoritis setiap keadaan yang mempengaruhi faktor humoral, persarafan, dan muskular dapat mempengaruhi motilitas lambung.¹ Faktor humoral yang diduga berperan dalam hipomotilitas pada GGT adalah hormon pencernaan seperti kolesistokinin dan gastrin. Hormon ini memodulasi motilitas

saluran cerna, retensi toksin uremik, dan disfungsi sistem saraf otonom.^{1,15} Peranan neuropati perifer pada GGT tidak dapat dieksklusi sebagai faktor patogen dismotilitas gastroesofagus.¹

c. Hormon polipeptida

Pada GGT didapatkan peningkatan konsentrasi berbagai hormon polipeptida seperti gastrin, kolesistokinin, polipeptida pankreatik, motilin, polipeptida tirosin, dan *gastric inhibitory peptide* (GIP). Hipergastrinemia pada GGT diduga karena ekskresinya oleh ginjal berkurang dan produksi berlebihan sel G di lambung yang dipicu oleh penurunan konsentrasi asam lambung akibat dinetralisir amonia.^{1,3} Mekanisme itu dapat menjelaskan mengapa pada pasien GGK yang rutin menjalani hemodialisis atau setelah transplantasi ginjal terdapat peningkatan frekuensi dan beratnya derajat ulkus gastroduodenal. Hal itu disebabkan penurunan konsentrasi amonia yang bertindak sebagai penghambat pengeluaran asam.¹

Sebagian besar hormon polipeptida diproduksi oleh sistem pencernaan. Gastrin, motilin, dan kolesistokinin mengatur motilitas gastrointestinal; sementara itu glukagon dan kolesistokinin penting dalam memodulasi rasa lapar dan kenyang. Hormon polipeptida seperti kolesistokinin dan glukagon, menurunkan motilitas lambung serta menunda pengosongan lambung pada dosis sama seperti yang ditemukan setelah makan. Keterlambatan pengosongan lambung akan menyebabkan distensi lambung, yang pada akhirnya menimbulkan rasa kenyang.¹

d. Faktor lainnya

Selain faktor di atas, beberapa faktor lain diduga turut berperan terhadap timbulnya gangguan gastrointestinal pada

pasien GGT antara lain stres psikologis, kondisi asidosis metabolik, hipo atau hiperkalemia, hipoalbuminemia, uremia, dan hiperparatiroidisme.^{1,3} Stres psikologis dapat menyebabkan disfungsi gastrointestinal, khususnya pada *irritable bowel syndrome*. Beberapa bukti menunjukkan bahwa stres psikologis dapat menghambat fungsi motorik saluran gastrointestinal atas dan menyebabkan timbulnya gejala dispepsia.³

Pada pasien GGT dewasa atau orangtua yang telah menjalani hemodialisis dalam waktu lama, kejadian impaksi feses, *pseudo* obstruksi, dan perforasi usus besar telah dilaporkan secara sporadik. Komplikasi ini juga dapat timbul pada pasien anak atau dewasa pasca transplantasi ginjal. Patogenesisnya bersifat multifaktorial yang dipengaruhi oleh usia lanjut, penyakit divertikulosis, neuropati otonom, gangguan elektrolit, dan konstipasi kronik.¹

Pasien yang menjalani hemodialisis dalam waktu lama memiliki risiko terinfeksi oleh virus hepatotropik, khususnya virus hepatitis B dan C. Pada pasien tersebut infeksi virus hepatitis B sering terjadi asimtomatik. Walaupun jarang terjadi, namun keterlibatan hepar yang cukup berat (penyakit parenkim kronik aktif) dapat berperan terhadap timbulnya gejala anoreksia, mual, dan muntah. Virus hepatitis B dapat pula menginduksi terjadinya pankreatitis yang menimbulkan gejala gastrointestinal.¹

Tata laksana gangguan gastrointestinal

Sokongan nutrisi adekuat sangat penting pada anak dengan GGT yang mengalami gagal tumbuh. Hal itu berguna untuk mencegah retardasi pertumbuhan yang lebih berat dan juga memperbaiki motilitas gastrointestinal. Sudah diketahui bahwa malnutrisi dapat menyebabkan gangguan fungsi motorik saluran cerna, sehingga perbaikan status nutrisi dapat memperbaiki waktu pengosongan lambung dan refluks

gastrointestinal. Teori tersebut didukung oleh hasil penelitian sebelumnya yang menunjukkan pemberian nutrisi enteral dapat memperbaiki gejala gastrointestinal dengan cepat dan gangguan pertumbuhan.¹

Pada pasien ulkus peptikum, pengobatan ditujukan untuk menekan faktor agresif dan atau memperkuat faktor defensif mukosa duodenum. Obat yang dapat digunakan di antaranya antasid, antagonis reseptor H-2 (ARH-2), dan inhibitor pompa proton (IPP). ARH-2 dapat menurunkan volume cairan lambung, konsentrasi ion H⁺ serta sekresi asam lambung basal (puasa), nokturnal, *post-prandial*, atau yang distimulasi oleh insulin.⁸ Pada ulkus peptikum yang disertai infeksi *H. pylori*, pengobatan yang dianjurkan berupa pemberian dua macam obat yaitu antibiotik dan satu macam IPP⁷ atau ARH-2.⁹ Pengobatan yang diberikan selama 6-8 minggu memberikan angka penyembuhan sebesar 84 %- 97 %.⁸

Obat golongan antagonis dopamin (metoklorpramid dan domperidon) atau agonis kolinergik (cisaprid) akan meningkatkan kontraktilitas spinkter esofagus bawah, yang akan memperbaiki koordinasi antroduodenal dan mempercepat waktu pengosongan lambung. Metoklorpramid dan domperidon memiliki efek sentral dan perifer, serta memiliki efek samping ekstrapiramidal, sehingga penggunaannya pada pasien GGT harus hati-hati. Metoklorpramid tidak dianjurkan digunakan pada anak berusia kurang dari 12 tahun. Cisaprid tidak memiliki efek sentral dan merupakan obat prokinetik dengan efek samping minor dan jarang timbul. Namun cisaprid hanya digunakan secara sporadik untuk mengatasi gejala mual dan muntah pada GGT dan kurang berperan untuk mengatasi refluks gastroesofagus berat pada bayi GGT. Antibiotik eritromisin saat ini digunakan dalam pengobatan gastroparesis diabetik dan gangguan pengosongan lambung oleh karena efeknya sebagai agonis motilin.

Penggunaan obat prokinetik tersebut pada pasien GGT masih memerlukan penelitian lebih lanjut.¹

Kesimpulan

Pada anak dengan GGT, gangguan gastrointestinal merupakan keluhan yang sering ditemukan. Keluhan tersebut dikaitkan dengan gangguan motilitas, lesi mukosa, dan gangguan hormon polipeptida yang sering dijumpai pada GGT. Penanganan yang baik dengan pemberian nutrisi adekuat dan pemberian obat-obatan dapat memperbaiki gejala dan menurunkan angka morbiditas serta mortalitas pada GGT.

Daftar pustaka

1. Ravelli AM. Gastrointestinal function in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 1995; 9:756-62.
2. Emir S, Bereket G, Boyacio-glu S, Varan S, Tunalı H, Haberal M. Gastroduodenal lesions and helicobacter pylori in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:837-40.
3. Esfahani ST, Madani A, Ataen N, Nadjafi M, Mohsenin P, Allahverdi B, et al. Upper gastrointestinal disorders in children with end stage renal disease. *Acta Medica Iranica.* 2009;47:46-50.
4. Whyte DA, Fine RN. Chronic kidney disease in children. *Pediatr Rev.* 2008;29:335-41.
5. Kliegman RM. Chronic kidney disease. Dalam: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton, penyunting. *Nelson Textbook of Pediatrics.* Edisi ke-18. Philadelphia, London: WB Saunders. 2007. h. 2210-3.
6. Strid H, Simren M, Johansson AC, Svedlun J, Samuelsson O, Bjornsson ES. Prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure is increased and associated with impaired psychological general well being. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1434-9.
7. Bittencourt PFS, Rocha GA, Penna FJ, Queiroza DM. Gastroduodenal peptic ulcer and *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *J Pediatr.* 2006;82:325-34.
8. Aziz N. Peran antagonis reseptor H-2 dalam pengobatan ulkus peptikum. *Sari Pediatri.* 2002;3:222-6.
9. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:1999–2009.
10. Zelnick EB, Goyal RK. Gastrointestinal manifestation of chronic renal failure. *Seminars Nephrol.* 1981;1:124-36.
11. Mortazavi F, Rafeey M. Endoscopic finding and *Helycobacter pylori* in children on long term hemodialysis. *Pak J Biol Sci.* 2008;11:1840-3.
12. Khedmat H, Ahmadzad-Asl M, Amini M, Lessan-Pezeshki M, Einollahi B, Pourfarziani V, dkk. Gastro-duodenal lesions and *Helicobacter pylori* infection in uremic patients and renal transplant recipients. *Transplant Proceed.* 2007;39:1003-7.
13. Hooman N, Mehrazma M, Talachian E, Otukesh H, Nakhaii S. Helycabacter pylori infection in pediatric candidates for kidney transplantation. *IJKD.* 2011;5:124-9.
14. Yildiz V, Tugay M, Utkan T, Yazir Y. Effect of chronic renal failure on foregut smooth muscle reactivity: an experimental study. *J Pediatr Surgery.* 2007;42:647–52.
15. Hirako M, Kamiya T, Misu N, Kobayashi Y, Adachi H, Michiko S, dkk. Impaired gastric motility and its relationship to gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure. *J Gastroenterol.* 2005;40:1116–22.
16. Hirata ES, Mesquita MA, Filho GA, Terra CH. Gastric emptying and chronic renal failure. *Rev Bras Anesthesiol.* 2007;57:421-30.

Parasitisme Intraselular *Cryptococcus neoformans* dalam Makrofag

Forman E. Siagian,^{1,3} Retno Wahyuningsih^{2,3}

¹Program Doktor Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,

²Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,

³Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

Abstrak

Cryptococcus neoformans, khamir berkapsul golongan Basidiomycetes, dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas terutama pada populasi imunokompromis seperti HIV/AIDS. Tingginya prevalensi pada populasi tersebut menunjukkan perlunya sistem imun yang adekuat, baik selular maupun humoral, untuk mencegah dan mengendalikan infeksi. Sel fagosit mononuklear (monosit dan makrofag) berperan sentral dalam respons imun protektif terhadap mikroorganisme intraselular seperti *C. neoformans*. Makrofag normal memiliki kemampuan fagositosis dengan cara internalisasi patogen untuk kemudian membunuhnya melalui proses yang melibatkan enzim-enzim lisosom. Pada pasien terinfeksi HIV, walaupun proses internalisasi *C. neoformans* oleh makrofag masih terjadi namun khamir yang sudah terinternalisasi tidak diproses lebih lanjut untuk dimusnahkan, sehingga memungkinkan khamir tinggal dalam makrofag dan berreplikasi dalam kompartemen fagolisosom. Proses tersebut kemudian dikenal sebagai parasitisme intraselular. Selain itu, juga dapat terjadi transfer lateral yang memungkinkan jamur berpindah dari makrofag terinfeksi ke makrofag lain yang belum terinfeksi. Hal tersebut kemudian memungkinkan diseminasi jamur ketempat lain dengan bantuan makrofag.

Kata kunci: khamir, monosit, fagositosis, transfer lateral, sitokin, parasit

Intracellular Parasitism of *Cryptococcus neoformans* in Macrophages

Abstract

Cryptococcus neoformans is an encapsulated yeast belongs to basidiomycetes, causing morbidity and mortality in specialized populations such as HIV/AIDS. It is related to the immune system of the host, both, cellular and humoral immunity. Furthermore, intact and adequate immune system is needed in order to prevent and control infection. Mononuclear phagocytic cells (monocyte and macrophage) plays a central role in protective immunity against this intracellular microorganism. Normal macrophage have the ability to phagocyte and destroy internalized pathogen, through the action of lysosomal enzymes. In HIV infected individuals, even though internalization still occur but instead of being destroyed, the yeast can reside and replicate inside the phagolysosome compartment, a process known as intracellular parasitism. During that process, internalized yeast cells can undergo lateral transfer from infected macrophages to non-infected ones. This process allows dissemination of the fungus to other part of the body.

Keywords: yeast, monocyte, phagocytosis, lateral transfer, cytokines, parasite

Pendahuluan

Cryptococcus neoformans adalah khamir berkapsul golongan Basidiomycetes, patogen penting pada pasien terinfeksi HIV yang menyebabkan kriptokokosis meningeal (KM) dan sering berakibat fatal. Park *et al*,¹ memperkirakan secara global terdapat 957 900 kasus meningitis akibat *C. neoformans* yang menyebabkan 624 700 kematian tiap tahun. Kriptokokosis meningeal menjadi pembunuh utama pada pasien terinfeksi HIV dengan mortalitas yang berkisar antara 30-60%, tergantung pada lokasi geografisnya.^{1,2}

Tingginya kriptokokosis pada pejamu imunokompromi menunjukkan pentingnya system imun dalam pertahanan tubuh terhadap jamur tersebut. Pada kriptokokosis sistem kekebalan terutama dimediasi oleh sel T.³⁻⁵ Sistem kekebalan bawaan (*innate immunity*) dan didapat (*adaptive immunity*) sama-sama berperan dalam mengatasi infeksi. Sel fagosit mononuklear (monosit dan makrofag) berperan sentral dalam respons imun protektif terhadap mikroorganisme intraselular seperti *C. neoformans*.³⁻⁹ Makrofag normal melakukan fagositosis dengan cara internalisasi patogen untuk kemudian dibunuh melalui proses yang melibatkan enzim-enzim lisosom.³⁻¹³

Pada penderita terinfeksi HIV, walaupun proses internalisasi *C. neoformans* oleh makrofag masih terjadi namun khamir yang sudah terinternalisasi tidak diproses lebih lanjut untuk dimusnahkan, sehingga memungkinkan khamir tinggal dalam makrofag dan berreplikasi.^{5,10,11,13} Proses di atas selanjutnya dikenal sebagai parasitisme intraselular.¹³ Selain proses tersebut, dikenal proses transfer lateral, dari sel makrofag yang terinfeksi ke makrofag lain yang belum terinfeksi. Ketidakmampuan sistem kekebalan mengenali parasitisme intraseluler *C. neoformans* serta kegagalan makrofag ‘membunuh’ jamur yang sudah

diinternalisasi memungkinkan khamir tersebut menginfeksi, hidup dalam makrofag, dan bahkan berreplikasi.^{5,10,13} Parasitisme intraselular dan transfer lateral memungkinkan *C. neoformans* bertahan untuk waktu yang lama dalam tubuh pejamu tanpa menimbulkan gejala klinis berarti dan melalui cara tersebut terjadi fungemia dan diseminasi ke organ lain, terutama otak.^{4,5,13}

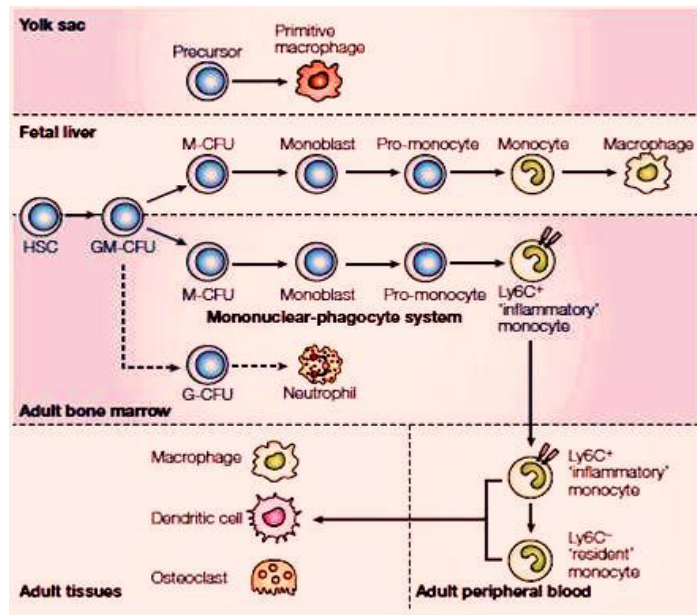
Pemahaman tentang respons imun terhadap *C. neoformans* terutama tentang interaksi parasitisme intraselular dalam makrofag serta faktor yang berpengaruh, menjadi penting dalam upaya memahami perjalanan penyakit yang menjadi dasar tatalaksana kriptokokosis.

Sel Efektor Fagositosis: Monosit dan Makrofag

Monosit ditemukan dalam aliran darah, berasal dari sel progenitor myeloid yang sama dengan neutrofil, dan kemudian dilepaskan ke dalam aliran darah perifer.⁶⁻⁹ Monosit berada dalam darah selama beberapa hari, untuk kemudian memasuki jaringan dan menjadi makrofag jaringan, tergantung pada jenis jaringan atau menjadi sel khusus seperti sel dendrit dan osteoklas.⁸ Kemampuan itu menjadi ciri atau penanda sifat dan kemampuan heterogenitas dan plastisitas sel yang termasuk populasi monosit-makrofag, yang meskipun berasal dari sel yang sama, namun dapat berkembang menjadi jenis sel yang berbeda tergantung lokasi dan lingkungan imun.⁹

Morfologi monosit matang bervariasi dengan bentuk nukleus dan taraf granularitas berbeda-beda, hingga kadang sulit dibedakan dari sel granulosit, limfosit, sel *natural killer* atau sel dendrit. Sebanyak 5-10 % populasi sel leukosit yang berada dalam sirkulasi darah perifer adalah monosit.^{8,9}

Makrofag merupakan bagian kekebalan bawaan dengan banyak peran, yaitu mulai



Gambar 1. Sistem fagosit mononuklear. Pada fase perkembangan, sel mirip makrofag yang berasal dari *yolk sac* sudah dapat ditemukan didalam hati janin. Bentuknya agak berbeda dengan makrofag produk hematopoiesis dan makrofag jaringan (makrofag orang dewasa). Pada tahap awal kehidupan, proses hematopoiesis dalam hati janin menjadi sumber utama makrofag yang dapat ditemukan pada berbagai organ. Monosit dapat menjadi *precursor* populasi makrofag di jaringan, namun makrofag jaringan kebanyakan berasal dari proses proliferasi lokal di jaringan dan bukan hasil rekrutmen monosit perifer produk hematopoiesis (dimodifikasi dari Gordon dan Taylor).⁸

dari respons primer terhadap patogen, homeostasis jaringan, proses peradangan, penyembuhan dan perbaikan jaringan.⁶ Sebagai sel yang bersifat heterogen, makrofag mampu mengenali ancaman melalui sejumlah reseptor yang dimilikinya dan mampu mengaktifkan sejumlah proses imun dengan memberikan sinyal yang akan mengaktifkan atau memodifikasi perangkat kekebalan baik secara langsung membunuh patogen atau secara tidak langsung dengan menginduksi pola ekspresi gen.^{3,6-8} Seluruh bentuk aktivasi makrofag bersifat kompleks dan multifaktor yang sangat tergantung pada status maturitas sel, lokasi peradangan serta produksi sitokin dan *pathogen associated molecular pattern* (PAMPS) yang dimiliki oleh jamur.⁶

Heterogenitas turunan makrofag sangat beragam, dan sebagian merupakan hasil spesialisasi makrofag jaringan di lingkungan mikronya. Heterogenitas morfologi monosit darah perifer mencakup variabilitas ukuran,

granularitas dan morfologi nukleus.⁶⁻⁸ Monosit awalnya dibedakan berdasarkan ekspresi CD14; namun identifikasi lebih lanjut terhadap ekspresi "*marker antigenic*" justru menunjukkan heterogenitas monosit di darah perifer.⁸ Hal tersebut memberikan bukti awal aktivitas fisiologis yang berbeda pada turunan monosit.⁶⁻⁹ Misalnya, ekspresi CD14 dan CD16 yang berbeda (dikenal juga sebagai FcγRIII) memungkinkan monosit berubah menjadi makrofag tertentu, sesuai dengan lingkungan mikronya.

Monosit yang bersirkulasi dalam aliran darah juga heterogen dan memasok makrofag matang bagi jaringan meskipun relevansi fisiologisnya belum jelas.⁶ Heterogenitas monosit dapat ditemukan pada manusia dan mencit sehingga memungkinkan penelitian tentang monosit atau makrofag manusia dilakukan pada mencit karena ada relevansi selular fungsional diantara kedua spesies.⁷ Perbedaan turunan monosit merefleksikan tahap perkembangan peran fisiologis yang

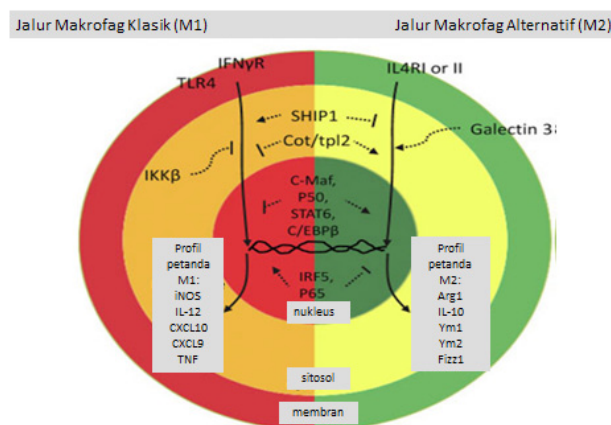
berbeda, diantaranya apakah sel monosit akan di rekrut ke daerah lesi atau masuk ke jaringan normal.⁶⁻⁹

Monosit dan makrofag merupakan efektor utama fagositosis pada sistem kekebalan nonspesifik.³⁻¹⁷ Proses tersebut dipicu pengenalan langsung mikroorganisme dan kemudian dilanjutkan dengan presentasi antigen ke sel limfosit T yang selanjutnya menginduksi sistem kekebalan spesifik untuk bereaksi terhadap antigen tersebut.^{4,6-10,13-15} Neutrofil dan makrofag yang teraktivasi akan memproduksi sitokin yang berperan dalam proses pertahanan atau peradangan.^{5,10} *Reactive oxygen* dan *nitrogen species* dihasilkan oleh sel-sel tersebut sebagai respons terhadap sitokin yang dilepaskan sel imunokompeten atau dipicu oleh sinyal yang dihasilkan oleh sistem kekebalan terkait.^{17,18} Sebagai respons terhadap sitokin dan produk mikroorganisme, sel fagosit mononuklear mengekspresikan kemampuan fungsional yang khusus dan terpolarisasi.⁴⁻¹⁰

Mengikuti nomenklatur Th1/Th2, banyak ahli merujuk polarisasi makrofag menjadi sel M1 dan M2.^{6,9} Makrofag M1 yang diaktivasi lewat induksi oleh IFN- γ atau bersama rangsangan mikrobial

(misalnya lipopolisakarida dinding sel) atau sitokin (misalnya TNF and GM-CSF).⁶⁻¹⁰ Interleukin-4 dan interleukin-13 menghambat aktivasi makrofag namun juga menginduksi aktivasi makrofag M2.^{6,10} Makrofag M2 merujuk pada sejumlah bentuk aktivasi makrofag, kecuali sel M1 klasik, yang terpajan IL-4 dan IL-13, kompleks imun, IL-10, glukokortikoid atau hormon secosteroid (vitamin D3).⁹

Secara umum, sel M1 memiliki fenotip IL-12^{tinggi}, IL-23^{tinggi}, IL-10^{rendah}; merupakan pembentuk molekul efektor efisien (*reactive oxygen and nitrogen intermediates*) dan sitokin anti-inflamasi (IL-1 β , TNF, IL-6); berpartisipasi sebagai pemicu dan sekaligus sel efektor respons imun Th1 serta membentuk kekebalan terhadap parasit intraselular dan tumor.^{8,9} Makrofag M2 secara umum memiliki fenotip IL-12^{rendah}, IL-23^{rendah}, IL-10^{tinggi} dengan kapasitas produksi sitokin inflamasi yang bergantung pada sinyal yang dihasilkan. Selain itu, sel M2 juga memiliki reseptor-reseptor tipe sapu jagat/*scavenger*, mannose dan galactose yang berbeda dengan sel M1.⁹ Secara umum, sel M2 terlibat dalam reaksi imun Th2, mempromosikan pembunuhan dan



Gambar 2. Aktivasi makrofag melalui jalur klasik maupun alternatif diinduksi oleh IFN- γ dan lipopolisakarida (LPS) atau IL 4 dan IL-13. Proses tersebut mempersiapkan makrofag untuk eliminasi patogen secara efektif, mencegah penyakit dan menginduksi perbaikan jaringan. Aktivasi diawali dibagian membran sel makrofag. Benda asing dengan reseptor yang sesuai akan merangsang makrofag untuk memproduksi sitokin. Sitokin yang diproduksi akan menentukan fungsi makrofag selanjutnya, apakah melalui jalur klasik-M1 atau jalur alternatif-M2 (dimodifikasi dari Martinez⁶).

enkapsulasi parasit, juga ditemukan pada tumor yang sudah terbentuk dan kemudian dapat menyebabkan perburukan, perbaikan jaringan dan atau *remodeling*.⁶⁻⁹ Sel supresor myeloid imatur memiliki sifat fungsional yang berhubungan dengan sel M2.

Jalur yang menyebabkan aktivasi M1 (klasik) atau M2 (alternatif) diawali di membran, dalam suatu bentuk stimulasi terhadap reseptor sitokin.⁶ Sinyal tersebut kemudian menyebar dari membran ke protein intraselular, bahkan kadang mencapai nukleus yang dapat memicu ekspresi gen secara spesifik. Reseptor sitokin *Thelper* penting untuk polarisasi sel makrofag *in vitro* dan *in vivo*.

Gangguan Aktivitas Fagositik pada Infeksi HIV

Selain mikroorganisme seperti jamur atau bakteri, virus juga dapat menginduksi aktivasi makrofag dan netrofil.^{12,18,19} Sejumlah mikroorganisme intraselular dapat mempengaruhi fungsi sel-sel tersebut. Fenomena itu memungkinkan koinfeksi atau bahkan superinfeksi yang memperberat kondisi penyakit, seperti yang kerap ditemukan pada penderita HIV.¹³

Gangguan aktivitas fagositik monosit dan makrofag pada penderita HIV terjadi akibat interaksi virus dengan monosit/makrofag melalui protein pembungkus virus yang secara langsung atau tidak langsung berikatan dengan antibodi spesifik.¹² Absorpsi virus mempengaruhi kerja reseptor CD4 dan kemokin, juga reseptor alternatif seperti fibronektin dan glikolipid membran sel. Beberapa protein virus seperti gp120, p24 dan Nef mengurangi kemampuan fagositosis dan aktivitas yang terkait dengan proses tersebut. Bahkan Tat menginduksi perubahan 'lalulintas' peredaran sel efektor fagosit dan merusak homeostasis sel fagosit mononuklear.^{4,12,19,20}

Penelitian Leong *et al*¹⁹ menunjukkan,

infeksi HIV-1 menyebabkan penurunan kemampuan makrofag alveolar mengikat dan menginternalisasi *C. neoformans*, meskipun viabilitas makrofag tidak terpengaruh.¹⁹ Gangguan fungsional tersebut menunjukkan defek pada proses antimikroba intraselular. Hal itu tidak disebabkan oleh sitotoksitas yang dimediasi virus, namun lebih oleh jenis makrofag yang terinfeksi. Cameron, (dikutip dari Leong *et al*.¹⁹) melakukan uji *in vitro* tentang aktivitas antifungal makrofag pada pasien terinfeksi HIV-1. Makrofag yang digunakan berasal dari monosit, makrofag perifer dan makrofag alveolar. Ternyata pada kondisi tersebut hanya makrofag alveolar yang tetap memiliki kemampuan antifungal.

Parasitisme Intraselular *C. neoformans* dalam Makrofag Alveolar

Monosit dan makrofag alveolar paru berperan paling awal karena jamur masuk kedalam tubuh melalui inhalasi partikel 'airborne' untuk kemudian berkolonisasi di paru lewat pembentukan kompleks primer nodus limfe. Di dalam paru jamur berada dalam keadaan *dormant*. Pada kebanyakan kasus tidak terjadi gejala klinik; yang menunjukkan pada orang yang imunokompeten terjadi pembersihan atau pengendalian infeksi sebelum terjadi diseminasi yang klinis simptomatik.¹⁻²⁴ Pada kriptokokosis kronik, jamur *Cryptococcus* sering ditemukan dalam fagosom makrofag; hal itu membuktikan sifat *C. neoformans* sebagai patogen intraselular fakultatif.¹⁶

Banyak penelitian *in vivo* menunjukkan, *C. neoformans* segera diinternalisasi oleh makrofag alveolar lewat proses fagositosis,^{4,13-16,20-22} yang dipicu oleh pengenalan sel jamur secara langsung atau dimediasi oleh reseptor mannose, glukosa- β , komplemen atau antibodi.^{4,13} Fagositosis melalui dua reseptor yang disebutkan terakhir adalah yang paling efektif.⁴ Setelah berada dalam makrofag,

jamur berada dalam vakuol internal yang disebut fagosom, kemudian membentuk kompleks fagolisosom setelah berfusi dengan lisosom.^{10,13,20-24} Proses itu dikenal sebagai pematangan fagosom.^{13,24} Fagosom yang mengandung jamur akan mengalami asidifikasi, fusi dengan lisosom dan kemudian pematangan. Kompleks yang baru terbentuk itu memiliki sejumlah armamentarium yang berfungsi degradatif, termasuk diantaranya pH yang rendah, enzim hidrolitik untuk mencerna partikel, peptida bakterisidal serta kemampuan membentuk senyawa oksidatif toksik.^{17,18} Sehingga sangat efisien dalam mencerna mikroorganisme yang terjebak didalamnya.^{4,,11,15,20-22}

Setelah difagositosis, *Cryptococcus neoformans* dapat mengalami: (1) segera dibunuh, (2) jamur menjadi laten dan (3) berproliferasi di dalam fagosom.¹³ Pada keadaan dua dan tiga yang disebut juga sebagai parasitisme intraselular, jamur dapat berreplikasi di dalam makrofag meskipun terjadi pembentukan kompleks fagolisosom.¹⁹ Keberadaan sel jamur di dalam makrofag, akan menghindarkannya dari pajanan elemen sistem imun.^{10,17,20-22,24} Penelitian Tucker dan Casadevall²⁰ membuktikan hal tersebut. Pada perekaman video, proses internalisasi *C. neoformans* yang sudah dilabel dengan zat fluoresens dekstran oleh galur sel makrofag J744 16, hasilnya, kompartemen fagolisosom yang sudah mengandung jamur akan bocor karena dinding kompleks tersebut meregang sangat kuat akibat vesikel polisakarida terisi sel jamur yang bertambah jumlahnya karena proliferasi intraseluler. Selain itu, pH fagolisosom juga sedikit meningkat.¹⁹ Levitz *et al*,²⁰ menyatakan pH fagolisosom tidak berubah meskipun mengandung *Cryptococcus*. Jamur tersebut tumbuh lebih baik dalam suasana asam dibandingkan dalam pH netral atau alkali. Hal itu menunjukkan patogenitas *C. neoformans*

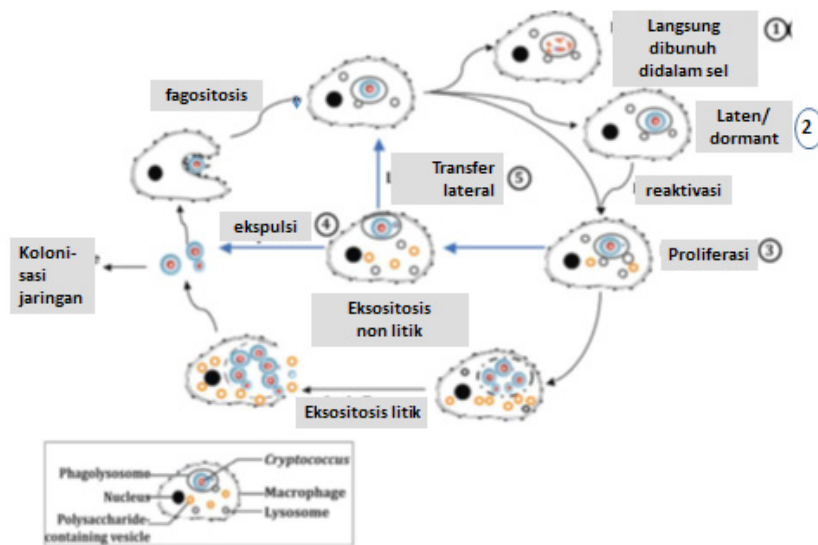
tidak tergantung kepada upaya menghindari suasana asam.

Pada parasitisme intraselular dapat terjadi (1). keluarnya sel jamur dari makrofag yang diikuti dengan hancurnya sel makrofag (eksositoses litik) atau (2). keluarnya sel jamur dari makrofag tanpa merusak inangnya (eksositoses non litik).^{113,16,22}

Eksositoses non litik merupakan aspek paling unik dalam patogenesis intraselular *Cryptococcus*. Fenomena itu juga dikenal sebagai ekstrusi atau ekspulsi atau vomositoses.^{13,22,23} Nicola *et al*,¹⁶ menggunakan nama tersebut karena frase itu menggambarkan proses tanpa membuat asumsi mengenai mekanisme. Proses tersebut biasanya berlangsung antara 2 - 24 jam pasca fagositosis dan agaknya lebih dipengaruhi oleh jenis patogen daripada jenis sel inang.⁴

Lebih lanjut, eksositoses non litik dapat diikuti oleh keluarnya sel jamur tanpa merusak makrofag terinfeksi, dan tanpa terekspos pada milieu ekstraseluler, jamur tersebut dengan segera dapat memasuki sitoplasma makrofag yang tidak terinfeksi; suatu proses yang disebut dengan transfer lateral.^{21,22} Mekanisme molekular atau biokimiawi proses tersebut masih belum jelas.

Pasca keluarnya sel jamur, baik sel pejamu maupun sel jamur secara morfologi tampak normal dan tetap dapat berproliferasi.^{13,22-24} Ma *et al*²¹ menggunakan mikroskop dengan perekam menunjukkan transfer lateral dapat terjadi pada *C. neoformans* serotype A maupun D. Selain itu, proses tersebut tidak terpengaruh oleh jenis sel (dapat terjadi pada galur sel immortal atau makrofag manusia primer) dan cara pengambilan awal (dapat terjadi *C. neoformans* yang diopsonisasi oleh serum maupun antibodi).



Gambar 3. Skema interaksi makrofag dengan *C. neoformans*. Setelah jamur difagosit oleh makrofag, maka dapat terjadi (1). langsung dibunuh didalam sel, (2). masuk ke fase laten/*dormant*, atau (3). berproliferasi didalam makrofag. Setelah itu, jamur dapat keluar dari sel makrofag dengan cara lisis (eksositosis litik) atau non lisis (eksositosis). Eksositosis non litik terjadi melalui dua cara, yaitu ekspulsi (4) dan kemudian terjadi kolonisasi jaringan, atau secara transfer lateral (5). diinfeksi ke makrofag lain yang belum terinfeksi (dimodifikasi dari Voelz²⁴).

Penutup

Telah dibahas mengenai interaksi parasitisme intraselular *C. neoformans* dalam sel makrofag serta faktor yang mempengaruhinya. Mekanisme biomolekular *C. neoformans* dalam proses tersebut masih belum jelas diketahui, demikian juga apakah ada faktor eksternal diluar jamur yang mempengaruhi respons parasitisme intraselular dalam makrofag. Pemahaman tentang hal tersebut dapat memberi jalan bagi pemahaman tentang patogenesis, upaya intervensi pengobatan bahkan pengembangan vaksin.

Daftar Pustaka

1. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among person living with HIV/AIDS. *AIDS* 2009; 23 (4): 525-30

2. Wahyuningsih R., Naftasa Z, Syahbandar IN, Adawiyah R, Syam R, Mulyati M, *et al*. Yeast isolated from HIV infected patients in Jakarta Indonesia.: a first report. May 25-29, 2009. ISHAM Congress 2009. Tokyo.(poster)
3. Silva MT. Neutrophils and macrophages work in concert as inducers and effectors of adaptive immunity against extracellular and intracellular microbial pathogens. *J Leukoc Biol.* 2010; 87: 805-13
4. Del Poeta M. Role of phagocytosis in the virulence of *Cryptococcus neoformans*. *Eukaryot cell.* 2004; 3 (5): 1067-75
5. Charlier C, Nielsen K, Daou S, Brigitte M, Chretien F, Dromer F. Evidence of a role for monocytes in dissemination and brain invasion by *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun.* 2009; 77 (1): 120-7
6. Martinez FO. Regulators of macrophage activation. *Eur J Immunol.* 2011; 41: 1531-34
7. Mosser DM. The many faces of macrophage activation. *J Leukoc Biol.* 2003; 73: 209-12
8. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nature Rev Immunol.* 2005; 5(12): 953-64
9. Mantovani A, Sica Locati M. Macrophage polarization comes of age. *Immunity.* 2005; . 23: 344-6

10. Voelz K, Lammas DA, May RC. Cytokine signaling regulates the outcome of intracellular macrophage parasitism by *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun*. 2009; 77(8): 3450-7
11. Olszewski MA, Zhang Y, Huffnagle GB. Mechanism of cryptococcal virulence and persistence. *Future Microbiol*. 2010; 5(8): 1269-88
12. Pugliese A, Vidotto V, Beltramo T, Torre D. Phagocytic activity in Human Immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Diag Lab Immunol*. 2005; 12(8): 889-95
13. Ma H. Intracellular parasitism of macrophages by *Cryptococcus*. PhD thesis. The University of Birmingham. 2009
14. Alanio A, Desnos-Ollivier M, Dromer F. Dynamics of *Cryptococcus neoformans*-macrophage interactions reveal the fungal background influences outcome during cryptococcal meningoencephalitis in humans. *mBio*. 2011; 2(4): e00158-11
15. Alvarez M, Burn T, Luo Y, Pirofski L, Casadevall A. The outcome of *Cryptococcus neoformans* intracellular pathogenesis in human monocytes. *BMC Microbiol*. 2009; 9:51
16. Nicola AM, Robertson EJ, Albuquerque P, Derengowski LS, Casadevall A. Nonlytic exocytosis of *Cryptococcus neoformans* from macrophages occurs in vivo and is influenced by phagosomal pH. *MBio*. 2011; 2(4) e00167-11
17. Chaka W, Scharringa J, Verheul AFM, Verhoef J, Van Strijp AG, Hoepelman IM. Quantitative analysis of phagocytosis and killing of *Cryptococcus neoformans* by human peripheral blood mononuclear cells by flow cytometry. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995; 2(6): 753-9
18. Isman F, Palomaki GE, Natowicz MR. Lysosomal enzyme in human peripheral blood mononuclear cells and granulocytes. *Clin Chem*. 2005; 51 (3): 646-9
19. Leong MH, Reardon CC, Levitz SM, Kornfeld H. Human immunodeficiency virus type I infection of alveolar macrophages impairs their innate fungicidal activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 966-70
20. Tucker SC, Casadevall A. Replication of *Cryptococcus neoformans* in macrophages is accompanied by phagosomal permeabilization and accumulation of vesicles containing polysaccharide in the cytoplasm. *PNAS*. 2002; 99 (5):3165-70
21. Levitz SM, Nong SH, Seetoo KF, Harrison TS, Speizer RA, Simons ER. *Cryptococcus neoformans* resides in an acidic phagolysosome of human macrophages. *Infect Immun*. 1999; 67(2): 885-90
22. Ma H, Croudace JE, Lammas D, May RC. Direct cell to cell spread of a pathogenic yeast. *BMC Immunol*. 2007; 8: 15
23. Alvarez M, Casadevall A. Cell to cell spread and massive vacuole formation after *Cryptococcus neoformans* infection of murine macrophages. *BMC Immunol*. 2007; 8:16
24. Voelz K. Macrophage–*Cryptococcus* interactions during cryptococcosis. PhD thesis. The University of Birmingham. 2010