

# MAJALAH KEDOKTERAN **UKI**

Medical Journal of the Christian University of Indonesia

## DAFTAR ISI

### Editorial

Forman Erwin Siagian, Retno Wahyuningsih.....	159
Cryptococcal Meningitis among AIDS Patients in Jakarta Ridhawati Sjam, Mulyati, Robiatul Adawiyah, Darma Imran, Retno Wahyuningsih.....	160-166
Value of Tygerberg Scoring for the Diagnosis and Management of Tuberculous Pericarditis Achnes Pangaribuan, Kurniyanto, Donnie Lumban Gaol, Yunus Tanggo.....	167-171
Kandung Kemih Neurogenik pada Anak: Etiologi, Diagnosis dan Tata Laksana Rhyno Febriyanto, Bernadetha Nadeak, Sudung O. Pardede.....	172-181
Neurogenesis pada Perdarahan Intraserebral Spontan Robert Sinurat.....	182-187
Diabetes Melitus Tipe 1 pada Orang Dewasa Kurniyanto, Yunus Tanggo.....	188-193
Diagnosis Oklusi Pembuluh Darah Retina Reinne N. Christine, Angela N. Agni.....	194-199
Ucapan Terima Kasih .....	200-201
Indeks Penulis .....	202
Daftar Isi Volume XXVIII 2012 .....	203-204
Indeks Kata Kunci .....	205-206
Indeks Key Words .....	207-208

Penerbit :  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Indonesia

ISSN No 0216-4752 No.  
Tahun XXVIII  
Oktober-Desember 2012

**4**



**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, Sp.ParK

**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

Forman Erwin Siagian, Retno Wahyuningsih.....	159
Cryptococcal Meningitis among AIDS Patients in Jakarta Ridhawati Sjam, Mulyati, Robiatul Adawiyah, Darma Imran, Retno Wahyuningsih.....	160-166
Value of Tygerberg Scoring for the Diagnosis and Management of Tuberculous Pericarditis Achnes Pangaribuan, Kurniyanto, Donnie Lumban Gaol, Yunus Tanggo.....	167-171
Kandung Kemih Neurogenik pada Anak: Etiologi, Diagnosis dan Tata Laksana Rhyno Febriyanto, Bernadetha Nadeak, Sudung O. Pardede.....	172-181
Neurogenesis pada Perdarahan Intraserebral Spontan Robert Sinurat.....	182-187
Diabetes Melitus Tipe 1 pada Orang Dewasa Kurniyanto, Yunus Tanggo.....	188-193
Diagnosis Oklusi Pembuluh Darah Retina Reinne N. Christine, Angela N. Agni.....	194-199
Ucapan Terima Kasih .....	200-201
Indeks Penulis .....	202
Daftar Isi Volume XXVIII 2012 .....	203-204
Indeks Kata Kunci .....	205-206
Indeks Key Words .....	207-208

## 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 (*review article*), 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 ke alamat: 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 gambar). 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](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"/>
<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

- |                       |                              |                                |
|-----------------------|------------------------------|--------------------------------|
| 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"/>
<b>Abstrak:</b>		
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"/>
<b>Daftar Pustaka</b>		
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

### Forman Erwin Siagian, Retno Wahyuningsih

Infeksi HIV mengakibatkan gangguan kekebalan yang akan berujung pada AIDS, titik nadir dalam sistem kekebalan. Dalam kondisi tersebut penderita rentan terhadap infeksi oportunistik yang disebabkan berbagai mikro-organisme lain. Salah satu infeksi oportunistik yang sering berakibat fatal adalah kriptokokosis meningeal yang disebabkan oleh jamur *Cryptococcus neoformans*. Penyakit tersebut secara global telah membunuh >600 000 penderita terutama di daerah sub Sahara Afrika dan Asia Tenggara.<sup>1,2</sup> Pada nomor ini Majalah Kedokteran FKUKI memuat hasil penelitian tentang meningitis *Cryptococcus* pada penderita AIDS dengan gejala meningitis di Jakarta. Penelitian Sjam *et al* menunjukkan prevalensi meningitis *Cryptococcus* pada penderita AIDS di Jakarta mencapai 20,77%. Prevalensi tersebut dapat melalui pemeriksaan tradisional mikologi terhadap cairan otak, namun pemeriksaan serologi untuk deteksi antigen *glucoronoxylomannan* menunjukkan angka positif yang lebih tinggi.

Hasil penelitian tersebut menunjukkan tingginya angka kriptokokosis pada penderita AIDS dengan meningitis dan pentingnya pemeriksaan serologi selain pemeriksaan tradisional dalam upaya menegakkan diagnosis kriptokokosis. Badan kesehatan dunia (WHO)<sup>3</sup> menganjurkan dua cara pemeriksaan serologi yaitu uji aglutinasi lateks dan *lateral flow assay*. Pemeriksaan serologi dapat dilakukan dengan bahan klinik serum sehingga deteksi antigen menjadi penting bila punksi lumbal tidak dapat dilakukan.

#### 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 persons living with HIV/AIDS. *AIDS*. 2009; 23(4):525-30.
2. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. *British medical Bulletin*. 2004; 72: 99-118
3. World Health Organization. Rapid advice. Diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV infected adult, adolescent and children. 2011

## Cryptococcal Meningitis among AIDS Patients in Jakarta

Ridhawati Sjam,<sup>1</sup> Mulyati,<sup>1</sup> Robiatul Adawiyah,<sup>1</sup> Darma Imran,<sup>2</sup> Retno Wahyuningsih<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Parasitology Faculty of Medicine University of Indonesia, Jakarta

<sup>2</sup> Department of Neurology Faculty of Medicine University of Indonesia, Jakarta

<sup>3</sup>Department of Parasitology Faculty of Medicine Christian University Indonesia, Jakarta

### Abstract

Cryptococcosis is a common opportunistic infections in AIDS and caused by the encapsulated yeast *Cryptococcus neoformans*. The predominant clinical manifestation in AIDS patients is meningitis. For the establishment of diagnosis, India ink test and culture were done. Serology test to detect capsular antigen *glucoronoxylomannan* (GXM) was done to support the diagnosis of cryptococcosis. The aim of this study is to know the prevalence of cryptococcosis among AIDS patients with CNS involvement in Jakarta and its surrounding places. The study was conducted from 2005 – 2007 at the Mycology laboratory Department of Parasitology, University of Indonesia, Faculty of Medicine. Spinal fluid from 154 AIDS patients with CNS involvement from Cipto Mangunkusumo hospital and other hospitals around Jakarta were tested using India ink test and cultured on sabouraud dextrose agar (SDA) and bird seed agar (BSA) and 48 were tested by latex agglutination test to detect GXM antigen. Out of 154 spinal fluids tested by india ink and culture, 32 (20,77%) samples contained *Cryptococcus*. GXM antigen was detected in 29 out of 48 samples. From 29 samples with GXM antigen, eight samples were also positive after mycology examination. The prevalence of cryptococcosis among AIDS patients with CNS involvement in Jakarta is 20.77%.

**Key words:** spinal fluid, *Cryptococcus neoformans*, prevalence, GXM antigen

## Meningitis *Cryptococcus* pada Penderita AIDS di Jakarta

### Abstrak

Kriptokokosis yang disebabkan oleh khamir *Cryptococcus neoformans* merupakan infeksi oportunistik pada AIDS, dan meningitis adalah manifestasi klinis yang paling sering ditemukan. Untuk menegakkan diagnosis digunakan pemeriksaan tinta India dan kultur pada media agar. Uji serologi untuk deteksi antigen kapsular *glucoronoxylomannan* (GXM) dapat digunakan untuk mendukung penegakan diagnosis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi kriptokokosis pada penderita AIDS dengan gangguan serebral yang dilaksanakan sepanjang April 2005 – February 2007. Sebanyak 154 cairan otak penderita AIDS dari daerah Jakarta dan sekitarnya diperiksa dengan sediaan tinta India, dan kultur pada agar sabouraud dekstroze (ASD) dan *bird seed agar* (BSA). Dari 154 sampel, hanya 48 sampel yang menjalani pemeriksaan antigen GXM dengan metode agglutinasinya lateks. Dari 154 cairan otak yang diperiksa dengan tinta india dan kultur 32 (20,77%) sampel mengandung *Cryptococcus*. Antigen GXM terdeteksi pada 29 dari 48 sampel. Dari 29 sampel yang positif antigen GXM, delapan positif mengandung *Cryptococcus*. Prevalensi kriptokokosis pada penderita AIDS dengan gangguan SSP di Jakarta sebesar 20,77%.

**Kata kunci:** cairan otak, *Cryptococcus neoformans*, prevalensi, antigen GXM

RW, corresponding author, e-mail: retnet2002@yahoo.com; part of the result was presented in Malaysia, Indonesia and Brunei Medical Science meeting in 2009, in Kuala Lumpur, Malaysia

## Introduction

The *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) is a syndrome that occurs due to the damage of immune system because of HIV infection.<sup>1,2</sup> The impaired immune system results in loss of capability to cope with infections, thus AIDS patients are easily infected by bacteria, virus or fungi or so called opportunistic infections (OI). One of the most important opportunistic infection in AIDS is cryptococcosis, caused by the encapsulated yeast *Cryptococcus neoformans*.<sup>2-5</sup>

*Cryptococcus* enters the human body via inhalation into the lung. Due to AIDS the fungus easily disseminates and infects many organs, but the most preferred is the brain where it causes meningitis. Cryptococcosis is distributed world wide and its prevalence in the world is ranged between 2.09% - 72% of HIV infected patients. Cryptococcal meningitis is the main cause of death among AIDS patients and its mortality rate is 13-44%.<sup>3-10</sup> According to Park *et al.*,<sup>10</sup> Southeast Asia after sub-Saharan Africa, is number two in the number of AIDS patients with cryptococcal meningitis i.e. 120 000 cases; range 24 000–216 000 with mortality rate 1.2 in 1000 cases.

India ink test and culture, both are laboratory methods for the diagnosis of cryptococcal meningitis. In addition, the glucuronoxylomannan (GXM) cryptococcal antigen may support the diagnosis.<sup>3</sup>

Currently, in Indonesia the number of HIV infected patients shows a steep rise, but the data on opportunistic infections including cryptococcosis are rare. This report will be the first report on cryptococcal meningitis among AIDS patients in Jakarta.

## Materials and Method

This study is part of the public service of the Mycology Laboratory in the Department

of Parasitology, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta during the years 2005-2007. The samples investigated were spinal fluid sent to our laboratory for the diagnosis of fungal infections. All samples were obtained from AIDS patients with cerebral involvement and they were examined by India ink test and culture. Most of the samples came from Cipto Mangunkusumo Hospital and only a small portion from other hospitals in Jakarta. All samples were tested by India ink and culture on sabouraud dextrose agar (SDA) and bird seed agar (BSA). Inoculation on BSA was conducted for easy identification, since *Cryptococcus* produces melanine and grow as dark brown colony. The cultures were incubated at room temperature (29-30°C) for 2-10 days, and observed every day. The culture was considered negative when after 10 days no fungal occurred on both media. Glucuronoxylomannan antigen detection was done using the latex agglutination method (Pastorex-BIORAD Kit, cat. number 7EM2093, France), according to the manufacturer. To obtain a more comprehensive results, demographic data, age and sex were also recorded.

## Results

During the study, 154 samples from 34 females and 120 males were investigated. Based on mycology investigations (India ink and culture both on SDA and BSA) 32 samples were found to be positive for *Cryptococcus*, consisting of 27 males and five females. Thus the prevalence of cryptococcosis in this patient population was 20.78% (Table). The ratio between male and female was 5.4:1, and the age ranged between 22-38 years.

All isolates studied confirmed as *Cryptococcus* by the melanine production, which shown as dark brown colonies when grown on bird seed's agar.

**Table: Results of Mycology Investigation in Spinal Fluid**

year	n	Positive <i>Cryptococcus</i>		Percentage
		Male	Female	
<b>2005</b>	13			
male	11	3	-	3/13
female	2			
<b>2006</b>	52			
male	42	8	3	21.15
female	10			
<b>2007</b>	89			
male	67	16	2	20.22
female	22			
Total	154	27	5	20.78

Note: the positive result presented in the table is the result of India ink test and culture

Antigen detection was done on 48 samples, and gave a positive result for 29 samples. Out of 29 positive samples, eight also gave positive results in both India ink and culture. The rest were only antigen positive and no fungus could be found in mycology examination.

## Discussion

Cryptococcosis is one of the leading causes of death in HIV infected patients. It was estimated that every year cryptococcal meningitis causes 504 000 deaths in Sub Saharan Africa only and South East Asia comes second.<sup>10</sup> In Indonesia, data on cryptococcosis are rare, so the result of this study will be the first report on the occurrence of cryptococcosis in Jakarta.

Before 2005, cryptococcosis was rarely reported in Indonesia. Epidemiological changes started after the arrival of AIDS pandemic and the number of patients with HIV increased. Some of them entered the phase of AIDS and they became susceptible to opportunistic infections such as cryptococcosis. Mostly, patients in this study visited the hospital in a bad condition, not knowing their health status, particularly

those associated with HIV infection. In most patients cryptococcosis is AIDS *defining illness*.

Based on mycology examination, the prevalence of cryptococcosis of AIDS patients in Jakarta is 20.8% (Table). Thus, the prevalence of cryptococcosis is high in Jakarta when compared to other countries such as India and Thailand.<sup>11-14</sup> In South India, Kumarasamy *et al.*,<sup>11</sup> reported that cryptococcosis occurred in 5% of the HIV infected population at a tertiary care, while Vajpaye *et al.*,<sup>12</sup> reported in northern India prevalence of cryptococcosis of only 1.7%. Laksmi *et al.*,<sup>13</sup> studied 1,863 HIV infected hospitalized patients in India that were suspected to suffer from cryptococcal meningitis. Here the prevalence was 10.86%. In Thailand the prevalence was 20%, which is higher than India but lower than Jakarta.<sup>14</sup> In a two year study in Malaysia, 96 cryptococcosis cases were reported and most of them suffered from cryptococcal meningitis.<sup>15</sup> A study by Espie'E *et al.*,<sup>16</sup> in Cambodia reported a prevalence of cryptococcal meningitis of 12%.

The prevalence obtained in this study is higher than some western European countries, which ranges between 2-10%.<sup>5,17</sup>

Compared with African and Latin American cryptococcal meningitis prevalence in Jakarta is lower. In Uganda for example, the prevalence reached 53.5%, in South Africa 63% with 18% of them were relapse.<sup>14,18-21</sup> Is climate has effect on the prevalence of cryptococcosis? The weather was very different, Europe with four seasons while Africa possess dry weather and Indonesia is a wet and humid tropical country, which accomodates the grow of the fungus in nature.

The high prevalence of cryptococcosis in Jakarta compared to other Asian countries seem related to the patients studied that were used. In our study, HIV-infected patients showing signs of meningitis, while the results of other studies analyzed the perevalence to the HIV-infected population, except for research.<sup>14</sup> The high prevalence of cryptococcal meningitis in Jakarta is in line with the high number of HIV-infected patients that reached the phase of AIDS and are vulnerable to opportunistic infections. Anti-retroviral drugs (ARVs) can reduce viral load and as a consequence immunity is improved. As result in many parts of the world, especially in developed countries, opportunistic infections in AIDS, including cryptococcosis, are decreasing. However, in developing countries, including Indonesia, most patients do not know their health status especially with regard to HIV infection. Generally they only become aware of this after being infected with opportunistic pathogens. Even though ARV in Jakarta is available, but the burden of cryptococcal meningitis must come into consideration (Table). Furthermore, reports from Africa showed that many patients become clinically manifested for cryptococcal meningitis after taking ARV related to immune function restoration or the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS).<sup>22-25</sup>

Estimation of global burden of cryptococcal meningitis shows that in

Southeast Asia the burden is 120 cases per year.<sup>10</sup> The number of cryptococcosis in Indonesia may be high, but the data are not yet available. This study was the first report on cryptococcosis and conducted in Jakarta, where diagnosis of fungal infections eventually easily done. Thus, the prevalence of cryptococcosis in Jakarta does not represent the prevalence in Indonesia as a whole.

Differences in prevalence in various countries may related to the source of infection in nature, because cryptococcosis is not transmitted from person to person. In Jakarta pigeon droppings were reported as source of cryptococcal infection.<sup>14,15</sup> Other source of infection may be trees such as *Eucalyptus camaldulensis*, *Terminalia catappa* as already reported in Australia and Brazil.<sup>4,26</sup> The high prevalence of cryptococcosis in Jakarta represent the environment as potential source of infection.

This study showed that the prevalence of cryptococcosis in males is higher than females with a ratio 5.4:1. Similar result were obtained by other studies conducted in Asia and Europe.<sup>5,14,16,17</sup> Fundamental evidence was obtained from a study of Lothorlory *et al*,<sup>27</sup> who found that female mice showed a higher immune activity then male. Female mice produced anti inflamatory cytokines 2.3 times more compared with male. Another study on the influence of the hormones diethylstilbestrol and estradiol on the growth of *Cryptococcus*, revealed that both are able to inhibit its grow.<sup>28</sup> Another study done by McClelland *et al*,<sup>29</sup> showed that *Cryptococcus* isolated from male patients release higher concentration of GXM when incubated with testosteron, while strains isolated from female patients release less GXM. The greater ability to release GXM suggest the greater virulence of the fungus. Further study from the same researcher showed that female macrophages is more efficient in inhibiting of *Cryptococcus*

replication. This may also explain why cryptococcosis is more prevalent in male than female.

The age of patient with cryptococcal meningitis in this study ranged between 22-38 year. Dromer *et al.*<sup>5</sup> conducted a nine-year survey on cryptococcosis in France where the mean age in non-HIV patients was 49 years, while in HIV-infected patients the mean age was younger than 36 year.

For the diagnosis of cryptococcal meningitis, India ink staining and isolation of the fungus from spinal fluid have the highest clinical significance, but antigen detection from the same clinical material can also be used to establish the diagnosis. Out of 48 samples tested for cryptococcal antigen, 29 were positive for GXM antigen and only eight of these 29 samples gave a positive result after mycology investigation. According to De Pauw *et al.*<sup>7</sup>, GXM antigen detection in spinal fluid is sufficient for the diagnosis of cryptococcal meningitis.

When the results of antigen detection and mycology investigations are combined, the number of patients with cryptococcal meningitis becomes 53 out of 154 samples or 34,42%. According to Casadeval and Perfect,<sup>3</sup> the threshold of the yeast concentration approximately circa  $10^3$  colony forming unit (CFU)/ ml to be detected by India ink investigation. Negative result on India ink test and positive result on antigen detection most likely correspond to low concentration of the yeast in the spinal fluid. Culture, even though specific, also has a sensitivity of only 50-80%.<sup>30</sup>

This study revealed the importance of antigen detection for early diagnosis of meningeal cryptococcosis. The existence of antigens in clinical material precedes the appearance of the yeast in traditional mycology investigation, and can be used as early diagnosis. The occurrence of the fungus in the cerebrospinal fluid is usually

indicating advanced and severe infections, resulting in death. Early diagnosis using antigen detection can reduce mortality. World Health Organization,<sup>31</sup> recommend two methods for cryptococcus antigen detection. The previous method is latex agglutination assay and the newest one is a chromatography based method called lateral flow assay (LFA). Both methods can be done in limited setting laboratory, but LFA is easier and gave faster result.

## Conclusion

This study is the first report on cryptococcosis among HIV infected patients showing signs of meningitis in Jakarta. The prevalence of cryptococcosis based on the result of mycology examination is lower than the prevalence based on antigen detection. Antigen detection seems promising for the diagnosis of cryptococcal meningitis. It seems important for doing antigen detection because of a greater sensitivity which compared to microscopic detection or isolation of the fungus from spinal fluid.

## References

1. Abbas AK, Lichtman AH. Immunity to microbes; 15 in: Cellular and Molecular Immunology 5<sup>th</sup> edition. St. Louis, Mo: Elsevier Saunders 2005. p. 345-66.
2. Aberg JA, Powderly WG. *Cryptococcosis and HIV*. HIV insite knowledge base chapter May 2006. Downloaded from <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite.jsp?page=kb-05-02-05> December 30, 2012.
3. Casadeval A, Perfect R. Diagnosis and laboratory techniques in *Cryptococcus neoformans*. 1998; 12: 29-40, 381-99.
4. Dupont B, Pappas PG, Dismukes WE. Fungal Infection among patients with AIDS, in Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD, editors. Clinical Mycology. Oxford: University Press; 2003. p. 488-501.
5. 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.
6. Brooks GF, Butel JS, Morse SA.(eds) in Jawetz, Melnick, & Adelberg Medical Microbiology. 23<sup>rd</sup> ed. New York , San Fransisco: Lange Medical book. International edition.. 2004: 647-9.
  7. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, *et al*. Fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(12): 1813–21.
  8. Kumulatif kasus HIV/ AIDS di Indonesia. Downloaded from dari [www.aidsindonesia.or.id](http://www.aidsindonesia.or.id). October 21, 2008.
  9. 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.
  10. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*. 2009; 23(4): 525-30.
  11. Kumarasamy N, Solomon S, Flanigan TP, Hemalatha R, Thyagarajan SP, Mayer KH. Natural history of human immunodeficiency virus disease in southern India. *Clin Infect Dis*. 2003; 36 (1): 79–85.
  12. Vajpayee M, Kanswal S, Seth P, Wig N, Spectrum of opportunistic infections and profile of CD4+ counts among AIDS patients in North India. *Infection*. 2003; 31 (5): 336–40.
  13. 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: 146-9.
  14. Chariyalertsak S, Sirisanthana T, Saengwonloey O, Nelson KE. Clinical presentation and risk behaviours of patients with acquired immunodeficiency syndrome in Thailand, 1994–1998: regional variation and temporal trends. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 955–62.
  15. Tay S T, Rohani MY, Soo Hoo TS, Hamimah H. Epidemiology of cryptococcosis in Malaysia. *Mycoses*. 2009; 53: 509–14.
  16. Espie E, Pinoges L, Balkan S, Chanchhaya N, Molfino L, Narom P. *et al*. Cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a longitudinal study in Cambodia. *Trop Med Internat Health*. 2010; 15 (11): 1375–81.
  17. Antinori S, Galimberti L, Magni C, Casella A, Vago L, Mainini F, *et al*. *Cryptococcus neoformans* Infection in a Cohort of Italian AIDS Patients: Natural History, Early Prognostic Parameters, and Autopsy Findings. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001; 20:711–7.
  18. O'Brien MP, Kambugu A, Sande M, Ellner J, Kanya M, Katabira E. Delay in treatment of cryptococcal meningitis due to early misdiagnosis at outside clinics in Kampala, Uganda. International Conference on AIDS. (Abstract) International Conference on AIDS. 2002.
  19. Hakim JG, Gangaidzo IT, Heyderman RS, Mielke J, Mushangi E, Taziwa A, *et al*. Impact of HIV infection on meningitis in Harare, Zimbabwe: a prospective study of 406 predominantly adult patients. *AIDS*. 2000; 14 (10): 1401-7.
  20. Gordon SB, Walsh AL, Chaponda M, Gordon MA, Soko D, Mbwvinji M, *et al*. Bacterial meningitis in Malawian adults: pneumococcal disease is common, severe, and seasonal. *Clin Infect Dis*. 2000; 31: 53-7.
  21. Jarvis JN, Meintjes G, Williams A, Brown Y, Crede T, Harrison TS. Adult meningitis in a setting of high HIV and TB prevalence: findings from 4961 suspected cases. *BMC Infect Dis*. 2010; 10: 67.
  22. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18(12): 1615e27.
  23. Bicanic T, Meintjes G, Wood R, Hayes M, Rebe K, Bekker LG, *et al*. Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in cryptococcal meningitis in antiretroviral-naive or antiretroviral experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(1): 76e80.
  24. Bisson GP, Nthobatsong R, Thakur R, Lesetedi G, Vinekar K, Tebas P, *et al*. The use of HAART is associated with decreased risk of death during initial treatment of cryptococcal meningitis in adults in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 49 (2): 227-9.
  25. Jarvis JN, Meintjes G, Harrison TS. Outcomes of cryptococcal meningitis in antiretroviral naive and experienced patients in South Africa. *J Infect*. 2010; 60 (6): 496-8.
  26. Nishikawa MM, Lazera MS, Barbosa GG, Trilles L, Balassiano BR, Macedo RCL *et al*. Serotyping of 467 *Cryptococcus neoformans* isolates from clinical and environmental sources in Brazil: Analysis of host and regional patterns. *J Clin Microbiol*. 2003; 41: 73–7.
  27. Lortholary O, Improvisi L, Fitting C, Cavaillon JM, Dromer F. Influence of gender and age on

- course of infection and cytokine responses in mice with disseminated *Cryptococcus neoformans* infection. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 31–7.
28. Mohr JA, Long H, McKown BA, Muchmore HG. In vitro susceptibility of *C. neoformans* to steroid. Sabouraudia 1972; 10: 171-2.
  29. McClelland EE, Hobbs LM, Rivera J, Casadevall A, Potts WK, *et al.* (2013) The role of host gender in the pathogenesis of *Cryptococcus neoformans* infections. PLoS ONE 8(5): e63632.
  30. Snow RM, Dismukes WE. Cryptococcal meningitis: diagnostic value of cryptococcal antigen in cerebrospinal fluid. Arch Intern Med 1975; 135: 1155–7.
  31. World Health Organization. Rapid advice. Diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV – infected adults, adolescents and children. 2011.

## **Value of Tygerberg Scoring for the Diagnosis and Management of Tuberculous Pericarditis**

Achnes Pangaribuan,<sup>1</sup> Kurniyanto,<sup>2</sup> Donnie Lumban Gaol,<sup>2</sup> Yunus Tanggo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine General Hospital,  
<sup>2</sup>Department of Internal Medicine Faculty of Medicine  
Christian University of Indonesia

### **Abstract**

Extra pulmonary tuberculosis occurs in 20% of patients with tuberculosis. Tuberculosis pericarditis is seen in 1-8% of these patients. Tuberculosis has been reported to be the cause of acute pericarditis in 60-80% of the patients in the developing world. We reported a case of 19 years old male who presented with right chest pain, cough, breathlessness, night sweat, fever, fatigue, and weight loss. From the physical examination, jugular venous pressure was high and on auscultation, the heart sounds were muffled and associated with a pericardial rub. The chest x-ray revealed enlargement of cardiac silhouette. Transthoracic echocardiography showed pericardial effusion, and mantoux tuberculin skin test were positive. Since the pericardiocentesis is not feasible in our hospital, the tygerberg tuberculous pericarditis score was applied. Furthermore, patients were given anti-TB treatment, and showed a good response to treatment.

**Key words:** extra pulmonary tuberculosis, tuberculous pericarditis, tygerberg score

## **Penggunaan Skor Tygerberg untuk Diagnosis dan Tatalaksana Perikarditis Tuberkulosis**

### **Abstrak**

Tuberkulosis dapat menyebabkan kelainan di luar paru. Prevalensinya berkisar sekitar 20% dan dapat menyebabkan kelainan diberbagai organ seperti perikarditis pada jantung. Tuberkulosis telah dilaporkan menjadi penyebab perikarditis akut pada 60-80% pasien di negara berkembang. Pada tulisan ini dilaporkan seorang laki-laki berusia 19 tahun dengan keluhan nyeri dada kanan disertai batuk, sesak nafas, keringat malam, lemas, dan penurunan berat badan. Pada pemeriksaan fisik ditemukan peningkatan tekanan vena jugularis, dan pada auskultasi ditemukan bising jantung sesuai dengan gesekan perikardium. Pada pemeriksaan foto polos dada ditemukan pembesaran ruang jantung. Pada ekokardiografi ditemukan efusi perikardial. Karena perikardial drainase tidak dapat dilakukan, diterapkan skor tygerberg untuk diagnosis perikarditis tuberkulosis. Selanjutnya pasien diberi pengobatan anti TB, dan menunjukkan respons yang baik terhadap pengobatan.

**Kata kunci:** tuberkulosis ekstra pulmoner, perikarditis tuberkulosis, skor tygerberg

## Introduction

Tuberculosis (TB) can involve any organ system in the human body. Pulmonary TB is the most common presentation, but extra-pulmonary tuberculosis (EPTB) is also an important clinical problem. It has been observed that EPTB constituted about 15-20% of all cases of TB. Tuberculosis pericarditis has been estimated to occur in 1-8% patients with pulmonary tuberculosis. Tuberculosis has been reported to be the cause of acute pericarditis in 4% of patients in the developed world and 60-80% of the patients in the developing countries.<sup>1-5</sup> Pericardial involvement usually develops by retrograde lymphatic spreading of the organism, *Mycobacterium tuberculosis*, from peritracheal, peribronchial, or mediastinal lymph nodes or by hematogenous spread from primary tuberculous infection. The pericardium is infrequently involved by breakdown and contiguous spread from a tuberculous lesion in the lung or by hematogenous dissemination from distant secondary skeletal or genitourinary infection. The immune response to the viable acid-fast bacilli penetrating the pericardium is responsible for the morbidity associated with tuberculous pericarditis. Protein antigens of the bacillus induce delayed hypersensitivity responses, stimulating lymphocytes to release lymphokines that activate macrophages and influence granuloma formation. The cytokine profile suggests that tuberculous pericardial effusions arise as a result of a hypersensitivity reaction orchestrated by the Th-1 lymphocytes. Tuberculous pericarditis presents clinically in three forms, namely, pericardial effusion, constrictive pericarditis, and a combination of effusion and constriction.<sup>6</sup> Tuberculous pericardial effusion usually develops insidiously, presenting with nonspecific systemic symptoms such as fever, night sweats, fatigue, and weight loss. Chest pain, cough, and breathlessness are common.

Right upper abdominal aching due to liver congestion is also common. The patients may manifest pericardial rub, vague chest pain, cardiomegaly on a chest radiograph, and echocardiography reveal pericardial effusion. Cardiac tamponade and constrictive pericarditis are major lethal complications of TB pericarditis. According to Reuter *et al.*,<sup>7</sup> definite tuberculous pericarditis was diagnosed by one or more of the following criterias: (i) "demonstration and isolation of *M. tuberculosis* from the drained pericardial effusion or pericardial biopsy specimen; (ii) demonstration of granulomatous inflammation on histological examination of the pericardial biopsy sample; and/or (iii) isolation of *M. tuberculosis* from sputum or non-pericardial exudates in the presence of clinical and/or radiological evidence of TB, associated with a positive response to anti-tuberculous therapy."

Tuberculin skin test (mantoux test) has little value of diagnostic, especially in highly endemic area such as Indonesia. It is due to the mass Bacille Calmette Guerin (BCG) immunization, but large induration more than 10 mm in diameter is suspicious for TB. Tygerberg TB pericarditis diagnosis score is applicable when pericardiocentesis is not feasible. For proper treatment, accurate diagnosis of tuberculous pericarditis is very important. Without specific treatment, the mean survival rate is 3.7 months, with a mortality rate approaching 85% at six months. Effective treatment requires a rapid and accurate diagnosis, but this is often difficult. It is important to identify which clinical and basic laboratory features should be used.

## Case Presentation

A case of 19 years old male presented with right chest pain, cough, breathlessness, night sweat, fever, fatigue, and weight loss. On physical examination, jugular venous

pressure was high and on auscultation, the heart sounds were muffled and associated with a pericardial rub. There was no peripheral edema, cyanosis, pallor, icterus or hepatosplenomegaly. Laboratory investigation revealed anemia, increased erythrocyte sedimentation rate (ESR) 85 mm, haemoglobin (Hb) was 10.7 gr/dl, white blood cells (WBC) was 9000/mm<sup>3</sup>, platelet count was 615 000/mm<sup>3</sup>. The result of WBC differential was: -/1/10/58/26/5 (%), serum globulin 4.6 mg/dL, albumin 3.32 mg/dL and anti-streptolysin O (ASTO) titer was negative. The chest x-ray revealed enlargement of cardiac silhouette. Transthoracic echocardiography showed pericardial effusion, and mantoux tuberculin skin test were highly positive. Electrocardiography showed low voltage complexes with sinus tachycardia. A working diagnosis of tuberculous pericarditis

was diagnosed without active pulmonary tuberculosis finding. Definitive diagnosis of tuberculosis etiology was challenging because we did not do the pericardiocentesis due to limitation of tools and diagnostic approach. Because pericardiocentesis is not feasible in our hospital, we applied tygerberg TB pericarditis diagnostic score and showed total score  $\geq 6$ , which indicated tuberculosis pericarditis. The patient was given empiric antituberculosis chemotherapy with isoniazid (5 mg/kg per day), rifampicine (10 mg/kg per day), ethambutol (20 mg/kg per day), pyrazinamide (20 mg/kg per day), and in addition, the patients received corticosteroid at initial dose of prednisone 1 mg/kg per day, then tapered down. The patient was responding well to the treatment, with no recurrence of symptoms or any signs of deterioration after one month followed up.



Figure 1



Figure 2

Chest x-ray, before treatment, showed enlargement of cardiac silhouette, interstitial pulmonary infiltrations notably in the left hilum of the lungs ( Figure 1); chest x-ray one month after treatment showed improvement compared to previous x-ray (the heart reached normal size), but pulmonary interstitial infiltrate is evidenced in left hilum (Figure 2).



Figure 3



Figure 4

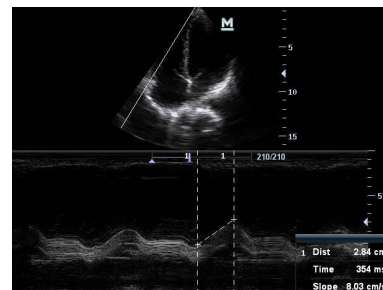


Figure 5

Mantoux tuberculin skin test, 22 mm in diameter, indicating size of induration is positive (Figure 3); Echocardiography showed pericardial effusion  $\pm$  200-300cc (Figure 4); six month echocardiography follow up shows no pericardial effusion (Figure 5)

## Discussion

Echocardiography is an accurate and noninvasive method for the diagnosis of pericardial effusion. The chest radiograph shows an enlargement of cardiac shadow. In Indonesia and other developing countries in which TB is endemic, tuberculin skin test has a little value of diagnostic because of mass BCG immunization, but highly positive skin induration more than 10 mm has 89% sensitivity and 56% specificity.<sup>7</sup> Direct methods for the diagnosis of a tuberculous pathogenesis must be established as far as possible by a diligent search for acid-fast bacilli in pericardial fluid. Pericardiocentesis is recommended in all patients in whom tuberculosis pericarditis is suspected. In this case due to limitation of tools and diagnostic approach we did not do perform the pericardiocentesis, we applied tygerberg TB pericarditis diagnostic score to establish the diagnosis of tuberculous pericarditis. Tygerberg TB pericarditis diagnostic score is applicable when pericardiocentesis is not feasible and has 86% sensitivity and 85% specificity.

**Table 1. Tygerberg TB pericarditis scoring<sup>7</sup>**

Criteria	Score
Weight loss (>10%)	1
Night sweats	1
Fever > 38 °C	2
Serum globulin >40 g/L	3
White cell count < 10 X10 <sup>9</sup> /L	3
Total Score ≥ 6 = TB pericarditis	

We applied tygerberg TB pericarditis diagnostic score resulted total score of 10, which was highly indicated for tuberculous pericarditis. Therefore, the diagnosis was made without serologic and or microbiology confirmation of pericardial fluid; the patient received antituberculous chemotherapy.

Tuberculin skin test has a little value of diagnostic, but large diameter of skin

induration more than 10 mm is highly suspicious for TB. In this patient we find large diameter of skin induration 22 mm, that highly suspicious for TB infection.

Without specific contraindication, corticosteroid should be prescribed in addition to antituberculosis chemotherapy to prevent constrictive pericarditis.<sup>8-12</sup> Using Tygerberg TB pericarditis diagnostic tool and tuberculin skin test, we made a accurate diagnosis, which proved by good respond of the treatment. The patient was discharged from the hospital in a good condition and one month followed up using chest x ray revealed no enlargement of cardiac silhouette and echocardiography showed normal heart without effusion.

## Conclusion

Where the diagnostic tools and resources are available, suspected cases of tuberculous pericarditis may be diagnosed using isolation of *M. tuberculosis* from the drained pericardial effusion or pericardial biopsy, but it is often difficult in the resource with limited setting, where the paucity of evidence to support clinical decisions is emphasized and the need for well designed diagnostic and therapeutic studies is highlighted. In the absence of sufficient tools and diagnostic approach and pericardiocentesis is not feasible, it is appropriate in high prevalence areas to initiate empiric antituberculosis therapy in the presence of pericardial effusion and tygerberg TB pericarditis diagnostic score ≥ 6.

## References

1. Mayosi B, Wiysonge C, Ntsekhe M, Volmink J, Gumedze F, Maartens G, *et al.* Clinical characteristics and initial management of patients with tuberculous pericarditis in the HIV era: the investigation of the management of pericarditis in Africa (IMPI Africa) registry. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 2.
2. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2004; 120 (4): 316-53.

3. Syed FF, Mayosi BM. A modern approach to tuberculous pericarditis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007; 50 (3): 218-36.
4. Wanjari K, Baradkar V, Mathur M, Kumar S. A case of tuberculous pericardial effusion. *Indian J Med Microbiol.* 2009; 27 (1): 75-7.
5. Gibbs CR, Watson RD, Singh SP, Lip GY. Management of pericardial effusion by drainage: a survey of 10 years' experience in a city centre general hospital serving a multiracial population. *Postgrad Med J.* 2000; 76 (902): 809-13.
6. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. *Circulation.* 2005; 112: 3608-16.
7. Reuter H, Burgess L, van Vuuren W, Doubell A. Diagnosing tuberculous pericarditis. *QJM.* 2006; 99 (12): 827-39.
8. Strang JI, Nunn AJ, Johnson DA, Casbard A, Gibson DG, Girling DJ. Management of tuberculous constrictive pericarditis and tuberculous pericardial effusion in Transkei: results at 10 years follow-up. *QJM.* 2004; 97 (8) : 525-35.
9. Ntsekhe M, Wiysonge C, Volmink JA, Commerford PJ, Mayosi BM. Adjuvant corticosteroids for tuberculous pericarditis: promising, but not proven. *QJM.* 2003; 96 (8): 593-9.
10. Liu YW, Tsai HR, Li WH, Lin LJ, Chen JH. Tuberculous constrictive pericarditis with concurrent active pulmonary tuberculous infection: a case report. *Cases J.* 2009; 2: 7010.
11. Lou E, Adams GL. A case of tuberculous pericarditis: a rare but deadly disease. *Am J Med.* 2006; 119 (8): e1-2.
12. Hsien-Kuo Chin, Yee-Phoung Chang, Chia-Shen Chao. Acute primary tuberculous pericarditis. *Acta Cardiol Sin.* [Case Report]. 2007; 23: 56 - 61.

## **Kandung Kemih Neurogenik pada Anak: Etiologi, Diagnosis dan Tata Laksana**

Rhyno Febriyanto,<sup>1</sup> Bernadetha Nadeak,<sup>2</sup> Sudung O. Pardede<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM

<sup>2</sup>Departemen Anatomi-Histologi, Fakultas Kedokteran UKI Jakarta

### **Abstrak**

Kandung kemih neurogenik adalah disfungsi kandung kemih karena kerusakan atau penyakit pada sistem saraf pusat ataupun sistem saraf perifer. Sebagian besar penyebab kandung kemih neurogenik pada anak merupakan kelainan kongenital dan sisanya merupakan kelainan didapat. Spina bifida atau mielodisplasia merupakan penyebab tersering kandung kemih neurogenik pada anak dan 90% di antaranya berupa mielomeningocele. Kandung kemih neurogenik sering ditandai dengan inkontinensia urin. Tata laksana yang cepat dan tepat dapat mencegah kerusakan ginjal. Langkah awal tata laksana kandung kemih neurogenik adalah menegakkan diagnosis dengan anamnesis dan pemeriksaan fisis yang cermat. Apabila terdapat kecurigaan kandung kemih neurogenik, perlu dilakukan pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan ultrasonografi. Pemeriksaan pencitraan lain seperti miksio-sistourethrografi dilakukan atas indikasi. Pemeriksaan urodinamik dilakukan untuk menilai fungsi kandung kemih yaitu fungsi pengisian dan pengosongan. Penanganan yang adekuat meliputi pengosongan kandung kemih dengan baik, penurunan tekanan intravesika, pencegahan infeksi saluran kemih, serta tata laksana inkontinensia. Terdapat beberapa modalitas tata laksana kandung kemih neurogenik seperti medikamentosa dan tindakan urologik antara lain *clean intermittent catheterization* (CIC), sistoplastik, atau pemasangan sfingter artifisial.

**Kata kunci:** kandung kemih neurogenik, urodinamik, *clean intermitten cathetetrization*

## **Neurogenic Bladder in Children: Etiology, Diagnosis and Management**

### **Abstract**

Neurogenic bladder is a dysfunction caused by damage or disease of either central nervous or peripheral nervous system. The most common causes of neurogenic bladder in children are congenital disorders while the others are acquired disorders. Spina bifida or myelodysplasia is the most common congenital cause of neurogenic bladder in children and 90% are in the form of myelomeningocele. Neurogenic bladder is often manifested by urinary incontinence. Prompt and precise management may prevent kidney damage. The initial step in managing neurogenic bladder is establishing diagnosis by careful history taking and physical examination. Once suspicion of neurogenic bladder presents, the next step is to perform laboratory examination and ultrasonography. Other imaging examinations, such as micturating cystourethrography, are performed by the indication. Urodynamic study is performed to evaluate filling and voiding function of the bladder. Adequate treatment includes bladder voiding, intravesical pressure reduction, urinary tract infection prevention, and also management of incontinence. There are several modalities of neurogenic bladder treatment such as medications and urologic interventions including clean intermittent catheterization (CIC), cystoplasty, or artificial urinary sphincter implantation.

**Keywords:** neurogenic bladder, urodynamic, clean intermitten catheterization



## Pendahuluan

Kandung kemih neurogenik didefinisikan sebagai disfungsi kandung kemih karena kerusakan atau penyakit pada sistem saraf pusat ataupun sistem saraf perifer. Pada kandung kemih neurogenik terjadi gangguan pengisian dan pengosongan urin sehingga timbul gangguan miksi yang disebut inkontinensia urin dan apabila tidak segera ditangani dapat menimbulkan kerusakan pada ginjal. Kelainan tersebut dapat merupakan bagian kelainan kongenital ataupun didapat. Kandung kemih neurogenik pada anak berbeda dengan dewasa dalam hal etiologi. Sebagian besar kandung kemih neurogenik pada anak disebabkan kelainan kongenital sedangkan pada dewasa lebih sering karena kelainan didapat.<sup>1-4</sup> Spina bifida atau mielodisplasia merupakan penyebab kandung kemih neurogenik yang sering ditemukan pada anak, dan 90% diantaranya berupa mielomeningoel. Kelainan tersebut dikaitkan dengan defisiensi folat selama masa prenatal, dan kejadian spina bifida mengalami penurunan sejak dikeluarkannya kebijakan suplementasi asam folat selama masa kehamilan.<sup>1,5</sup>

Kandung kemih neurogenik sering ditandai dengan inkontinensia urin. Di RSCM, selama 12 tahun (September 1989 – Agustus 2001) didapatkan 20 kasus dengan inkontinensia urin dan 10 diantaranya dengan kandung kemih neurogenik.<sup>6</sup> Kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi kedokteran terutama dalam bidang radiologi, pemeriksaan urodinamik, penggunaan *clean intermittent catheterization*, implantasi sfingter buatan, serta penemuan obat mengurangi komplikasi terutama kerusakan ginjal pada kandung kemih neurogenik.<sup>1</sup>

## Anatomi dan persarafan kandung kemih

Kandung kemih merupakan jalinan otot polos yang dibedakan atas kandung

kemih dan leher kandung kemih. Bagian terbawah leher kandung kemih disebut sebagai uretra posterior karena berhubungan dengan uretra. Kandung kemih bagian fundus terdiri atas tiga lapisan otot polos yang saling bersilangan dan disebut otot detrusor.<sup>2,7</sup> Pada dinding kandung kemih bagian posterior terdapat area berbentuk segitiga yang lazim disebut *trigonum*. Sudut bagian bawah segitiga merupakan bagian leher kandung kemih yaitu muara uretra posterior sedangkan kedua sudut lainnya merupakan muara kedua ureter. Kedua ureter menembus otot detrusor dalam posisi oblik dan memanjang 1–2 cm di bawah mukosa kandung kemih sebelum bermuara ke dalam kandung kemih. Struktur tersebut dapat mencegah aliran balik urin dari kandung kemih ke ureter. Gerakan peristaltik ureter memungkinkan urin mengalir menuju kandung kemih karena peningkatan tekanan intra ureter.<sup>2,7</sup> Otot detrusor selain meluas ke seluruh kandung kemih juga meluas ke arah bawah dan mengelilingi leher kandung kemih sepanjang 2–3 cm lalu turun hingga ke uretra posterior yang disebut sebagai sfingter interna. Otot detrusor secara tidak langsung berfungsi sebagai katup mencegah pengosongan kandung kemih oleh leher kandung kemih dan uretra posterior hingga tekanan pada kandung kemih mencapai ambang potensial yang berlangsung secara otonom. Pada bagian bawah uretra posterior, uretra melalui diafragma urogenital yang terdiri dari kumpulan otot sfingter eksterna yang bekerja secara volunter.<sup>2,7</sup>

Kandung kemih manusia mempunyai dua fungsi utama yaitu penampungan dan pengosongan urin.<sup>3</sup> Secara fisiologis, pada proses berkemih terdapat empat syarat yang harus terpenuhi agar berlangsung normal, yakni: 1. kapasitas kandung kemih yang adekuat, 2. pengosongan kandung kemih yang sempurna, 3. berlangsung dalam kontrol yang baik, dan 4. setiap pengisian dan pengosongan kandung kemih tidak

berakibat buruk terhadap saluran kemih bagian atas dan ginjal.<sup>6</sup>

Kandung kemih pada bayi berbeda dengan kandung kemih pada anak dalam hal fungsi dan strukturnya. Semasa dalam kandungan, kandung kemih berukuran kecil dengan elastisitas yang rendah. Kandung kemih kemudian semakin berkembang dan mengalami perubahan dalam hal kapasitas dan elastisitas seiring dengan bertambahnya usia. Fungsi koordinasi berkemih yang baik baru muncul setelah usia beberapa bulan. Pada periode ini proses berkemih terjadi secara otonom dan mulai terjadi koordinasi antara pengisian dan pengosongan kandung kemih. Proses berkemih yang terarah atau terlatih baru dapat dilakukan pada usia 2–5 tahun tergantung kematangan traktus spinalis dan stimulus yang diberikan.<sup>2</sup>

Saluran kemih bawah mendapatkan persarafan somatik dan otonom (simpatis dan parasimpatis). Persarafan simpatis berasal dari medula spinalis daerah torakolumbal yaitu Th-10 sampai dengan L-1 yang bersatu pada pleksus hipogastrik dan diteruskan melalui seraf saraf postganglionik untuk mempersarafi detrusor, leher kandung kemih, dan uretra posterior. Sistem persarafan parasimpatis berasal dari korda spinalis setinggi S-2, S-3 dan S-4 yang mempersarafi daerah fundus sedangkan persarafan somatik setinggi korda spinalis yang sama melalui nervus pudendus mempersarafi otot sfingter eksternal.<sup>3</sup>

Sistem saraf simpatik mempengaruhi reseptor  $\alpha$  dan  $\beta$  pada daerah vesiko-uretra. Efek akhir yang ditimbulkan bergantung pada reseptor yang dominan pada area tersebut. Reseptor  $\alpha$ -adrenergik terletak dominan di daerah trigonum, leher kandung kemih, dan proksimal uretra posterior, sedangkan reseptor  $\beta$  - adrenergik terletak dominan di daerah fundus. Norepinefrin merupakan neurotransmitter yang dilepaskan sistem saraf simpatis dan ketika berikatan dengan

reseptor  $\alpha$ -adrenergik pada leher kandung kemih dan uretra posterior mengakibatkan kontraksi otot sehingga tahanan pada area ini meningkat. Sebaliknya, bila norepinefrin berikatan dengan reseptor  $\beta$  - adrenergik pada daerah fundus akan berakibat relaksasi otot detrusor yang memungkinkan kandung kemih membesar tanpa terjadi peningkatan tegangan dinding kandung kemih.<sup>3</sup>

Persarafan parasimpatis melepaskan asetilkolin yang kemudian akan menempati reseptor terutama di daerah fundus dan sedikit pada uretra posterior. Rangsangan pada persarafan tersebut menyebabkan pelepasan asetilkolin yang mengakibatkan kontraksi otot-otot detrusor dan pada saat yang sama terjadi refleksi inhibisi terhadap persarafan simpatis sehingga menekan pelepasan norepinefrin. Hal itu menyebabkan relaksasi otot trigonum, leher kandung kemih, dan uretra posterior. Inhibisi simpatis juga berakibat berkurangnya stimulus pada reseptor  $\beta$  - adrenergik daerah fundus yang memperkuat kontraksi otot detrusor karena rangsangan parasimpatis untuk mengosongkan kandung kemih. Sesaat sebelum kandung kemih berkontraksi terjadi rangsangan pada nervus pudendus yang merelaksasikan otot sfingter uretra eksterna.<sup>3</sup>

Pengaturan proses berkemih terjadi melalui persarafan medula spinalis dan sistem saraf pusat. Pusat persarafan kandung kemih pada medula spinalis berhubungan dengan pusat miksi sistem saraf pusat yang terletak pada batang otak bagian bawah melalui persarafan aferen dan eferen. Terdapat dua jalur aferen yang naik ke batang otak yakni traktus sensoris pelvis (funikulus dorsalis) dan traktus sakrobulba; dan tiga jalur eferen yang turun ke medula spinalis yakni 1. traktus retikulospinal lateralis yang jika teraktivasi menyebabkan kontraksi kandung kemih, 2. traktus retikulospinal ventralis yang berfungsi menghambat otot detrusor berkontraksi, dan 3. traktus retikulospinal

medial yang menyebabkan kontraksi otot sfingter uretra eksterna.<sup>3</sup>

Proses berkemih melibatkan koordinasi yang kompleks antara sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer. Distensi kandung kemih menyebabkan pusat regangan pada kandung kemih mengirimkan impuls melalui saraf aferen ke medula spinalis. Neuron internusial pada korda spinalis meneruskan rangsangan serat saraf eferen sistem saraf parasimpatis, simpati, dan somatik yang mempersarafi fundus, leher kandung kemih, dan sfingter uretra eksterna. Jalur intraspinal lain akan meneruskan rangsangan ke batang otak. Pada sistem saraf pusat rangsangan yang diterima akan diolah di lobus frontalis, parietalis, dan batang otak untuk selanjutnya diteruskan atau dihambat melalui saraf eferen yang turun kembali ke medula spinalis. Inhibisi pada batang otak memperkuat rangsangan pengisian kandung kemih melalui stimulasi saraf simpatis sedangkan penurunan inhibisi pada batang otak memperkuat rangsangan pengosongan kandung kemih melalui saraf parasimpatis. Kematangan lobus frontal dan parietal dalam hal berkemih ditandai dengan kesadaran terhadap kandung kemih yang penuh dan kemampuan untuk menghambat proses berkemih. Pencapaian tahapan kematangan dalam mengontrol proses berkemih ini dipengaruhi berbagai hal yakni jenis kelamin, budaya, dan faktor keluarga. Koordinasi sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer diperlukan agar proses berkemih berlangsung normal, dan gangguan pada salah satu jaras dapat menyebabkan gangguan yang dikemudian hari dapat menimbulkan komplikasi jika tidak dicegah atau diobati.<sup>3</sup>

### **Etiologi Kandung Kemih Neurogenik**

Sebagian besar penyebab kandung kemih neurogenik pada anak adalah

faktor kongenital dan sisanya didapat. Mielodisplasia dan *spinal dysraphism* adalah kelainan kongenital yang paling sering ditemukan. Pada mielodisplasia kelainan terjadi pada ruas tulang belakang, dapat berupa meningomielokel, lipomeningokel, agenesis sakral, sindrom *tethered cord*, dan sebagainya.<sup>3,6</sup> *Spinal dysraphism* merupakan kelainan struktural pada medula spinalis distal yang tidak disertai defek kanalis vertebralis sehingga sering disebut sebagai *occult spinal dysraphism*. Pada pemeriksaan fisis dapat ditemukan stigmata pada kulit berupa lipoma subkutan, *hair tuft*, bentuk celah gluteal yang abnormal, atau terdapat *anal dimple*. Kelainan tersebut dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan ultrasonografi tulang belakang pada usia dua bulan pertama. Kelainan itu juga sering ditemukan pada usia menjelang pubertas ketika pertumbuhan anak menyebabkan tarikan korda spinalis.<sup>4,6</sup>

Penyebab kandung kemih neurogenik didapat jarang terjadi pada anak. Trauma pada medula spinalis jarang menyebabkan gangguan berkemih karena penyebab trauma mekanik pada anak yang berbeda dengan dewasa. Tumor yang menyebabkan kompresi medula spinalis tidak lazim dijumpai pada anak. Penyebab lain adalah komplikasi pasca operasi daerah panggul seperti operasi ureter ektopik, penyakit Hirsprung, dan pengangkatan teratoma di daerah koksigeus. Pada mielititis dan radikuloneuritis dapat terjadi kandung kemih neurogenik yang bersifat sementara atau menetap. Gangguan pada otak akibat anoksia saat proses persalinan, palsi serebral, dan meningitis juga dapat menyebabkan gangguan mekanisme berkemih.<sup>4</sup>

### **Diagnosis**

Penanganan kandung kemih neurogenik yang cepat dan tepat dapat mencegah

**Tabel 1. Etiologi disfungsi vesiko-uretra<sup>4</sup>**

Klasifikasi etiologi	
<b>I. Neuropatik</b>	
A.	Medula spinalis: Medula spinalis
1.	Kongenital <ol style="list-style-type: none"> <li><i>Neurospinal dysraphism</i></li> <li>Lesi anatomi laik</li> </ol>
2.	Didapat <ol style="list-style-type: none"> <li>Trauma</li> <li>Tumor</li> <li>Infeksi</li> <li>Vaskular</li> <li>Lainnya</li> </ol>
B.	Lesi di atas medula spinalis <ol style="list-style-type: none"> <li>Anatomi/kongenital</li> <li>Trauma</li> <li>Tumor</li> <li>Infeksi</li> <li>Vaskular</li> <li>Degeneratif</li> <li>Lainnya</li> </ol>
C.	Perifer <ol style="list-style-type: none"> <li>Trauma</li> <li>Tumor</li> <li>Degeneratif</li> <li>Guillian-Barre</li> </ol>
<b>II. Non neuropatik</b>	
A.	Anatomi
B.	Miopati
C.	Psikologis
D.	Endokrinologi
E.	Toksik

komplikasi jangka panjang yakni kerusakan ginjal. Langkah awal yang harus dilakukan adalah menegakkan diagnosis dengan cara anamnesis dan pemeriksaan fisis yang cermat. Pada anamnesis ditanyakan pola berkemih, mengompol, frekuensi, kekuatan pancaran, jumlah urin, dan kebiasaan defekasi. Pada pemeriksaan fisis dicari defisit neurologis terutama di daerah panggul dan tungkai bawah. Pemeriksaan refleks lumbo-sakral, refleks anokutan, dan bulbokavernosus dilakukan untuk memperkirakan letak lesi dan gangguan berkemih yang mungkin ditimbulkan.

Selain itu perlu dilakukan pemeriksaan perkembangan psikomotor dan pengamatan saat berkemih.<sup>2,3,6</sup>

**Tabel 2. Pemeriksaan fisis pada anak dengan kecurigaan kandung kemih neurogenik<sup>2,3,6</sup>**

Inspeksi dan palpasi tulang belakang
Tes refleksanokutan dan bulbokavernosus
Tes sensasi perianal dan perineal
Tes tonus sfingter ani
Tes refleks fisiologis tungkai dan Babinski
Kekuatan motorik tungkai bawah
Oberservasi gaya jalan
Observasi saat pasien berkemih
Ukur lingkar kepala
Pemeriksaan koordinasi mata-tangan

Apabila terdapat kecurigaan kandung kemih neurogenik, langkah selanjutnya adalah melakukan pemeriksaan laboratorium yang meliputi urinalisis, kultur urin, kimia darah, dan uji fungsi ginjal. Pemeriksaan ultra-sonografi (USG) sebagai penyaring awal dilakukan pra dan pasca miksi, untuk mendeteksi obstruksi sfingter kandung kemih dengan menilai kecepatan aliran dan residu urin.<sup>3,6</sup> Pemeriksaan pencitraan mikσιο-sisto-uretrografi (MSU) dilakukan apabila (1) didapatkan hasil abnormal pada pemeriksaan urogram ekskretori, (2) terdapat peningkatan tekanan kandung kemih akibat kerja otot detrusor dan sfingter eksterna yang tidak sinergis, dan (3) terdapat infeksi saluran kemih. Pemeriksaan MSU bertujuan untuk melihat refluks vesikoureter, struktur anatomis dinding dan leher kandung kemih, serta keadaan leher kandung kemih dan uretra posterior saat pengisian dan pengosongan kandung kemih. Pemeriksaan pencitraan seperti *CT-scan* dan *magnetic resonance imaging* (MRI) dilakukan untuk mengetahui defek pada kolumna vertebralis terutama pada kasus dengan *spinal dysraphism*.<sup>3</sup>

## Pemeriksaan urodinamik

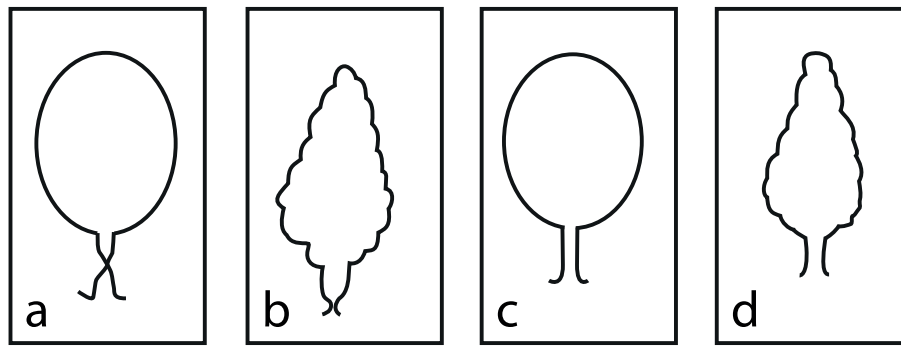
Pada kandung kemih normal, perbedaan tekanan saat kandung kemih kosong dan terisi penuh sekitar 10–15 cm H<sub>2</sub>O. Pada saat hendak berkemih, tekanan di dalam kandung kemih dapat meningkat hingga 50 – 80 cm H<sub>2</sub>O pada laki-laki dan 40 – 65 cm H<sub>2</sub>O pada perempuan. Kelainan sfingter kandung kemih yang mengakibatkan tidak dapat terjadi relaksasi dapat meningkatkan tekanan pada kandung kemih dan bila tekanan pengisian kandung kemih ini menetap melebihi 40 cm H<sub>2</sub>O, maka aliran urin terhambat dan laju filtrasi glomerulus akan terganggu, dan jika terjadi dalam waktu lama dapat menyebabkan hidronefrosis dan refluks vesikoureter. Pada kandung kemih yang hipertoni dan hiperrefleks, tekanan kandung kemih dapat meningkat secara tiba-tiba lebih dari 40 cmH<sub>2</sub>O yang jika berlangsung lama dapat menyebabkan dekompensasi otot detrusor dan pembentukan divertikel.

Untuk menilai fungsi kandung kemih dapat dilakukan pemeriksaan urodinamik. Fungsi kandung kemih dibagi menjadi dua yaitu fungsi pengisian dan pengosongan. Ada empat parameter yang dinilai pada fungsi pengisian yaitu: 1. volume atau kapasitas kandung kemih maksimal yang menimbulkan keinginan untuk berkemih atau saat terjadi rembesan urin, 2. elastisitas kandung kemih yang dinyatakan dalam ratio volume berbanding tekanan (V/P), 3. sensasi pertama saat kandung kemih terasa penuh dan timbul keinginan untuk berkemih, dan 4. fungsi sfingter yang diukur berdasarkan kemampuan leher kandung kemih dan uretra proksimal untuk tetap menutup selama proses pengisian berlangsung, umumnya dilakukan bersama dengan fluoroskopi atau dapat dilakukan dengan pengamatan. Fungsi pengosongan terdiri atas dua parameter yakni: 1. kemampuan kontraksi otot detrusor meningkatkan tekanan di

dalam kandung kemih sehingga terjadi aliran urin dan 2. kemampuan otot sfingter untuk relaksasi selama proses pengosongan berlangsung yang diukur dengan bantuan elektromiografi (EMG) yang diletakkan pada otot dasar panggul. Pemeriksaan ini dilakukan dengan cara memasukkan kateter khusus tripel lumen ke dalam kandung kemih untuk mengukur tekanan intra vesika, dan kateter lain dimasukkan ke rektum untuk mengukur tekanan intra-abdomen dan beberapa elektroda permukaan diletakkan di daerah perineum untuk mengukur kontraksi otot dasar panggul.<sup>2,3</sup>

Sedikitnya ada empat pola urodinamik yang dapat ditemukan pada kandung kemih neurogenik yaitu: hiperefleksia otot detrusor bersamaan dengan hiperefleksia (spastisitas) sfingter, arefleksia otot detrusor bersamaan dengan arefleksia sfingter, arefleksia otot detrusor bersamaan dengan hiperefleksia atau spastisitas sfingter, dan hiperefleksia otot detrusor bersamaan dengan arefleksia sfingter (Gambar).<sup>6,8,9</sup>

Pemeriksaan urodinamik tidak rutin dikerjakan pada anak karena prosedurnya yang invasif dan memerlukan kerjasama dengan anak. Pemeriksaan urodinamik hanya diperlukan pada sekitar 20% kasus yang biasanya belum jelas diagnosisnya dengan USG dan MSU.<sup>6</sup> Terdapat perbedaan pendapat mengenai pentingnya pemeriksaan urodinamik dilakukan pada neonatus dan bayi. Pendapat pertama menyebutkan bahwa pemeriksaan urodinamik merupakan bagian dari rangkaian pemeriksaan awal diagnosis kandung kemih neurogenik karena dapat mengetahui secara dini tipe kelainan (tipologi) sehingga dapat dilakukan intervensi yang lebih pro aktif pada bayi atau neonatus yang memiliki faktor risiko. Hal itu dilakukan untuk mengurangi komplikasi yang lebih berat.<sup>10</sup> Pendapat lain menyebutkan tidak perlu dilakukan pemeriksaan urodinamik secara



Subtipe	Disfungsi	Konsekuensi	Tata laksana
A	Sfingter ++/detrusor -	Tidak aman, rembes, infeksi	CIC
B	Sfingter ++/detrusor ++	Disfungsi sfingter dissinergi, tidak aman sejak lahir (refluks, infeksi dan kerusakan ginjal)	Oksibutinin + CIC
C	Sfingter --/detrusor --	Aman, inkontinensia	CIC + koreksi sfingter
D	Sfingter --/detrusor ++	Tidak aman, inkontinensia	Oksibutinin + CIC + koreksi sfingter

**Gambar. Klasifikasi subtipe kandung kemih neurogenik<sup>11</sup>**

dini pada neonatus dan bayi karena belum ada standar prosedur baku, dan lebih merekomendasikan untuk melakukan anamnesis dan pemeriksaan fisis yang cermat disertai pemeriksaan pencitraan serial dan pemantauan yang ketat. Pemeriksaan urodinamik hanya dilakukan pada pasien dengan retensi urin, infeksi saluran kemih disertai demam, atau hidronefrosis.<sup>11</sup>

### Tata laksana

Prioritas tata laksana kandung kemih neurogenik adalah pemeliharaan fungsi ginjal. Tata laksananya meliputi pengosongan kandung kemih dengan baik, penurunan tekanan intravesika, pencegahan infeksi saluran kemih, serta penanganan inkontinensia, yang dilakukan dengan terapi medikamentosa atau tindakan urologik antara lain *clean intermittent catheterization* (CIC), sistoplastik, atau pemasangan sfingter artifisial.<sup>2-4,6,8,9,11</sup>

Pada sepertiga anak dengan kelainan mielomeningoel didapatkan otot detrusor

yang arefleksia dan sebagian besar disertai dis-sinergi kandung kemih dan sfingter. Hal ini menyebabkan anak tersebut rentan mengalami hidronefrosis sehingga pilihan terapi pada kasus ini adalah kombinasi antara CIC dan pemberian antikolinergik oral. Pada Gambar, disajikan jenis kandung kemih neurogenik dan tata laksananya.

### *Clean intermittent catheterization*

Pilihan tata laksana awal penanganan kandung kemih neurogenik adalah dengan cara *clean intermittent catheterization* (CIC). Tindakan tersebut bertujuan untuk mengosongkan kandung kemih secara adekuat dan aman. Keluarga dan pasien harus memahami bahwa kelainan terjadi pada kandung kemih dan sfingternya, alasan penggunaan CIC, dan mereka harus belajar cara melakukan kateterisasi yang benar. Beberapa institusi menyarankan penggunaan CIC dini pada bayi dengan kandung kemih neurogenik yang disertai disfungsi sfingter karena untuk memulai pada usia yang

lebih dewasa akan lebih sulit. Tindakan tersebut juga bertujuan untuk meningkatkan kepatuhan dan membantu keluarga agar lebih siap dalam membantu anak menghadapi penyakitnya. Beberapa faktor yang mempengaruhi frekuensi tindakan CIC perhari, di antaranya asupan cairan perhari, kapasitas kandung kemih, dan tekanan intra-vesika pada saat pengisian dan pengosongan kandung kemih. Biasanya, pada bayi CIC dilakukan enam kali sehari sedangkan pada anak usia sekolah dilakukan sebanyak lima kali. Risiko infeksi akibat tindakan CIC rendah asalkan pengosongan kandung kemih tercapai sempurna. Pencegahan terjadinya striktur terutama pada anak lelaki dapat dikurangi dengan penggunaan pelumasan dan meminimalisir manipulasi saat pemasangan kateter. Konstipasi merupakan penyulit proses pengisian dan pengosongan kandung kemih sehingga perlu diatasi untuk menunjang keberhasilan terapi. Tindakan CIC juga mengurangi angka dilakukannya augmentasi pada leher kandung kemih (*level of evidence: 2, rekomendasi derajat B*).<sup>8,11</sup>

### Medikamentosa

Terapi medikamentosa yang sering digunakan adalah oksibutin, tolterodin, trospium, dan propiverin. Sebagian besar studi yang dilakukan terhadap oksibutin menunjukkan hasil memuaskan, meskipun validitasnya masih rendah karena tidak terdapat kelompok kontrol (*level of evidence: 3, Grade B recommendation*). Oksibutin lebih banyak diberikan secara intra vesika dibandingkan per oral karena lebih dapat ditolerir. Dosisnya antara 0,3 – 0,6 mg/kgbb perhari terbagi dalam 2 – 3 dosis, yang dapat ditingkatkan hingga 0,9 mg/kgbb perhari. Terapi medikamentosa lainnya adalah obat penghambat reseptor alfa-adrenergik yang juga memberikan respons yang baik, namun penelitian mengenai penggunaan obat itu belum menggunakan kelompok

kontrol dan belum ada laporan pemantauan jangka panjang (*level of evidence: 4, grade C recommendation*). Angka keberhasilan pengobatan kombinasi oksibutin dan CIC cukup tinggi yakni sebesar 90%.<sup>8,11</sup>

Pada kandung kemih neurogenik yang refrakter terhadap antikolinergik, ada pengobatan alternatif yaitu injeksi toksin *Botulinum*. Pada pasien dewasa terapi ini memberikan hasil yang menjanjikan namun pada anak masih jarang dilakukan. Sejauh ini penelitian yang ada bersifat terbuka (*open trials*) dan kurang menggunakan kelompok kontrol. Toksin *Botulinum* disuntikkan langsung pada otot detrusor dan hasilnya aman serta efektif pada kelompok dewasa. Pada orang dewasa toksin *Botulinum* dapat diberikan berulang kali namun pada anak belum ada penelitian mengenai frekuensi pemberian yang aman dan efektif (*level of evidence: 3*).<sup>8</sup>

### Operasi

Kegagalan terapi medikamentosa dalam mengembalikan fungsi kandung kemih merupakan indikasi tindakan bedah. Ada beberapa teknik pembedahan yang bergantung pada permasalahan yang dihadapi. Bila masalahnya terletak pada kontraksi otot detrusor lemah dan kapasitas kandung kemih yang rendah pasca terapi medikamentosa, maka tindakan pembedahan yang dilakukan adalah menambah kapasitas kandung kemih dengan sistoplasti. Tindakan tersebut dilakukan dengan menggunakan usus halus yang kemudian digabungkan dengan kandung kemih. Syarat dilakukannya tindakan ini adalah fungsi sfingter harus baik dan uretra yang paten untuk tindakan kateterisasi.<sup>8</sup>

Koreksi terhadap jalur keluar kandung kemih dilakukan jika detrusor dan sfingter memiliki aktivitas yang lemah. Ada beberapa teknik tindakan untuk meningkatkan tahanan pada sfingter namun hal ini jarang

**Tabel 3. Surveilans saluran kemih pada bayi dengan mielodisplasia<sup>10</sup>**

<b>Aktivitas sfingter</b>	<b>Tes yang direkomendasikan</b>	<b>Frekuensi</b>
<b>Intak sinergik</b>	Volume residu urin pasca berkemih Pielografi intravena atau USG ginjal Pemeriksaan urodinamik	Setiap 4 bulan Setiap 12 bulan Setiap 12 bulan
<b>Intak dissinergik<sup>a</sup></b>	Pielografi intravena atau USG ginjal Pemeriksaan urodinamik MSU atau sistogram radionuklir <sup>b</sup>	Setiap 12 bulan Setiap 12 bulan Setiap 12 bulan
<b>Denervasi parsial</b>	Volume residu urin pasca berkemih Pielografi intravena atau USG ginjal Pemeriksaan urodinamik <sup>c</sup> MSU atau sistogram radionuklir <sup>b</sup>	Setiap 4 bulan Setiap 12 bulan Setiap 12 bulan Setiap 12 bulan
<b>Denervasi komplis</b>	Volume residu urin pasca berkemih USG ginjal	Setiap 6 bulan Setiap 12 bulan

a Pasien mendapat terapi antikolinergik dan CIC

b Jika terdapat detrusor yang hipertoniik atau refluks

c Tergantung derajat denervasi

dikerjakan oleh ahli bedah. Mereka lebih memilih untuk tetap melakukan tindakan konservatif dan membiarkan leher kandung kemih dan uretra posterior dalam keadaan intak. Pemasangan stoma menetap dilakukan jika tindakan bedah pada jalan keluar kandung kemih gagal. Hal ini terutama dilakukan pada penderita spina bifida yang tergantung dengan kursi roda yang memiliki kesulitan dalam melakukan kateterisasi dan tergantung dengan orang lain.<sup>8,11</sup>

### **Pemantauan**

Pasien kandung kemih neurogenik pada dasarnya membutuhkan pemantauan jangka panjang terutama pemantauan fungsi ginjal. Pengawasan ditekankan pada gejala kelainan saluran kemih atas, fungsi ginjal, dan kandung kemih. Pemeriksaan fungsi ginjal dilakukan secara berkala, tes urodinamik perlu diulang setiap tahun. Pemeriksaan pencitraan

dilakukan untuk mendeteksi hidronefrosis atau refluks vesiko ureter. Pada Tabel 3 ditampilkan pemeriksaan serta waktu untuk melakukan evaluasi terhadap terapi yang telah diberikan.<sup>10</sup>

### **Kesimpulan**

Deteksi dini kandung kemih neurogenik dapat mencegah kerusakan ginjal lebih lanjut, yang dapat dilakukan dengan anamnesis dan pemeriksaan fisis yang cermat. Tatalaksana awal berupa CIC dan jika diperlukan medikamentosa dapat mempertahankan fungsi ginjal. Pembedahan dilakukan jika CIC dan medikamentosa tidak dapat mengatasi inkontinesia. Keberhasilan penanganan kandung kemih neurogenik membutuhkan kerjasama dan komunikasi yang baik antara tenaga medis, keluarga, dan pasien.



## Daftar pustaka

1. Frimberger D, Cheng E, Kropp BP. The current management of the neurogenic bladder in children with spina bifida. *Pediatr Clin N Am.* 2012; 59: 757–67.
2. Mitchell ME, Balcom AH. Bladder dysfunction in children. Dalam: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, penyunting. *Pediatric Nephrology*, edisi ke-6. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2009; h.1379–403.
3. Bauer SB. Neurogenic bladder dysfunction. Dalam: Edelman CM, Bernstein J, Meadow SR, Spitzer A, Travis LB, penyunting. *Pediatric Kidney Disease*, edisi ke-2. Toronto: Little, Brown and Company; 1992; h. 2085–107.
4. Guys JM, Hery G, Haddad M, Borrienne C. Neurogenic bladder in children: basic principles, new therapeutic trends. *Scand J Surg.* 2011; 100: 256–63.
5. Mourtzinis A, Stoffel JT. Management goals for the spina bifida neurogenic bladder: a review from infancy to adulthood. *Urol Clin N Am.* 2010; 37: 527–35.
6. Tambunan T. Inkontinensia urin. Dalam: Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, Pardede SO, penyunting. *Buku ajar nefrologi anak*, edisi ke-2. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2002. h. 311-21.
7. Guyton AC. Urine formation by the kidneys: glomerular filtration, renal blood flow, and their control. Dalam: Guyton AC penyunting. *Textbook of Medical Physiology*. Edisi 8. Philadelphia: WB Saunders; 1991. h.311-4.
8. European Society for Pediatric Urology. Management of neurogenic bladder in children. Dalam: Tekgul S, Riedmiller H, Gerharz E, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman R, *et al.* *Guidelines on pediatric urology*. 2009; h. 31-41.
9. Dorsher PT, McIntosh PM. Neurogenic bladder. *Adv Urol.* 2012; (2012): 816274
10. Bauer SB. Neurogenic bladder: etiology and assessment. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 541–51.
11. Verpoorten C, Buyse GM. The neurogenic bladder: medical treatment. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 717–25.

## Neurogenesis pada Perdarahan Intraserebral Spontan

Robert Sinurat

Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

### Abstrak

Perdarahan intraserebral spontan (PIS) adalah salah satu tipe stroke berdarah, akibat ruptur pembuluh darah sehingga darah menggenangi parenkim otak. Mortalitasnya mencapai 34,6% dan hanya 38% yang dapat pulih seperti sediakala atau dengan kecacatan ringan. Pada PIS terjadi cedera primer yaitu kerusakan neuron dan glia secara mekanis yang diikuti oleh deformasi, pelepasan neurotransmitter, disfungsi mitokondria dan depolarisasi membran sel. Selanjutnya terjadi cedera sekunder akibat pemecahan hemoglobin dan faktor koagulasi khususnya trombin. Produk tersebut akan mengaktifkan mikroglia sehingga menghasilkan zat toksik seperti *reactive oxygen species* (ROS), *matrix metalloproteinase* (MMP), *cyclooxygenase-2*, *prostaglandin*, *heme oxygenase-1* (HO-1), faktor komplemen, *tumor necrotizing factor  $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ), dan *interleukin 1 $\beta$*  yang mengakibatkan cedera jaringan. Selain cedera, juga terjadi penggantian sel mati melalui proses neurogenesis yaitu pertumbuhan sel punca neural di area subventrikel dan hipokampus. Sel tersebut akan bermigrasi ke area perdarahan karena terjadi perbedaan kadar *stromal derived factor-1* (sdf-1) pada kedua area tersebut. Sebanyak 80% sel yang bermigrasi tersebut akan mati sehingga hanya sedikit yang dapat menggantikan sel mati.

**Kata Kunci:** sel punca neural, habitat, mikroglia, zat toksik

## Neurogenesis on Spontaneous Intracerebral Hemorrhage

### Abstract

Spontaneous intracerebral hemorrhage (SICH) is a type of hemorrhagic stroke. There are brain vessels rupture which bleeds into parenchym. Mortality rate of ICH is about 34.6% and only 38% of the patients can be fully recovered. Mechanical disruption will appear by the bleeding as primary injury. The neuron and glia will be deformed, neurotransmitter released, dysfunctional mitochondria and cell membrane depolarization will occur. Primary injury will be followed by secondary injury due to degradation of blood product such as hemoglobin and coagulation factor, especially thrombin. These product will activate microglia resulted in the production of toxic factors i.e. reactive oxygen species (ROS), matrix metalloproteinase (MMP), cyclooxygenase-2 (Cox-2), prostaglandin, heme oxygenase -1 (HO-1), complement factor, tumor necrotizing factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), and interleukin 1 $\beta$ . Furthermore, there is replacement of dead cells by neuroendogenesis process, performed by stem cells that normally exist in a special niche in subventricle zone and hippocampus.. The stem cells in the migrates to perihematoma zone attracted by the different concentration of stromal derived factor-1 (SDF-1) between the niche and the peri-hematoma area. But most of the activated cells (80%) will die and only small number survive to replace the dead cells.

**Key words:** neural stem cells, niche, microglia, toxic substance

## Pendahuluan

Stroke merupakan penyakit dengan defisit neurologis permanen akibat perfusi yang tidak adekuat pada area tertentu di otak atau batang otak. Stroke dibagi menjadi dua yaitu tipe iskemia dan tipe perdarahan. Pada iskemia terjadi kekurangan suplai darah yang membawa energi dan oksigen ke jaringan otak. Ada tiga mekanisme yang mendasarinya yaitu trombosis, emboli dan menurunnya perfusi sistemik. Sementara itu jenis perdarahan terjadi karena pembuluh darah yang pecah sehingga jaringan otak tergenangi darah. Tipe perdarahan dibagi menjadi beberapa tipe, yaitu tipe perdarahan subaraknoid, tipe perdarahan subdural dan tipe perdarahan intraserebral. Perdarahan intraserebral sebagian besar berkaitan dengan hipertensi, gula darah tinggi, dan sebagian karena pemakaian antikoagulan dan amiloid angiopati.<sup>1,2</sup>

Di Amerika Serikat hampir  $\frac{3}{4}$  juta penduduk menderita stroke setiap tahun, dan 150 000 orang diantaranya meninggal dunia.<sup>2</sup> Di Indonesia prevalensi stroke sebesar 8,3 per 1000 penduduk sehingga diperkirakan ada 1 950 000 penderita.<sup>3</sup> Di negara barat kira-kira 80% - 85% kasus stroke merupakan tipe iskemia sedangkan tipe perdarahan hanya sebesar 10-15%. Sebaliknya di Asia angka kejadian perdarahan lebih tinggi daripada di negara Barat. Di Jepang ditemukan 1 400 000 juta penderita stroke yang terdiri atas 61% iskemia, 25% perdarahan intraserebral (PIS), 11% perdarahan subaraknoid, dan hampir 132 000 orang meninggal dunia setiap tahun.<sup>4-6</sup>

Angka kejadian iskemia lebih banyak namun morbiditas dan mortalitas stroke berdarah lebih tinggi. Penelitian Yamada *et al.*<sup>5</sup> mendapatkan angka mortalitas PIS sebesar 34,6%, dan hanya 38% yang mencapai *glasgow outcome scale* (GOS) empat atau lima setelah enam bulan

serangan. Pada GOS 5, pasien kembali pulih sempurna seperti sebelum sakit sedangkan GOS 4 adalah *moderate dissability*, pasien dapat melakukan aktivitas kehidupan sehari-hari seperti makan, minum, dan naik mobil umum namun tidak dapat melakukan aktivitas yang memerlukan kecakapan dan intelektual yang lebih tinggi. Penelitian Sinurat,<sup>7</sup> di Rumah Sakit Universitas Kristen Indonesia di Jakarta mendapatkan angka kematian stroke berdarah pasca operasi mencapai 42%, dan 72% dari pasien yang selamat mengalami cacat berupa hemiparese maupun afasia.

Pada PIS terjadi kerusakan jaringan yang akan diikuti proses pemulihan atau regenerasi sel. Selama ini diyakini bahwa sel saraf pada susunan saraf pusat tidak akan mengalami regenerasi bila terjadi kerusakan sehingga kecacatannya tinggi. Penelitian terkini menunjukkan ada sel punca di area subventrikel dan hipokampus. Sel punca tersebut akan bermigrasi dan menjadi sel neuron, astrosit, dan oligodendrosit di area iskemia dan peri-hematoma, menggantikan sel yang mati.<sup>8</sup>

Paradigma yang menyatakan bahwa tidak ada proses regenerasi pada susunan saraf pusat setelah terjadi kerusakan ternyata telah berubah.<sup>8</sup>

## Patofisiologi Perdarahan Intraserebral Spontan dan Neurogenesis

### a. Patofisiologi

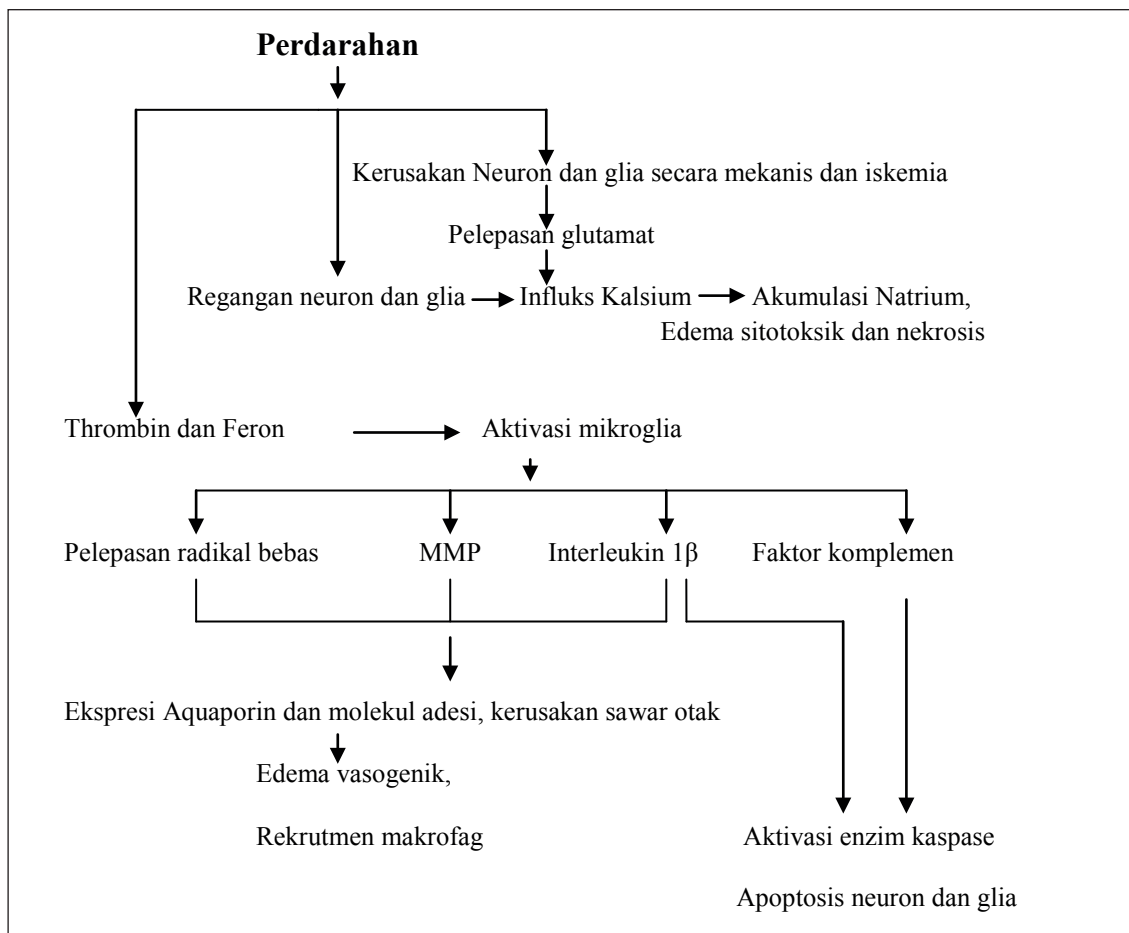
Cedera primer pada perdarahan intraserebral dapat terjadi akibat kerusakan neuron dan glia secara mekanis yang diikuti oleh deformasi, pelepasan neurotransmitter, disfungsi mitokondria dan depolarisasi membran sel. Desakan bekuan darah juga menekan mikrovaskular yang menimbulkan iskemia. Semua hal di atas menyebabkan pelepasan glutamat, yang diikuti masuknya kalsium ke intra sel secara berlebihan,

dan kegagalan mitokondria mengakibatkan akumulasi Natrium, edema sitotoksik dan nekrosis (Gambar 1). Kejadian itu berlangsung pada empat jam pertama pasca PIS.<sup>9</sup>

Selanjutnya akan terjadi cedera sekunder akibat degradasi hemoglobin dan faktor koagulasi khususnya trombin. Hal tersebut dimulai empat jam setelah serangan dan berlangsung sampai tujuh hari. Produk degradasi akan mengaktifasi mikroglia yang pada akhirnya berakibat kematian sel.<sup>9</sup>

Mikroglia bentuk yang aktif akan mengekspresikan substansi faktor toksik seperti *reactive oxygen species* (ROS), *matrix metalloproteinase* (MMP), *cyclooxygenase-2*,

*prostaglandin*, *heme oxygenase-1* (HO-1), faktor komplemen, *tumor necrotizing factor α* (TNFα), *interleukin 1β*.<sup>9,10</sup> Disisi lain, ROS, TNFα, dan *interleukin 1β* akan menyebabkan peningkatan ekspresi protein *aquaporin 4* (AQ4) oleh sel astrosit, kerusakan sawar otak dan ekspresi molekul adesi. Hal itu meningkatkan permeabilitas sawar otak dan edema vasogenik serta perekrutan makrofag dan sel polimorfonuklear (PMN) terutama neutrofil. Neutrofil yang menginfiltrasi akan merusak jaringan otak melalui produksi ROS, dan memodulasi permeabilitas sawar otak.<sup>10-12</sup> Faktor komplemen khususnya C3a dan C5a dengan TNFα, dan *interleukin 1β* mengaktifkan enzim kaspase yang akan



**Gambar 1.** Kaskade kerusakan saraf pada PIS (dimodifikasi dari Qureshi)<sup>9</sup>

Keterangan: MMP, matrix metalloproteinase.

merangsang proses apoptosis neuron dan glia, dan mengakibatkan kematian sel.<sup>9,13,14</sup>

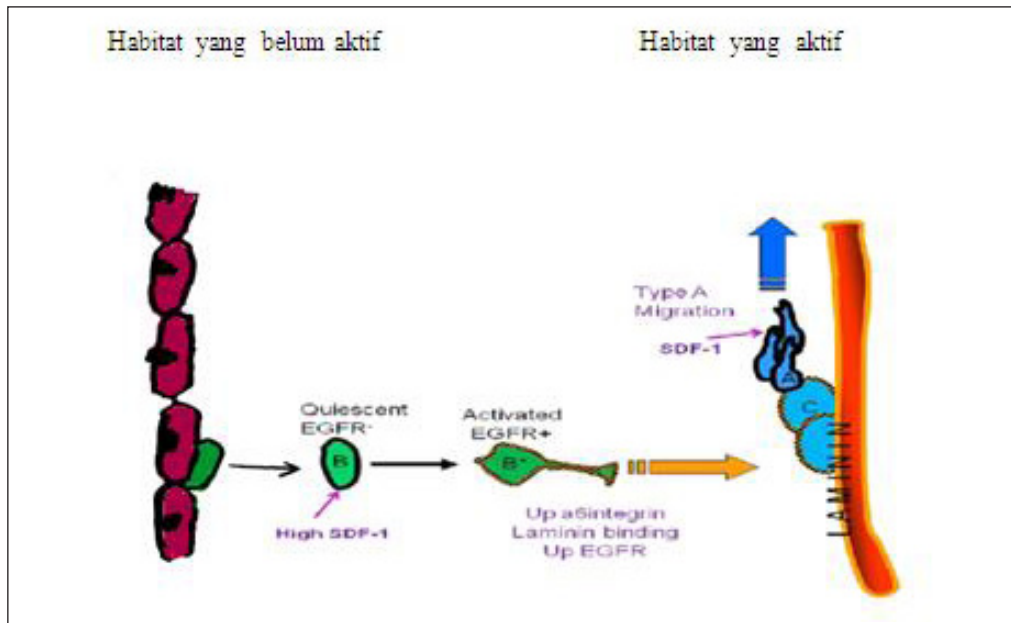
## **b. Neurogenesis pada Perdarahan Intra Serebral Spontan**

Beberapa penelitian pada otak tikus dan manusia memperlihatkan neurogenesis atau pertumbuhan sel punca menjadi sel saraf. Penelitian Merkle *et al.*,<sup>15</sup> pada tahun 2004 dengan teknik *labeling* pada tikus putih baru lahir dan pemeriksaan imunohistokimia menyimpulkan bahwa dinding ventrikel neonatal menghasilkan berbagai kelas sel otak yang berasal dari sel glia radial yaitu astrosit, sel endim, sel neuron, dan yang terpenting sel glia radial tersebut akan bertumbuh menjadi sel punca dewasa di *subventricle zone* (SVZ). Penelitian Sanai *et al.*,<sup>16</sup> pada 65 spesimen subventrikel otak manusia yang didapat dari reseksi prosedur bedah saraf serta 45 spesimen otopsi menyimpulkan bahwa SVZ memiliki sel astrosit yang berproliferasi *in vivo* dan bersifat multipoten pada pengujian *in vitro*.

Shen *et al.*,<sup>17</sup> pada tahun 2008 untuk pertama kali, menemukan *neural stem cells* (NSC) atau sel progenitor dengan petanda spesifik yang diekspresikan di daerah peri-hematoma ganglia basalis dan lobus parietal orang dewasa yang mengalami perdarahan intraserebral spontan. Penemuan tersebut sangat mendukung teori bahwa perdarahan intraserebral menginduksi neurogenesis pada otak orang dewasa. Spesimen yang diteliti didapat dari lima pasien perdarahan intraserebral spontan yang menjalani pembedahan dan diteliti dengan pemeriksaan imunohistokimia menggunakan *marker* Nestin, Musashi 1, serta TUJ-1 untuk mendeteksi NSC. Selain itu, proliferasi sel punca dapat dideteksi dengan imunohistokimia menggunakan *marker* antibodi primer monoklonal anti-Ki67.<sup>17</sup>

Pada organisme hidup, sel punca terlindung dari siklus mitosis karena terletak dalam lingkungan (*niche*) khusus. Lingkungan tersebut dibentuk oleh komponen selular dan non selular. Komponen non selular terdiri atas *extracellular matrix* (ECM), yaitu molekul kolagen, elastin, proteoglikan, fibronektin, dan laminin yang dihasilkan oleh sel endotel di sekitar sel punca. Sel punca berkontak dengan ECM melalui *integrin*, suatu protein transmembran yang berinteraksi dengan asam amino spesifik yang ditemukan pada ECM. Ohab *et al.*,<sup>18</sup> menunjukkan ada *neurovascular niche* di daerah peri-infarct pasca stroke iskemik. Pada perdarahan intraserebral spontan juga terjadi proses iskemik di sekitar lesi yang memungkinkan terbentuknya *neurovascular niche* yang baru. Ada dua *niche* penting di SVZ, yaitu pertama di daerah apikal endim yang terdiri atas sel endim bersilia, dan sel *intercalated B* yang membatasi ventrikel lateralis. Kedua, *niche* vaskulatur basal yang kaya pembuluh darah dan berhubungan dengan lamina basal yang kaya *laminin*. Pada masa perkembangan embrional, sel *glial fibrillary astrocyt protein positif* (GFAP<sup>+</sup>) *astrocyt-like type* akan teraktivasi dan meningkatkan produksi/ aktivitas *epidermal growth factor reseptor* (EGFR) sehingga sel primitif tersebut menjadi sel GFAP<sup>+</sup> EGFR<sup>+</sup>. Sel itu akhirnya menjadi sel GFAP<sup>+</sup> EGFR<sup>+</sup> *transit-amplifying type C*. Kedua jenis sel itu berhubungan erat dengan *niche vascular* SVZ. Sel tipe C selanjutnya menjadi tipe A yaitu *neuroblast*, suatu progenitor yang membelah selagi bermigrasi meninggalkan habitat/*niche* dan menjadi sel neuron (Gambar 2).<sup>19</sup>

Pada orang dewasa migrasi sel punca terjadi untuk mengganti sel mati, baik karena usia maupun bila terjadi lesi misalnya karena perdarahan. Migrasi sel punca melibatkan beberapa langkah, yaitu pertama *tethering* dan *rolling*, yang dimediasi oleh



**Gambar 2.** Model yang melukiskan awal pergerakan sel punca dari lapisan endolimf subventrikel ke pembuluh darah dan selanjutnya mencapai area lesi (dimodifikasi dari Kokovay<sup>19</sup>)

molekul adesi (*selectin* atau  $\alpha 4$  *integrin*). Langkah kedua adalah kemotaksis yang dirangsang oleh kemoatraktan terutama melalui *G $\alpha$ i-coupled seven transmembrane domain receptors*. Langkah berikutnya adalah *sticking* yang dimediasi oleh molekul adesi sekunder, terutama *integrin  $\beta 2$*  dan  $\alpha 4$ .<sup>20</sup> Migrasi atau pergerakan sel punca neural diatur melalui aksis SDF-1-CXCR4. SDF-1 merupakan kemoatraktan utama untuk memulai migrasi sel punca. Molekul SDF-1 secara rutin dihasilkan sel endotel sumsum tulang, mengakibatkan sel punca tetap tinggal dalam sumsum tulang disebut *integrin-mediated arrest of stem cell*.<sup>8</sup> Pada keadaan iskemia, SDF -1 dilepaskan oleh jaringan yang cedera sehingga kadar SDF-1 di lokasi tersebut meningkat. Peninggian produksi SDF-1 di area lesi akan merekrut sel punca ke daerah tersebut sehingga terbentuk habitat baru. Selanjutnya sel punca akan membelah menjadi sel dewasa.<sup>8,21</sup>

Kemokin CXCL12 atau SDF-1 merupakan salah satu protein yang mengatur

perjalanan leukosit ke lokasi lesi saat terjadi respons imun terhadap keadaan patologis. Selanjutnya protein tersebut akan berikatan dengan suatu reseptor yaitu reseptor *seven-transmembran G-protein coupled* yaitu CXCR4 dan CXCR7, namun hanya CXCR4 yang mengeluarkan sinyal, sehingga diduga sinyal CXCL2-CXCR4 merupakan faktor penting dalam pertumbuhan dan perkembangan sistem saraf dan migrasi sel punca sehingga dapat disebut aksis SDF-1/CXCR4 merupakan pusat pengaturan migrasi sel punca.<sup>19</sup>

Neurogenesis terjadi pada PIS tetapi Arvidson<sup>21</sup> menyimpulkan, lebih dari 80% sel neuron yang baru terbentuk akan mati pada enam minggu pertama pasca-stroke, dan hanya kira-kira 0,2% dari sel yang rusak tergantikan oleh sel neuron baru.<sup>21</sup> Karena itu dapat disimpulkan walaupun terjadi proses neurogenesis namun bila terjadi banyak kematian sel pada stroke khususnya PIS maka luaran klinis pasien akan buruk.

## Penutup

Paradigma baru yang menunjukkan ada proses neurogenesis pada pasien pasca-stroke, sangat penting untuk menjadi pijakan berbagai penelitian dasar maupun penelitian klinik. Pemahaman tentang peran sel punca dalam menggantikan sel-sel neuron yang mati akan bermanfaat untuk tatalaksana sehingga diharapkan luaran klinis pasien penderita stroke termasuk perdarahan intraserebral dapat lebih baik.

## Daftar Pustaka

1. Greenberg MS (eds). Hand book of neurosurgery. Edisi ke-4. Lakeland Florida: Greenberg Graphics; 1996.
2. Caplan LR. Caplan's stroke: a clinical approach. Edisi ke-4. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009: 25-9.
3. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Profil kesehatan Indonesia 2008. Jakarta; 2009.
4. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer H, Hondo H, Hanley DF, *et al.* Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1450-60.
5. Yamada Y, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Kato K, Hibino T, *et al.* Genetic factors for ischemic and hemorrhagic stroke in Japanese individuals. *Stroke.* 2008; 39: 2211-8.
6. Sturm JW, Mackay MT, Thrift AG. Stroke among women, ethnic groups, young adults, and children. Dalam: Fisher M(ed). Hand book of clinical neurology. New York: Elsevier BV; 2009: 338.
7. Sinurat R.: Outcome of spontaneous intracerebral hemorrhagic after surgery (abstract). Proceedings of 9<sup>th</sup> Asian Congress of Neurological Surgeons; Istanbul, Turkey. Sept 2-5, 2012.
8. Otero L, Zurita M, Bonilla C, Rico MA, Aguayo C, Rodriquez A, *et al.* Endogenous neurogenesis after intracerebral hemorrhage. *Histol Histopathol.* 2012; 27: 1-13.
9. Qureshi IA, Mendelow AD, Hanley D. Intracerebral haemorrhage. *Lancet.* 2009; 373: 1632-44.
10. Wang J, Dore S. Heme oxygease-1 exacerbates early brain injury after intracerebral haemorrhage. *Brain.* 2007; 130: 1643-52.
11. Shinohara Y. Hemorrhagic stroke syndromes: clinical manifestations of intracerebral and subarachnoid hemorrhage. Dalam: Fisher M (ed),. Handbook of clinical neurology. New York: Elsevier BV; 2009: 577.
12. Wang J. Preclinical and clinical research on inflammation after intracerebral hemorrhage. *Prog Neurobiol.* 2010; 92 (4): 463-77.
13. Katsuki H. Exploring neuroprotective drug therapies for intracerebral hemorrhage. *J Pharmacol Sci.* 2010; 114: 366-78.
14. Yang S, Nakamura T, Hua Y, Keep RF, Younger JG, He Y, *et al.* The role of complement C3 in intracerebral hemorrhage-induced brain injury. *J Cereb Blood Flow Met.* 2006; 26: 1490-5.
15. Merkle FT, Tramontin AD. Radial glia give rise to adult neural stem cells in the subventricular zone. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 17528-32.
16. Sanaï N, Tramontin AD, Hinojosa AQ, Barbaro NM, Gupta N, Kunwar S, *et al.* Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. *Nature.* 2004; 427: 740-4.
17. Shen J, Xie L, Mao XO, Zhou Y, Zhan R, Greenberg DA, *et al.* Neurogenesis after primary intracerebral hemorrhage in adult human brain. *J Cereb Blood Flow Met.* 2008; 28: 1460-8.
18. Ohab JJ, Fleming S, Blesch A, Carmichael ST. A neurovascular niche for neurogenesis after stroke. *J Neurosci.* 2006; 16 (50): 13007-16.
19. Kokovay E, Goderie S, Wang Y, Lotz S, Lin G, Sun Y, *et al.* Adult SVZ lineage cells home and to leave the vascular niche via differential responses to SDF1/CXCR4 signaling. *J Stem.* 2010; 7: 163-73.
20. Laird DJ, Andrian UH, Wagers AJ. Stem cell trafficking in tissue development, growth, and disease. *Cell.* 2008; 132: 612-30.
21. Arvidson A. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nature Med.* 2002; 8 (9): 963-70.

## Diabetes Melitus Tipe 1 pada Orang Dewasa

Kurniyanto, Yunus Tanggo

Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UKI

### Abstrak

Diabetes melitus (DM) merupakan sindrom klinis yang ditandai oleh hiperglikemia karena resistensi insulin dan atau defisiensi insulin relatif hingga absolut. Menurut klasifikasi *American Diabetes Association* (ADA), DM dibagi menjadi empat tipe yaitu: DM tipe 1 (defisiensi absolut insulin), DM tipe 2 (resistensi insulin), DM tipe lain, dan DM gestasional. Awitan penderita DM tipe 1 biasanya pada masa anak-anak dengan dijumpainya antibodi anti-insulin sedangkan variasi DM tipe 1 yang dijumpai pada usia dewasa disebut sebagai *latent autoimmune diabetes in adult* (LADA). Pasien LADA pada awalnya tidak membutuhkan insulin, namun setelah enam bulan, biasanya jumlah sel beta pankreas berkurang begitu pula dengan insulin sehingga akhirnya pasien tergantung pada insulin. Pengenalan dini terhadap penderita LADA membantu dalam pengelolaan pasien dan mempertahankan sel beta pankreas.

**Kata kunci** : antibodi anti insulin, DM, LADA

## Type 1 Diabetes Mellitus in Adult

### Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a clinical syndrome with hyperglycemia as a main feature caused by insulin resistance and or relative to absolute insulin deficiency. *American Diabetes Association* (ADA) classified DM into four groups: type 1 DM (absolute insulin deficiency), type 2 DM (insulin resistance), other type DM, and gestational DM. The clinical onset of type 1 DM usually at childhood marked by the occurrence of antibody anti insulin, meanwhile variation of DM type 1 with adult onset is define as *latent autoimmune diabetes in adult* (LADA). At the time of diagnosis patient with LADA did not require insulin, but after six months the function of beta cell of pancreas is decreases and the patient is then becoming absolutely dependent on insulin. Early detection of LADA helps in the management and preservation of pancreatic beta cells.

**Key word** : antibody anti-insulin, DM, LADA



## Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan sindrom yang terjadi akibat gangguan metabolisme karbohidrat yang ditandai oleh hiperglikemia, yang dalam jangka panjang dapat menyebabkan kelainan makro dan mikrovaskular. Pada dekade belakangan ini prevalensi penyandang DM meningkat secara bermakna, terutama di negara maju demikian pula di negara berkembang sehingga perlu mendapatkan perhatian. Data *International Diabetes Federation* (IDF) menyebutkan bahwa pada tahun 2030, penyandang DM akan mencapai 435 juta jiwa di seluruh dunia.<sup>1</sup>

Tanda klinis utama DM adalah hiperglikemia yang memiliki etiologi bersifat multifaktorial. *American Diabetes Association* (ADA)<sup>2</sup> mengklasifikasikan DM menjadi tipe 1, tipe 2, DM tipe lain dan DM gestasional. Diabetes melitus tipe 2 merupakan bentuk hiperglikemia yang paling banyak dijumpai, sekitar 90% sedangkan DM tipe 1 dan bentuk lainnya mencapai 10%. Diabetes melitus tipe 1 diakibatkan oleh kerusakan sel beta pankreas yang menyebabkan defisit insulin absolut sehingga membutuhkan insulin sebagai pengobatannya. Proses autoimun yang merusak sel beta pankreas merupakan patogenesis utama DM tipe 1, sedangkan masalah utama pada DM tipe 2 adalah resistensi insulin, karena banyak faktor. Pada tipe 2, seorang penderita relatif tidak membutuhkan insulin sebagai terapi, sebaliknya dapat dilakukan pengaturan diet, olahraga ataupun dengan obat hipoglikemik oral. Pada sebagian lainnya ditemukan autoantibodi terhadap sel beta pankreas seperti yang ditemukan pada tipe 1 namun terdiagnosis saat dewasa yang awalnya didiagnosis sebagai DM tipe 2. Keadaan tersebut disebut sebagai *latent autoimmune diabetes in adults* (LADA). Pada awal diagnosis, penderita tidak memerlukan insulin, namun seiring

waktu, kemudian pasien akan membutuhkan insulin dan akhirnya tergantung penuh pada insulin. Pengenalan dini kondisi tersebut sangatlah penting dalam upaya mencapai normoglikemia.

## Definisi, epidemiologi dan karakteristik klinis

Dalam praktik sehari-hari, diagnosis DM tipe 1 dan tipe 2 ditegakkan berdasarkan sifat fenotipik pasien seperti usia saat awitan DM, tingkat hiperglikemia, kecenderungan ketosis, tingkat obesitas terutama obesitas sentral dan obesitas intra-abdomen, prevalensi penyakit autoimun dan perlunya terapi insulin. Kenyataannya, perbedaan secara klinis tidak selalu sempurna, faktor genetik, imunologis dan fungsional yang kompleks kadang membingungkan. Proses yang terjadi pada DM tipe 1 dipercaya sebagai akibat autoimun, sebaliknya pada DM tipe 2 tidak berhubungan dengan proses autoimun. Pada tahun 1974 ditemukan antibodi terhadap sel islet pada serum penyandang DM tipe 1 yang menyokong hipotesis proses autoimun sebagai penyebab kerusakan sel beta yang mengakibatkan defisiensi insulin. Penyandang DM yang tidak memiliki antibodi terhadap sel islet dianggap sebagai DM tipe 2.<sup>2</sup>

Irvine *et al.*<sup>3</sup> menemukan antibodi sel islet di antara penyandang DM tipe 2 sebanyak 11%. Penyandang DM dengan antibodi sel islet yang positif memiliki kecenderungan kegagalan terapi terhadap sulfonilurea dan memerlukan insulin lebih awal. Zimmet<sup>4</sup> memperkenalkan istilah *latent autoimmune diabetes of adults* (LADA) untuk menjelaskan penderita diabetes tipe 2 yang memiliki antibodi anti-GAD dan tidak mengalami ketoasidosis dan penurunan berat badan.<sup>4</sup> Penderita subgroup ini kemudian mengalami ketergantungan insulin lebih cepat dibandingkan dengan DM tipe 2 yang klasik. Fenotipe DM tipe

2 dengan autoantibodi juga dapat disebut DM tipe 1 yang progresif lambat, DM tipe 1 laten, *double diabetes*, atau DM tipe 1.<sup>5</sup>

Prevalensi penyakit DM di negara maju meningkat pada beberapa dekade ini. Hal tersebut mempengaruhi angka kesakitan dan kematian yang ditimbulkan oleh penyakit tersebut. Diagnosis dini sangat penting untuk mencapai normoglikemia yang diharapkan. Diagnosis yang umum ditemukan adalah DM tipe 2 sekitar 90% dan DM tipe 1 sekitar 10%. Beberapa pasien yang menyandang DM tipe 2 jika diikuti pada akhirnya akan membutuhkan insulin absolut pada tahun pertama sejak diagnosis. Dengan ditemukannya antibodi autoimun pada penyandang DM tipe 2 yang dikenal sebagai LADA, strategi pengobatan pasien pun berubah. Di dunia saat ini diperkirakan sekitar 2-12% penderita DM adalah LADA. Data dari berbagai tempat di dunia menunjukkan angka di China 16%, Kongo 16%, Inggris 10%, Korea 4,3%, India 5% dan Irak 14,8%.<sup>6-8</sup>

Awitan penderita LADA klasik dimulai sejak usia 30 tahun, non-obese dan kontrol gula darah awalnya baik hanya dengan diet namun dalam waktu yang singkat kontrol dengan diet gagal dan membutuhkan obat hipoglikemik oral yang pada akhirnya menjadi tergantung insulin. Progresifitas ketergantungan insulin pada LADA lebih cepat dibandingkan dengan pasien dengan DM tipe 1 dan obese.

Menurut *Immunology of Diabetes Society* diagnosis LADA berdasarkan kriteria: awitan penyakit dimulai pada usia 30 tahun, ditemukan paling sedikit satu macam antibodi dari empat antibodi yang biasa ditemukan pada DM tipe 1 (ICAs, autoantibodi terhadap GAD65, IA-2, dan insulin), dan terapi tanpa insulin hanya berlangsung selama enam bulan setelah diagnosis. Kriteria tersebut membantu untuk membedakan penyakit autoimun lainnya pada diabetes, misalnya DM tipe 1 yang muncul setelah usia 30 tahun (yang membutuhkan insulin absolut). Masih banyak perdebatan mengenai diagnosis

LADA, dan saat ini banyak diteliti mengenai tingkat sensitivitas insulin yang dipercaya mendasari penyakit DM.

Ditemukannya autoantibodi bersamaan dengan *islet-reactive T cells* pada LADA dan DM tipe 1 semasa kanak-kanak memberikan bukti kuat bahwa dasar patogenesisnya adalah autoimun, meskipun ada perbedaan antibodi antara LADA dan DM tipe 1. Keempat antibodi pada DM tipe 1 (ICAs, Anti-GAD, IA-2A, dan IAA) umumnya ditemukan pada DM tipe 1 pada masa kanak-kanak, bahkan banyak DM tipe 1 yang positif memiliki autoantibodi multipel, sebaliknya pada LADA biasanya hanya ditemukan satu atau dua autoantibodi.<sup>9</sup>

Autoantibodi terhadap sel islet merupakan penanda utama yang digunakan untuk membedakan diabetes autoimun dan diabetes tipe 2 pada orang dewasa. Selain itu penanda imun tersebut juga penting untuk membedakan DM tipe 1 pada masa anak dan LADA. Antibodi ICA, GAD, IAA dan IA2A umum ditemukan pada DM tipe 1 yang muncul pada masa kanak dan pada kebanyakan kasus LADA yang sering ditemukan adalah autoantibodi multipel ICA dan GAD sedangkan IA-2 dan IAA jarang ditemukan.

Kerusakan sel beta pankreas pada LADA terletak di tengah antara DM tipe 1 dan tipe 2.<sup>10</sup> Kadar C-peptide pada penyandang LADA menurun lebih cepat dibandingkan dengan penyandang DM tipe 2, sedangkan penurunan paling cepat ditemukan pada DM tipe 1.<sup>11</sup> Jumlah sekresi insulin pada LADA juga dilaporkan berada diantara penderita DM tipe 1 dan tipe 2.<sup>12</sup> Tingkat resistensi insulin pada penderita LADA dilaporkan lebih kecil dibandingkan DM tipe 2.<sup>13</sup>

Pada LADA, destruksi sel beta pankreas berjalan lambat, sehingga pada awalnya penderita masih dapat mencapai kendali glukosa darah normal dengan obat hipoglikemik oral maupun dengan diet. Pada penelitian *United Kingdom Prospective*

*Diabetes Study* (UKPDS) ditemukan antibodi GAD pada awal munculnya LADA dan merupakan prediktor peningkatan kebutuhan insulin setelah enam bulan kemudian.<sup>14</sup> Keluhan awal seperti pada DM tipe 2 antara lain poliuria, polidipsia, dan penurunan berat badan jarang ditemukan pada LADA dan diagnosis diabetes baru ditegakkan setelah beberapa bulan sampai beberapa tahun kemudian. Infeksi berulang *Candida* sp pada vagina juga cukup sering ditemukan pada perempuan penderita LADA. Secara klinis tidak ada perbedaan yang bermakna antara DM tipe 2 dan LADA. Hal itu menyebabkan sulit membedakan antara LADA dan DM tipe 2. Awitan akut terutama pada penderita non-obese harus selalu dicurigai sebagai LADA dibandingkan dengan DM tipe 2.

### **Diagnosis LADA**

Diagnosis LADA didasari pada kriteria: (1) awitan DM pada usia dewasa (30 tahun); (2) ditemukan islet autoantibodi; dan (3) untuk membedakannya dengan DM tipe 1, LADA tidak memerlukan insulin dalam enam bulan pertama setelah diagnosis. Akibat kerusakan sel beta yang bersifat progresif, pada akhirnya pasien LADA memerlukan insulin untuk mencapai normoglikemik. Hal itu untuk membedakan LADA dengan DM tipe 1, karena penyandang DM tipe 1 sejak didiagnosis sudah memerlukan insulin. Terdapat kecenderungan penderita LADA memiliki BMI normal bila dibandingkan dengan penderita DM tipe 2 yang obese.<sup>5-10</sup>

Uji diagnostik yang paling sensitif pada LADA adalah dengan menemukan antibodi anti-GAD. Karena pemeriksaan tersebut membutuhkan biaya besar, diperlukan pemeriksaan lain sebagai penapis yang lebih murah dan tetap mempunyai nilai diagnostik. Pemeriksaan serum C-peptide merupakan pilihan awal yang cukup baik. C-peptide merupakan fragmen molekul pro-insulin yang tetap dapat ditemukan dalam darah

saat rantai alfa dan beta insulin terlepas. C-peptide memiliki waktu paruh yang lama dibandingkan dengan insulin endogen. Pada eksperimen klinis yang dilakukan oleh Bell,<sup>15</sup> pasien dengan GAD positif memiliki kadar C-peptide rendah sampai normal, sebaliknya kadar C-peptide normal atau meningkat pada penderita dengan GAD negatif. Bila ditemukan kadar C-peptide yang rendah pada pasien diabetes, diperlukan pemeriksaan antibodi GAD untuk diagnosis LADA.<sup>15</sup>

### **Terapi LADA**

Sampai saat ini terapi yang terbukti efektif secara klinis hanya insulin, OHO golongan tiazolidindion dan antigen-spesifik imunomodulator. Prinsip penatalaksanaan LADA terutama adalah: mempertahankan fungsi sel beta pankreas, menekan kerusakan sel beta pankreas dan mencegah komplikasi DM jangka panjang. Sampai saat ini belum ada obat yang terbukti dapat bekerja mempertahankan fungsi sel beta pankreas dan mencegah kerusakannya.

Pada fase awal banyak penyandang LADA tidak memerlukan insulin, namun pada akhirnya semua pasien membutuhkan insulin sebagai terapi utama. Berdasarkan etio-patologi, LADA terjadi karena destruksi sel beta pankreas yang berlangsung lambat, maka dibutuhkan pengganti insulin endogen untuk mencegah kerusakan lebih lanjut pada sel beta pankreas. Kobayashi *et al.*<sup>8</sup> meneliti bahwa pasien LADA yang diberi insulin awal mampu mempertahankan sel beta pankreas dari destruksi yang berlebihan.

Uji klinis penggunaan tiazolidindion pada LADA memperlihatkan bahwa obat tersebut tidak hanya mampu meningkatkan sensitivitas sel tubuh manusia terhadap insulin, tetapi juga mempunyai sifat anti inflamasi. Rosiglitason telah dilaporkan dapat meningkatkan IL-4 dan IL-10 dan menurunkan ikatan *nuclear factor κB* pada

sel mononuclear, *monocyte chemoattractant protein-1*, *soluble intercellular adhesion molecule-1*, interferon- $\gamma$ , IL-12, IL-18, TNF- $\alpha$  dan C-reactive protein. Bila penurunan sel beta pankreas pada DM terjadi akibat proses autoimun, maka pemberian obat anti-inflamasi seperti rosiglitason dapat memperlambat penurunan fungsi sel beta. Pada penelitian Zhiguang *et al.*<sup>16</sup> pemberian rosiglitason bersama insulin dapat mempertahankan keberadaan sel beta dibandingkan dengan pemberian insulin saja.

Terapi lain yang memiliki potensi memperlambat kerusakan sel beta adalah imunomodulasi antigen spesifik. Pada penelitian yang memberikan GAD-alum (suatu imunomodulator) terbukti aman, tidak mengganggu sel beta dan meningkatkan kadar C-peptide, namun pemberian imunomodulator masih memiliki kelemahan.<sup>17-22</sup> Penyebaran antigen pada LADA sangat bervariasi sehingga terdapat kemungkinan terapi tersebut bersifat selektif pada antigen tertentu. Penelitian tersebut belum dapat menjelaskan cara kerja obat dalam mempertahankan sel beta, sehingga masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut terhadap obat yang mampu memperlambat laju destruksi sel beta pankreas. Saat ini hanya insulin yang direkomendasikan oleh WHO sebagai terapi utama pada LADA.

## Kesimpulan

Kewaspadaan dini terhadap LADA pada DM tipe 2, akan membantu tatalaksana. Kriteria diagnosis LADA adalah: awitan penyakit dimulai pada usia 30 tahun, ditemukan paling sedikit satu antibodi dari empat antibodi yang ditemukan pada DM tipe 1 (ICAs, autoantibodi terhadap GAD65, IA-2, dan insulin), dan terapi tanpa insulin selama enam bulan setelah diagnosis. Pada prinsipnya pasien dengan LADA membutuhkan insulin untuk mencapai normoglikemia mengingat defisiensi insulin yang progresif lambat.

## Daftar pustaka

1. Ma, RCW, Tong PCY. Epidemiology of DM. Textbook of Diabetes 4<sup>th</sup> edition. UK: Wiley-blackwell; 2010. h. 45-61.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes. Diabetes Care. 2013; 36 (1): 67-74.
3. Irvine WJ, Gray RS, McCallum CJ, Duncan LJP. Clinical and pathogenic significance of pancreatic-islet-cell antibodies in diabetics treated with oral hypoglycaemic agents. Lancet 1977; 309 (8020): 1025-7.
4. Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults: genes, autoimmunity, and demography. Diabetes Care 2005; 18: 1050-64.
5. Leslie RD, Pozzilli P. Type I diabetes masquerading as type II diabetes. Possible implications for prevention and treatment. Diabetes Care 1994; 17: 1214-9.
6. Borg H, Gottsäter A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Sundkvist G. High levels of antigen-specific islet antibodies predict future beta cell failure in patients with onset of diabetes in adult age. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3032-8.
7. Urakami T, Miyamoto Y, Matsunaga H, Owada M, Kitagawa T. Serial changes in the prevalence of islet cell antibodies and islet cell antibody titer in children with IDDM of abrupt or slow onset. Diabetes Care 1995; 18: 1095-9.
8. Kobayashi T, Tamemoto K, Nakanishi K, Kato N, Okubo M, Kajio H, *et al.* Immunogenetic and clinical characterization of slowly progressive IDDM. Diabetes Care 1993; 16:780-8.
9. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent Autoimmune Diabetes in Adults. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94 (12): 4635-44.
10. Borg H, Gottsäter A, Fernlund P, Sundkvist G. A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and  $\beta$ -cell function at and after the diagnosis in patients with adult onset diabetes. Diabetes 2002; 51: 1754-62.
11. Hosszufalusi N, Vatay A, Rajczy K, Prohaszka Z, Pozsonyi E, Horvath L, *et al.* Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. Diabetes Care 2003; 26: 452-7.
12. Gottsäter A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Lernmark A, Sundkvist G.  $\beta$ -Cell function in relation to islet cell antibodies during the first 3 yr after clinical diagnosis of diabetes in type II diabetic patients. Diabetes Care 1993; 16: 902-10.

13. Behme MT, Dupre J, Harris SB, Hramiak IM, Mahon JL. Insulin resistance in latent autoimmune diabetes of adulthood. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1005: 374–7.
14. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay I, *et al.* Autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 1997; 350: 1288–93.
15. Bell D. Latent Autoimmune Diabetes on Adult (LADA). *Diabetes* 2005; 54 (S2): 68-72.
16. Zhiguang Z, Chao Z, Lin Y, Jian L, Gan H, Xia L *et al.* Fulminant type 1 diabetes mellitus exhibits distinct clinical and autoimmunity features from classical type 1 diabetes mellitus in Chinese. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 70-78.
17. Cuzzocrea S, Pisano B, Dugo L, Ianaro A, Maffia P, Patel NS, *et al.* Rosiglitazone, a ligand of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , reduces acute inflammation. *Eur J Pharmacol* 2004; 483: 79–93.
18. Ramakers JD, Verstege MI, Thuijls G, Te Velde AA, Mensink RP, Plat J. The PPAR $\gamma$  agonist rosiglitazone impairs colonic inflammation in mice with experimental colitis. *J Clin Immunol* 2003; 27: 275–83.
19. Mohanty P, Aljada A, Ghanim H, Hofmeyer D, Tripathy D, Syed T, *et al.* Evidence for a potent anti-inflammatory effect of rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2728–35.
20. Kim HJ, Kang ES, Kim DJ, Kim SH, Ahn CW, Cha BS, *et al.* Effects of rosiglitazone and metformin on inflammatory markers and adipokines: decrease in interleukin-18 is an independent factor for the improvement of homeostasis model assessment in type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2007; 66 (2): 282–9.
21. Abdin AA, Baalash AA, Homooda HE. Effects of rosiglitazone and aspirin on experimental model of induced type 2 diabetes in rats: focus on insulin resistance and inflammatory markers. *J Diabetes Complications*. 2010; 24 (3): 168-78.
22. Esposito K, Ciotola M, Carleo D, Schisano B, Saccomanno F, Sasso FC, *et al.* Act of rosiglitazone on endothelial function and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 1071–6.

## **Diagnosis Oklusi Pembuluh Darah Retina**

Reinne N. Christine, Angela N. Agni

Departemen Ilmu Penyakit Mata, Fakultas Kedokteran  
Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

### **Abstrak**

Oklusi pembuluh darah retina merupakan penyakit vaskular yang sering ditemukan pada pasien dengan penurunan visus. Kelainan tersebut menduduki tempat kedua setelah retinopati diabetika. Oklusi vena retina dapat terjadi pada vena sentralis retina atau pada percabangannya yang akan memberikan gambaran klinis berbeda dan menentukan terapi dan prognosis penyakit. Anamnesis dan pemeriksaan fisik yang tepat akan memberikan informasi mengenai patofisiologi penyakit dan menentukan waktu terapi dan mencegah perluasan penyakit. Penyakit kardiovaskular merupakan faktor predisposisi paling penting dalam CRVO selain faktor lokal seperti glaukoma, trauma, dan peradangan.

**Kata kunci:** Oklusi vena retina, gambaran klinis, faktor predisposisi

## **Diagnosis of Retinal Vein Occlusion**

### **Abstract**

Retinal vein occlusion is the most frequent primary vascular disorder of the retina and of all the retinal vascular diseases second only to the more common diabetic retinopathy. Its occlusion can be happened at central vein of retina or at the periphery branch of retina which is different in diagnostic feature and treatment. Anamnesis and clinical manifestation could give information regarding its pathophysiology and diagnosis, the timing of therapy and secondary prevention are important. Sisticemic cardiovascular disease are associated with CRVO and also local factors such as glaucoma, trauma, and inflammation.

**Key words:** *retinal vein occlusion, clinical appearance, predisposing factors*

## Pendahuluan

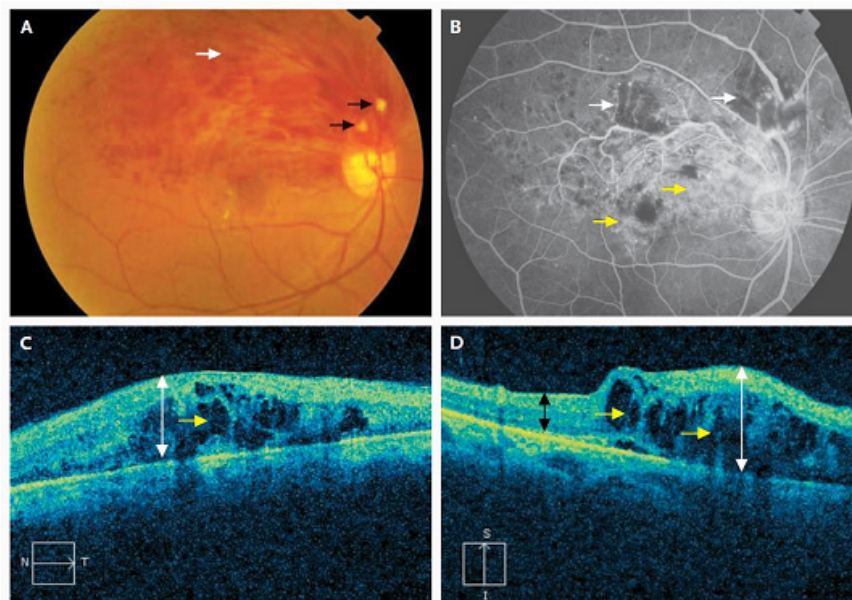
Oklusi vena retina merupakan penyebab penurunan visus yang sering terjadi pada pasien usia lanjut. Akan tetapi penyebab gangguan visus yang paling sering adalah retinopati diabetika.<sup>1</sup>

Berdasarkan lokalisasi oklusi, kelainan tersebut diklasifikasikan menjadi dua tipe yang berbeda. Tipe pertama, sumbatan terjadi pada vena sentralis retina, dan yang kedua sumbatan terjadi pada vena cabang. Sumbatan paling sering terjadi pada persilangan dengan arteri retina. Sumbatan pada vena sentralis retina biasanya terletak pada daerah proksimal dan lamina kribosa atau tepat pada lamina yang merupakan tempat keluar vena sentralis.<sup>1-4</sup>

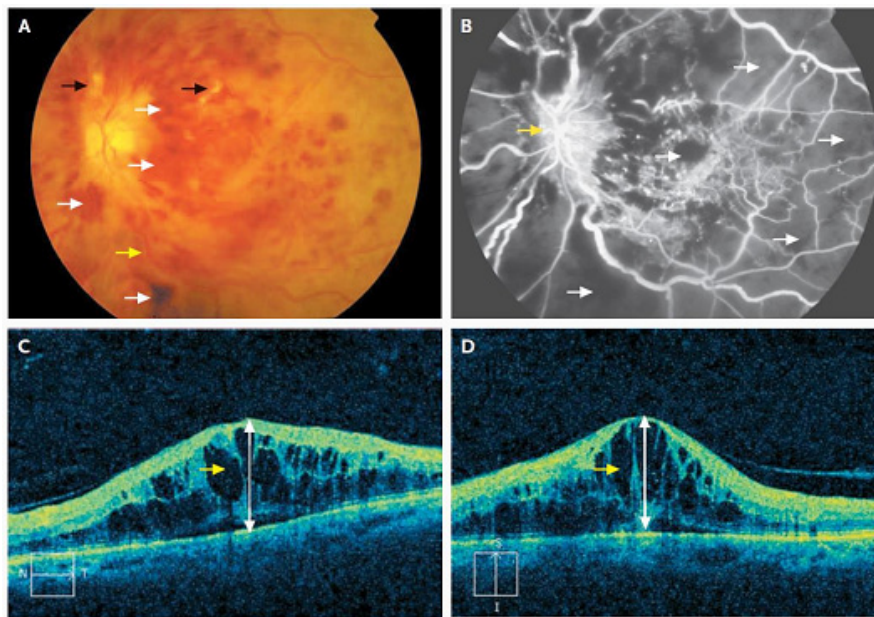
Prevalensi sumbatan vena retina berkisar antara 1% - 2% pada orang berusia diatas 40 tahun dan mengenai 16 juta orang di seluruh dunia. Sumbatan vena cabang terjadi empat kali lebih sering dibandingkan

dengan sumbatan vena sentralis retina. Pada sebuah studi kohort, ditemukan angka kejadian oklusi pada vena cabang retina sebesar 1,6%. Oklusi vena retina bilateral jarang terjadi (kira-kira 5%), namun pada 10% pasien dengan sumbatan pada vena cabang unilateral, dikelak kemudian hari dapat ditemukan oklusi pada mata yang lain. Sumbatan pada vena cabang maupun vena sentral dibagi menjadi sumbatan non iskemi (perfusi) dan iskemi (non perfusi). Masing-masing kategori berpengaruh terhadap prognosis dan hasil pengobatan.<sup>1,3,5-7</sup>

Oklusi pembuluh darah retina sebagian besar didasari penyakit kardiovaskular yang berpotensi mengancam kehidupan (*life threatening*). Sehingga pemahaman tentang mekanisme sumbatan pada vena retina menjadi penting agar dapat menegakkan diagnosis yang tepat tata laksana yang sesuai hingga kondisi yang mengancam nyawa dapat ditangani dengan baik.



**Gambar 1.** Oklusi vena retina pada kuadran superotemporal yang pada kasus ini terjadi unilateral (mata kanan). Daerah fundus menunjukkan area sektoral dengan dilatasi vena, perdarahan intraretina (panah putih), *cotton wool spot* (panah hitam) dan edem retina (Gambar A dan B). Angiografi fluoresens memperlihatkan daerah yang mengalami sumbatan (panah putih) dan daerah kebocoran ( panah kuning). Pemeriksaan pencitraan tomografi optik retina pada potongan horizontal dan vertikal, terlihat penebalan retina (panah putih) dan edem makula, panah kuning (Gambar C dan D). Sumber: dimodifikasi dari Wong dan Scott<sup>1</sup>



**Gambar 2.** Oklusi vena sentralis retina unilateral yang terjadi pada mata kiri (pasien yang berbeda dengan pasien pada Gambar 1). Foto fundus memperlihatkan perdarahan intra retina yang luas (panah puith), *cotton wool spot* (panah hitam), edema pada diskus optikus dan hiperemia, dilatasi vena yang berkelok-kelok (panah kuning). Angiografi floresens menunjukkan daerah non perfusi (panah putih) dan daerah kebocoran (panah kuning). (Gambar 2 A dan B) Pemeriksaan pencitraan tomografi optik pada potongan horizontal dan vertikal memperlihatkan penebalan retina (panah putih) dan edem makula, panah kuning (dimodifikasi dari Wong dan Scott).<sup>1</sup>

### Patogenesis dan Faktor Resiko

Pembuluh darah retina terdiri atas arteri dan vena. Pembuluh darah arteri sentral retina merupakan cabang pertama arteri oftalmika dan bercabang empat, yang masing-masing memasok ke empat kuadran retina. Selain itu terdapat arteri silioretina yang berasal dari arteri siliaris yang memasok sirkulasi lapisan dalam retina diantara nervus optikus dan makula sentral.<sup>2,3</sup>

Pada tingkat jaringan, retina di pasok oleh dua lapis kapiler, yang pertama berada pada bagian superfisial sel ganglion dan lapisan serat saraf *nerve fiber layer-NFL*) dan ada cabang yang masuk ke lapisan nuclear. Pasokan darah pada tingkat jaringan akan disokong oleh koriokapiler. Setelah mencapai koriokapiler, darah dikumpulkan ke dalam venula, yang kemudian menuju ke vena vorteks. Jumlah vena vorteks pada tiap

mata bervariasi antara empat atau lima vena, yang akan meninggalkan mata pada daerah ekuator, lalu masuk ke vena oftalmika superior.<sup>2,5,8</sup>

Patogenesis oklusi vena retina dapat terjadi melalui salah satu atau kombinasi dari tiga hal berikut yaitu trombogenesis, kerusakan pembuluh darah, stasis dan hiperkoagulabilitas darah.<sup>1,3,7,8</sup> Kerusakan dinding pembuluh darah retina akibat aterosklerosis dapat mengubah sifat rheologi vena yang terkena, menyebabkan stasis, trombosis dan akhirnya terjadi sumbatan.<sup>1,2,5</sup>

### Perjalanan Alamiyah Penyakit dan Komplikasi

Edema makula, bentuk perfusi atau non-perfusi, merupakan penyebab tersering penurunan visus pada pasien dengan sumbatan vena retina. Kebutaan dapat



disebabkan neovaskularisasi, yang berakibat perdarahan vitreus, ablasi retina atau glaukoma neovaskularisasi.<sup>1,5,9</sup>

*Branch Retinal Occlusion Study*, suatu kelompok studi yang mempelajari efek terapi laser untuk oklusi vena cabang retina, menemukan bahwa hanya sepertiga kasus edem makula dengan visus <6/12 akan mengalami perbaikan setelah tiga tahun dan sisanya, tidak mengalami perbaikan. Pada sepertiga jumlah kasus ditemukan komplikasi berupa neovaskularisasi pembuluh darah retina.<sup>1,5</sup>

Prognosis visual pada pasien dengan oklusi vena sentralis retina (khususnya tipe iskemia) lebih buruk dari pada oklusi pada percabangan vena. Komplikasi berupa neovaskularisasi retina ditemukan pada 20% kasus dan komplikasi paling buruk adalah glaukoma neovaskular pada 60% kasus yang biasanya terjadi pada sumbatan vena sentralis retina. Selain itu disebutkan bahwa sepertiga kasus yang pada awalnya diklasifikasikan sebagai sumbatan vena sentralis retina tipe perfusi (non-iskemi) dapat berubah menjadi non perfusi (iskemi) dalam satu tahun pertama. Penelitian dengan rancangan acak tentang penggunaan terapi laser pada oklusi vena sentralis retina yang dilakukan oleh *Central Vein Occlusion Study*, menemukan bahwa 65% pasien dengan diagnosis sumbatan vena sentralis dapat menetap atau mengalami perbaikan visus bila pada saat kunjungan pertama, tajam penglihatannya 6/12. Hanya 1% penderita yang dapat mencapai visus 6/12 bila pada saat datang visusnya 6/60 atau lebih baik.<sup>1,3,7,10,11</sup>

### **Diagnosis dan Penilaian Klinis**

Oklusi vena retina biasanya terjadi mendadak, unilateral, disertai penurunan visus tanpa rasa nyeri. Tingkatan kehilangan tajam penglihatan bergantung pada luasnya keterlibatan retina dan status perfusi

makula. Beberapa pasien dengan oklusi pada percabangan vena dilaporkan memiliki gangguan lapang pandang perifer.<sup>1,4,9,10</sup>

Oklusi vena retina memiliki tampilan yang khas pada pemeriksaan fundus. Sumbatan pada vena cabang ditandai dengan perdarahan berbentuk baji dengan daerah hemoragi, eksudat seperti kapas, edema, dan gambaran dilatasi vena yang berkelok-kelok yang muncul dari persilangan arteri-vena terutama pada area superotemporal. Pada oklusi vena sentral retina tampak gambaran vena yang berkelok-kelok dan melebar di semua kuadran retina dan seringkali disertai edema pada diskus optik.<sup>4,5,7,10</sup>

Diagnosis sumbatan vena retina dapat ditegakkan berdasarkan klinis saja. Dengan menilai penurunan visus dan gambaran retina yang diperiksa menggunakan oftalmoskop direk disertai penilaian perubahan lapang pandang. Sumbatan vena sentral retina non perfusi dicurigai pada pasien dengan visus lebih buruk dari 6/60, disertai defek pupil aferen relatif, eksudat berbentuk kapas yang luas dan perdarahan berbentuk konfluen. Pemeriksaan angiografi dilakukan untuk menilai tingkat keparahan edema makula dan status perfusi. Pemeriksaan tomografi retina merupakan pemeriksaan non invasif yang digunakan untuk menilai kuantitas edema makula dan evaluasi terapi.<sup>1,4,5,9,10,12</sup>

Untuk menegakkan diagnosis oklusi vena retina harus dilakukan anamnesis mendalam, pemeriksaan oftalmologis dan pemeriksaan laboratorium untuk menilai faktor yang mempengaruhi kondisi kardiovaskuler. Terapi hipertensi dan penyakit kardiovaskular dapat mempengaruhi prognosis tajam penglihatan dan kondisi tersebut terkait dengan kerusakan organ akibat penyakit sistemik yang merupakan penyakit dasar. Sehingga bila sudah pernah ditemukan oklusi pembuluh darah pada mata dapat diperkirakan adanya gangguan vaskuler pada pembuluh darah intrakranial, jantung atau ginjal. Dalam hal itu diperlukan kerjasama perawatan dengan

departemen lain seperti penyakit dalam, kardiologi ataupun neurologi tergantung pada manifestasi klinisnya.<sup>1,2,5</sup>

Pemeriksaan penunjang perlu dilakukan untuk melacak faktor resiko. Pemeriksaan yang disarankan antara lain berupa profil koagulasi darah (Tabel). Pasien dengan sumbatan vena retina yang berusia dibawah 50 tahun atau pasien dengan sumbatan vena retina bilateral wajib untuk dilakukan pemeriksaan laboratorium terutama profil lipid penderita. Hal itu dilakukan karena

### **Tabel Penilaian Faktor Resiko Kardiovaskular pada Pasien dengan Sumbatan Vena Retina**<sup>1,4,10,11</sup>

- 
1. Riwayat penyakit terdahulu dan pemeriksaan klinis
    - Hipertensi
    - Diabetes melitus
    - Dyslipidemia
    - Penyakit kardiovaskular (seperti stroke, penyakit jantung koroner)
    - Medikasi (seperti kontrasespi oral, dan obat diuretik)
    - Kondisi hiperkoagubilitas
  2. Pemeriksaan darah rutin
    - Pemeriksaan darah lengkap
    - Fungsi renal (kadar elektrolit, urea, dan kreatinin)
    - Kadar gula darah puasa dan Hemoglobin
    - Kadar kolesterol dalam kondisi puasa
  3. Pemeriksaan tambahan (Pada kasus tertentu seperti pada pasien dengan oklusi bilateral atau yang diduga memiliki gangguan koagulasi dan trombosis)
    - Kadar Homosistein (peningkatan homosistein dalam serum akan menaikkan resiko pembentukan trombus)
    - Kadar protein C dan protein S (ko faktor dalam proses pembekuan)
    - Antitrombin III
    - Antibodi antifosfolipid – antikoagulan lupus, antibodi antikardiolipin
    - PCR untuk faktor Leiden V
    - Faktor XII
    - Mutasi gen Protrombin
- 

adanya kaitan dengan faktor sistemik berupa hiperkoagubilitas darah ataupun dislipidemia yang disertai penyakit kardiovaskular.<sup>3,5,8,10</sup>

### **Kesimpulan**

Penegakan diagnosis oklusi vena retina ditentukan oleh anamnesis yang mendalam dan pemeriksaan segmen posterior retina untuk menentukan letak sumbatan. Pemeriksaan penunjang untuk penelusuran faktor resiko sangat diperlukan sebab bila ditemukan kelainan, maka penanganan holistik harus dikerjakan bersama dengan disiplin ilmu yang berkaitan.

### **Daftar Pustaka**

1. Wong TY, Scott I. Clinical practice; retinal vein occlusion. *N England J Med.* 2010; 363(2): 2135-44.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2000; 98: 133-41.
3. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology.* 2010; 117(2): 313.e1-319.e1.
4. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2006; 124: 726-32.
5. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology.* 2010; 117(6): 1113.e15-1123.e15.
6. Chua B, Kifley A, Wong TY, Mitchell P. Homocysteine and retinal vein occlusion: a population-based study. *Am J Ophthalmol.* 2005; 139: 181-2.
7. Lahey JM, Tun. M, Kearney J. Laboratory evaluation of hypercoagulable states in patients with central retinal vein occlusion who are less than 56 years of age. *Ophthalmology* 2002; 109: 126-31.
8. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthyMJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2001; 131: 61-77.

9. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2010; 117 (6): 1094.e5-1101.e5.
10. Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR, Wollersheim H, Bredie SJ. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A metaanalysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost*. 2005; 93: 1021-6.
11. Wong TY, Larsen EK, Klein R. Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli: the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology*. 2005; 112: 540-7.
12. Cheung N, Klein R, Wang JJ. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49: 4297-302.

## Ucapan Terima Kasih

Mengucapkan terima kasih kepada para Mitra Bebestari Majalah FK UKI volume 28 tahun 2012

1. Prof. dr. W H. Sibuea, Sp.PD: Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUKI/RSU UKI
2. Prof. Dr. dr. Retno Wahyuningsih, MS, Sp.ParK: Departemen Parasitologi FKUKI
3. Prof. Dr. dr. Sarwono Waspadji, Sp.PD (K): Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI-RSCM
4. Prof. Dr. Saleha Sungkar, DAP&E.,MS, Sp.ParK (K): Departemen Parasitologi FKUI
5. Prof. dr. Herry Garna, PhD., Sp.A (K) : Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUnpad
6. Prof. Dr. Harry HB Mailangkay, dr.,Sp.M (K): Departemen Ilmu Penyakit Mata FKUKI/RSU UKI
7. Prof. Dr. dr. Budi Setianto, Sp.JP (K): Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler RS Jantung, Harapan Kita
8. Prof. Dr. Anwar Jusuf, Sp.P (K): Departemen Pulmonologi dan Kesehatan Respirasi FKUI
9. Prof. Dr. Mustofa, MS, Apt: Departemen Farmakologi FK UGM.
10. Prof. dr. Iwan Dwiprahasto, PhD: Departemen Farmakologi FK UGM.
11. Prof . dr. Jose Rizal Latief Batubara PhD, Sp.A (K): Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM
12. Prof. Dr. dr. Amir Syarif, SKM.,Sp.FK (K): Departemen Farmakologi &Terapi FKUI
13. Prof. Dr. dr. Purwanty Astuty, MSc.,Sp.FK: Departemen Farmakologi &Terapi FKUI
14. Prof. Dr. dr. Agnes Kurniawan, PhD, Sp.ParK (K): Departemen Parasitologi FKUI
15. Prof. Dr. dr. Sri Redjeki Hadinegoro, Sp.A (K): Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM
16. Prof. Dr. Kusmarinah Bramono, PhD., Sp.KK (K): Departemen Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin FKUI-RSCM
17. Dr. Sjaiful Ichwansjah Biran, DTM&H, MSc.CTM-Sp.PD-KPTI: Pusat Penelitian Penyakit Tropis FKUKI
18. Dr. Ahmad Rizal Ganiem,dr.,PhD,Sp.S (K): Departemen Neurologi FKUnpad/ RSUP Dr. Hasan Sadikin
19. Dr. dr. Darma Imran Sp.S (K): Departemen Neurologi FKUI-RSCM
20. Dr. med. Jannes Fritz Tan, dr.,Sp.M: Departemen Ilmu Penyakit Mata FKUKI/RSUUKI
21. Sudung S.H. Nainggolan, MH.Sc: Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas FKUKI
22. dr. Forman Erwin Siagian, M.Biomed: Departemen Parasitologi FKUKI
23. Dr. dr. Herqutanto, MPH.,MARS: Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas FKUI
24. Dr. Yudho Prihartono, MPH: Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas FKUI
25. Dr. Drs. Heri Wibowo, M.Biomed: Departemen Parasitologi FKUI
26. Dr. Anies Kurniawati, PhD: Departemen Mikrobiologi FKUI
27. Dr. Juli Kumalawati, DMM.,Sp.PK (K): Departemen Patologi Klinik FKUI
28. Dr. Anna Rozaliyani, M.Biomed.,Sp.P: Departemen Parasitologi FKUI
29. Dr. drg. C. Rini S., Sp.BM: Departemen Bedah Mulut RSUPN/RSCM
30. Dr. drg. Ronny Corputty, Sp.BM: Departemen Bedah Mulut FK Gigi UI-RSCM

31. Dr. dr. Andika Prahasta, Sp.M (K)., M.Kes: Departemen Ilmu Penyakit Mata RSM Cicendo Bandung
32. Dr. dr. Widya Artini Sp.M (K): Departemen Ilmu Penyakit Mata FKUI-RSCM
33. Setiawan M. Physio: Politeknik Kesehatan-Kemenkes RI, Surakarta
34. Heru Purbo Kuntono: Politeknik Kesehatan-Kemenkes RI, Surakarta
35. Dr. Isabella Kurnia Liem, M.Biomed, PhD., PA: Departemen Anatomi FKUI
36. Dr. Albert Daniel Solang, Sp.A: RSIA Hermina Jatinegara, Jakarta
37. Dr. M.Z. Arifin, dr.,Sp.BS: Departemen Bedah Saraf FK Unpad/RS. Hasan Sadikin, Bandung
38. Dr. T. Boekhout : The Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS) Fungai Biodiversity Centre, Utrecht, The Netherlands.

## Indeks Penulis

Adawiyah R	(3) :133-143 (4) :160-166	Sinurat R	(4) :182-187
Agni AN	(4) :194-199	Sjam R	(1) : 39-47 (4) :160-166
Astuty H	(2) : 60-68	Suarthana E	(1) :1 (2) : 85-91
Calista C	(1) : 2-9	Sugianti I	(3) : 144-150
Christine RN	(4) :194-199	Sulamet JR	(1) : 2-9
Dame S	(1) : 2-9	Suryanegara W	(1) : 2-9
Dimpudus RA	(1) : 2-9	Tanggo Y	(4) :167-171 (4) :188-193
Djojosaputro M	(3) :113-119	Wahyuningsih R	(3) :112 (3) :133-143 (3) :151-158 (4) : 159 (4) :160-166
Durman E	(3) :126-132	Winita R	(2) : 60-68
Febriyanto R	(4) :172-181	Yogyartono P	(2) : 100-111
Felicia M	(1) : 2-9		
Harlim A	(2) :100-111		
Hasyimi M	(1) : 20-25		
Imran D	(4) :160-166		
Komariah	(1) : 39-47		
Kurniyanto	(4) :167-171 (4) :188-193		
Ladopurab MB	(1) :10-19		
Lumban Gaol D	(4) :167-171		
Mulyati	(2) : 60-68 (4) :160-166		
Nadeak B	(4) :172-181		
Nugroho AW	(3) :113-119		
Pangaribuan A	(4) :167-171		
Pardede SO	(2) : 92-99 (3) :144-150 (4) :172-181		
Puspaningtyas NW	(2) : 92-99		
Rahayu S	(2) : 69-79		
Samudro H	(1) : 48-58		
Siagian FE	(2) : 59 (3) :151-158 (4) : 159		
Simanjuntak GWS	(2) : 80-84		
Simanjuntak TP	(3) :120-125		
Simatupang A	(1) : 26-38 (3) :113-119		

## ISI

### MAJALAH KEDOKTERAN FK UKI

#### Volume XXVIII Nomor 1

Januari - Maret 2012

##### Editorial

Eva Suarhana.....	1
Pendekatan Berbasis Komunitas sebagai Upaya Deteksi Tuberkulosis Paru Siska Dame, Rima A. Dimpudus, Chandra Calista, Mildy Felicia, Johannes R. Sulamet, Wiradi Suryanegara.....	2-9
Penelitian Pendahuluan: Pengurangan Nyeri Miofasial Otot Rhomboideus Mayor dengan Terapi <i>Micro Wave Diathermy</i> dan <i>Deep Transverse Friction</i> Maksim B. Ladopurab.....	10-19
Epidemiologi Demam Berdarah di Kelurahan Aren Jaya Bekasi, Tahun 2007-2009 M. Hasyimi.....	20-25
Pedoman WHO tentang Penulisan Resep yang Baik sebagai Bagian Penggunaan Obat yang Rasional Abraham Simatupang.....	26-38
Kolonisasi <i>Candida</i> dalam Rongga Mulut Komariah, Ridhawati Sjam.....	39-47
Tumbuh Kembang pada Anak dengan Penyakit Jantung Bawaan Heru Samudro.....	48-58

#### Volume XXVIII Nomor 2

April- Juni 2012

##### Editorial

Forman Erwin Siagian.....	59
Hubungan Sanitasi Diri dengan Kejadian Kecacingan pada Siswa SDN X Paseban, Jakarta Pusat Rawina Winita, Mulyati, Hendri Astuty.....	60-68
<i>Titanium Bone-Screw</i> : Alternatif Fiksasi Intermaksilar pada Fraktur Mandibula Sederhana Sri Rahayu.....	69-79
Penanganan Sindroma Terson Bilateral dengan Vitrektomi Gilbert W. S. Simanjuntak.....	80-84
Model Diagnostik dan Prognostik di Bidang Kesehatan Kerja Eva Suarhana.....	85-91
Kriteria <i>RIFLE</i> pada <i>Acute Kidney Injury</i> Sudung O. Pardede, Niken Wahyu Puspaningtyas.....	92-99
Pruritus Uremik pada Penyakit Gagal Ginjal Kronik Ago Harlim, Paulus Yogyartono.....	100-111

**Volume XXVIII Nomor 3****Juli- September 2012**

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 Intraseluler <i>Cryptococcus neoformans</i> dalam Makrofag Forman E Siagian, Retno Wahyuningsih.....	151-158

**Volume XXVIII Nomor 4****Oktober- Desember 2012**

Editorial	
Forman Erwin Siagian, Retno Wahyuningsih.....	159
Cryptococcal Meningitis among AIDS Patients in Jakarta Ridhawati Sjam, Mulyati, Robiatul Adawiyah, Darma Imran, Retno Wahyuningsih ....	160-166
Value of Tygerberg Scoring for the Diagnosis and Management of Tuberculous Pericarditis Achnes Pangaribuan, Kurniyanto, Donnie Lumban Gaol, Yunus Tanggo.....	167-171
Kandung Kemih Neurogenik pada Anak: Etiologi, Diagnosis dan Tata Laksana Rhyno Febriyanto, Bernadetha Nadeak, Sudung O. Pardede .....	172-181
Neurogenesis pada Perdarahan Intraserebral Spontan Robert Sinurat.....	182-187
Diabetes Melitus Tipe 1 pada Orang Dewasa Kurniyanto, Yunus Tanggo.....	188-193
Diagnosis Oklusi Pembuluh Darah Retina Reinne N. Christine, Angela N. Agni.....	194-199
Ucapan Terima Kasih .....	200-201
Indeks Penulis .....	202
Daftar Isi Volume XXVIII 2012 .....	203-204
Indeks Kata Kunci .....	205-206
Indeks Key Words .....	207-208



## Indeks Kata Kunci

### A

*Abnormal cross-link*, 10  
adesi, 39  
akuisisi, 39  
akurasi, 85  
antibodi anti insulin, 188  
antigen GXM, 160  
Aren Jaya, 20  
*Ascaris lumbricoides*, 60

### B

basil tahan asam, 2  
Bekasi, 20

### C

cairan otak, 160  
*Candida albicans*, 39  
*clean intermitten catheterization*, 172  
*Cryptococcus neformans*, 160  
*Cryptococcus sp.*, 133

### D

Demografi, 60  
Diagnosis, 133  
distribusi kasus DBD, 20  
DM, 188

### E

elektroretinografi, 80  
ELISA, 126

### F

fagositosis, 151  
faktor predisposisi, 194  
farmakoterapi, 26  
fiksasi intermaksilar, 69  
fitofarmaka, 113  
*focus group discussion*, 2  
fraktur mandibula, 69  
fungsi mastikasi, 69

### G

gagal jantung, 120  
gagal ginjal akut, 100  
gagal ginjal akut, 92  
gagal ginjal kronik, 100  
gagal ginjal stadium akhir, 144  
gambaran klinis, 194  
gangguan saluran cerna, 144

### H

habitat, 182  
HIV antibodi, 126

### I

Indikasi, 120

### K

kandung kemih neurogenik, 172  
kebiasaan, 60  
kedokteran okupasi, 85  
khamir, 151  
kolonisasi, 39  
kreatinin, 92

### L

LADA, 188  
laju filtrasi glomerulus, 92

### M

*M. tuberculosis*, 2  
malnutrisi, 48  
mikroglia, 182  
model prediksi, 85  
monosit, 151

### N

nyeri regang, 10  
nyeri tekan, 10

## O

obat herba, 113  
oklusi vena retina, 194  
oklusi, 69  
oliguria, 92

## P

parasit, 151  
patogenesis, 100  
pejamu imunokompromis, 133  
pendidikan kedokteran, 26, 113  
penetrasi, 39  
pengambilan keputusan, 85  
penyakit ginjal kronik, 144  
penyakit jantung bawaan, 48  
peresepan rasional, 26  
perikarditis tuberkulosis, 167  
persepsi, 113  
prevalensi, 160  
pruritus uremik, 100

## R

*rapid test*, 126  
RIFLE, 92

## S

seksio sesarea, 120  
sel punca neural, 182  
sindroma tersen, 80  
sitokin, 151  
skor tygerberg, 167

## T

titik nyeri, 10  
transfer lateral, 151  
*Trichuris trichiura*, 60  
tuberkulosis ekstra pulmoner, 167  
tumbuh kembang, 48  
*twisting*, 10

## U

urodinamik, 172

## V

validitas, 85  
virulensi, 133  
vitrektomi, 80

## Z

zat toksik, 182

## *Indeks Key words*

### **A**

Abnormal cross-links, 10  
accuracy, 85  
acid fast bacilli, 2  
acute kidney injury, 92  
acute renal failure, 100  
adhesion, 39  
antibody anti-insulin, 188  
aquisition, 39  
Aren Jaya, 20  
*Ascaris lumbricoides*, 60

### **B**

Bekasi, 20

### **C**

*Candida albicans*, 39  
cesarean section, 120  
chronic kidney disease, 144  
chronic renal failure, 100  
clean intermitten catheterization, 172  
*clinical appearance*, 194  
colonization, 39  
congenital heart disease, 48  
creatinin, 92  
*Cryptococcus neformans*, 160  
*Cryptococcus sp.*, 133  
cytokines, 151

### **D**

decision making, 85  
demography, 60  
DHF case distribution, 20  
diagnosis, 133  
DM, 188

### **E**

electroretinography, 80  
ELISA, 126  
end stage renal disease, 144  
extra pulmonary tuberculosis, 167

### **F**

focus group discussion, 2

### **G**

gastrointestinal disorders, 144  
glomerular filtration rate, 92  
growth and development, 48  
GXM antigen, 160

### **H**

habit, 60  
heart failure, 120  
herbal medicine, 133  
HIV antibody, 126

### **I**

immunocompromised host, 133  
indication, 120  
intermaxillary fixation, 69

### **L**

LADA, 188  
lateral transfer, 151

### **M**

*M. tuberculosis*, 2  
malnutrition, 48  
mandibular fracture, 69  
medical education, 26, 113  
microglia, 182  
monocyte, 151

### **N**

neural stem cells, 182  
neurogenic bladder, 172  
niche, 182

### **O**

occlusion, 69  
occupational medicine, 85  
oliguria, 92

**P**

parasite, 151  
pathogenesis, 100  
penetration, 39  
perception, 113  
phagocytosis, 151  
pharmacotherapy, 26  
phytopharmaca, 113  
prediction model, 85  
*predisposing factors*, 194  
prevalence, 160

**R**

Rapid test, 126  
rational prescribing, 26  
*retinal vein occlusion*, 194  
RIFLE, 92

**S**

sindroma terson, 80  
spinal fluid, 160

**T**

taut pain, 10  
tenderness pain, 10  
titanium bone-screw, 69  
toxic substance, 182  
*Trichuris trichiura*, 60  
trigger points, 10  
tuberculous pericarditis, 167  
twisting, 10  
tygerberg score, 167

**U**

uremic pruritus, 100  
urodynamic, 172

**V**

Validity, 85  
virulence, 133  
vitrectomy, 80

**Y**

yeast, 151