

# MAJALAH KEDOKTERAN **UKI**

Medical Journal of the Christian University of Indonesia

## DAFTAR ISI

### Editorial

- Retno Wahyuningsih, Forman E. Siagian ..... 1
- Pengklonaan Gen Nonstruktural 3 Virus Dengue Serotipe 2 (ns3 dengv-2) *Strain* Indonesia ke dalam Plasmid umvc4a  
Mardhatillah Sariyanti, Beti E. Dewi, Tjahjani M. Sudiro .....2-7
- Primary Urogenital Tuberculous Infection with Nephrolithiasis and Urosepsis  
Donnie L. Gaol, Achnes Pangaribuan, Budi Setiawan, Kurniyanto, Sahala Panggabean .....8-13
- Karies: Etiologi, Karakteristik Klinis dan Tatalaksana  
Merry R. Sibarani.....14-22
- Diagnosis dan Tata Laksana Glomerulonefritis Progresif Cepat pada Anak  
Sudung O. Pardede, Ratih Puspita .....23-30
- Tips Merancang Pemicu dalam *Problem-Based Learning*  
Mardiastuti H. Wahid.....31-36
- Apoptosis pada Penyakit Neurodegeneratif  
Chyntia M. Sahetapi, June M. M. Luhulima, Abraham Simatupang,  
Marwito Wiyanto, Jan S. Purba .....37-41



ISSN No 0216-4752 No.  
Tahun XXX  
Januari - Maret 2014

1



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

---

**Penasehat :**

Rektor UKI  
Dekan FK UKI  
Direktur RSU FK UKI

**Pimpinan Umum :**

Dr. med. dr. Abraham Simatupang, M.Kes

**Pimpinan Redaksi :**

Prof. Dr. dr. Retno Wahyuningsih, MS., SpParK

**Anggota Dewan Redaksi :**

Dr. dr. Gilbert W. S. Simanjuntak, Sp.M (K)  
dr. Tigor P. Simanjuntak, Sp.OG, M.Kes  
dr. Forman E. Siagian, M.Biomed  
dr. Hildebrand H. V. Watupongoh, Sp.PD  
dr. Donnie L. Gaol, Sp.PD  
Eva Suarhana, MD.,MSc, Ph.D  
(Université de Montréal, Kanada)

**Konsultan bahasa Inggris:** Dr. rer. pol. Ied Veda Sitepu, MA

**Sekretariat :**

Lamria Sianturi  
Tarmini

**Alamat Redaksi :**

Fakultas Kedokteran UKI  
Jl. Mayjen Sutoyo Cawang No. 2  
Jakarta Timur 13630  
Telepon : (021) 29362033, Ext 2665 Faks. (021) 29362036  
E-mail : majalahfk@uki.ac.id  
majalah\_fkuki@yahoo.com

**Penerbit :**

Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Indonesia



## DAFTAR ISI

### Editorial

Retno Wahyuningsih, Forman E. Siagian .....	1
Pengklonaan Gen Nonstruktural 3 Virus Dengue Serotipe 2 (ns3 deng-2) <i>Strain</i> Indonesia ke dalam Plasmid umvc4a Mardhatillah Sariyanti, Beti E. Dewi, Tjahjani M. Sudiro .....	2-7
Primary Urogenital Tuberculous Infection with Nephrolithiasis and Urosepsis Donnie L. Gaol, Achnes Pangaribuan, Budi Setiawan, Kurniyanto, Sahala Panggabean .....	8-13
Karies: Etiologi, Karakteristik Klinis dan Tatalaksana Merry R. Sibarani.....	14-22
Diagnosis dan Tata Laksana Glomerulonefritis Progresif Cepat pada Anak Sudung O. Pardede, Ratih Puspita .....	23-30
Tips Merancang Pemicu dalam <i>Problem-Based Learning</i> Mardiastuti H. Wahid .....	31-36
Apoptosis pada Penyakit Neurodegeneratif Chyntia M. Sahetapi, June M. M. Luhulima, Abraham Simatupang, Marwito Wiyanto, Jan S. Purba .....	37-41

## Petunjuk Untuk Penulis

### Ketentuan umum mengenai naskah:

- Majalah Kedokteran UKI menerima makalah dalam bahasa Indonesia maupun bahasa Inggris
- Naskah yang dikirim adalah naskah yang belum pernah dimuat di majalah sejenis dengan topik masalah kedokteran kesehatan. Naskah dapat berupa artikel asli (hasil penelitian), laporan kasus, tinjauan pustaka (*article review*), resensi buku dan komentar pakar (berisi pendapat seorang pakar tentang artikel asli karya pengarang dalam dan luar negeri).
- Artikel singkat berupa tulisan hasil penelitian yang sudah selesai (lengkap) dengan jumlah kata tidak lebih dari 1500 termasuk judul dan abstrak di luar 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: Pimpinan Redaksi Majalah Kedokteran UKI, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jl. Mayjen Sutoyo, Jakarta 13630. Naskah disertai versi elektronik (*Flash disk atau cd-rom*) atau dikirim via email [majalah\\_fkuki@yahoo.com](mailto:majalah_fkuki@yahoo.com), dengan menyertakan lembar tilik naskah 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 form* (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 dimulai 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 kaji 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, 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:  
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, atau tanpa halaman seperti contoh 2
  - Contoh:
    - Niaudet P, Boyer O. Idiopathic nephrotic syndrome in children: clinical aspect. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, editors. *Pediatric Nephrology*, edisi ke-6, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2009.h.667-702.
    - Colson JH, Armour WJ. *Sport injuries and their treatment.* 2nd rev eds. London: S. Paul, 1986.

**Lain-lain:**

**Surat kabar:** nama pengarang. Judul, Kompas 2007; April 10:2 (kol1), 5 (kol2)

**Majalah umum:** nama pengarang. Judul. Tempo 2006; April 3:30-2.

**Situs web/internet:**

- Artikel/jurnal dalam format elektronik:  
McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss. Diunduh dari [http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/news\\_11531.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/news_11531.html) 3 Februari 2007.

**Disertasi:**

Wila Wirya IGN: Penelitian beberapa aspek klinik dan patologi anatomis sindrom nefrotik idiopatik pada anak di Indonesia. Jakarta: FKUI, 1992. Disertasi

**Sumber dari jurnal tanpa Pengarang:**

Anonim: Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). Br Med J. 1981; 283: 628.

**Prosiding pertemuan ilmiah:**

Vidianty J, Pardede S O, Trihono PP, Hidayati EL, Alatas H, Tambunan T. Gambaran antropometri pada anak dengan sindrom nefrotik. Prosiding pertemuan ilmiah tahunan Ilmu Kesehatan Anak (PIT IKA) III Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI), Yogyakarta, 2007: 75-8.

**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 profesional dan difoto, cetak mengkilap hitam putih berukuran maksimum 203 × 254 mm, atau berupa foto *slide* berwarna.



**Daftar Tilik Naskah Majalah Kedokteran UKI  
(Artikel Asli)**

- Judul Makalah:   ada                                tidak   
 Judul : apakah terdiri atas 12-15 kata               ya                                tidak   
*Hard copy* rangkap dua                               ada                                tidak   
 Bentuk Elektronik                                       ada                                tidak   
 Afiliasi: apakah sudah lengkap                    ya                                tidak

Abstrak:

1. Satu paragraf?                                       ya                                tidak   
 2. Bahasa Indonesia?                                ya                                tidak   
 3. Bahasa Inggris?                                     ya                                tidak   
 4. Terdiri atas paling banyak 250 kata            ya                                tidak   
 5. Kata kunci?   ada                                tidak ada

Pendahuluan

1. Ada/tidak ada                                       ada                                tidak   
 2. Tujuan penelitian?                                 ada                                tidak

Metode

1. Ada    ada                                tidak   
 2. Tidak ada    ada                                tidak   
 3. Memuat semua metode yang akan dikerjakan?   ada                                tidak

Hasil

1. Memuat hasil penelitian                           ya                                tidak   
 2. Terpisah dari diskusi                            ya                                tidak

Diskusi

- Terpisah dari Hasil                                 ya                                tidak

Daftar Pustaka

1. Disusun menurut cara Vancouver?            ya                                tidak   
 2. Sebagian besar pustaka 10 tahun terakhir?   ya                                tidak

**Persetujuan penulis**

No	Nama	Penulis	Tanda Tangan	Email
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



**Daftar Tilik Naskah Majalah Kedokteran UKI  
(Tinjauan Pustaka)**

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

**Persetujuan penulis**

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

beri tanda ✓

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



## Editorial

### Retno Wahyuningsih, Forman E. Siagian

Di Indonesia, demam berdarah dengue (DBD), merupakan penyakit dengan morbiditas dan mortalitas tinggi. Tingginya angka kesakitan dan kematian antara lain disebabkan belum tersedianya terapi yang efektif dan vaksin yang mampu memberikan perlindungan terhadap infeksi virus dengue. Selama ini pencegahan infeksi dengue dilakukan dengan menghindari gigitan vektor, nyamuk *Aedes aegypti*, dan memberantas sarang nyamuk. Sehingga upaya penemuan vaksin yang efektif menjadi isu menarik dalam upaya pencegahan infeksi dengue.

Kemajuan bidang biomolekular membawa dampak positif dalam upaya memahami berbagai aspek bidang kedokteran, termasuk pencegahan penyakit DBD. Upaya pembuatan vaksin antara lain dilakukan dengan mencoba memahami karakter struktur molekular dan bagian gen virus yang bersifat imunogenik namun tetap stabil dan *conserve*.<sup>1,2</sup> Kurangnya model hewan coba yang sesuai dengan kondisi infeksi pada manusia serta kompleksitas keragaman *strain* menjadi tantangan sekaligus peluang dalam upaya pengembangan vaksin yang efektif. Dalam edisi ini, Sariyanti *et al* melaporkan hasil kloning gen nonstruktural-3 virus dengue serotipe-2 galur Indonesia ke dalam plasmid umvc4a. Metode yang digunakan oleh peneliti memberikan kemudahan dan kecepatan dalam identifikasi, induksi serta pertumbuhan produk ekspresi, yang berguna untuk pembuatan vaksin dalam skala produksi menengah dibanding sistem ekspresi lain.<sup>3</sup>

Beberapa peneliti melaporkan beberapa sistem ekspresi memakai bakteri *Escherichia coli*.<sup>1-3</sup> Hasil aktivitas genetik atau hasil ekspresi berupa produksi protein NS3 dapat dikuantifikasi lebih lanjut (tergantung sistem ekspresi yang digunakan) untuk kemudian dipelajari aktivitas imunogeniknya, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.<sup>3</sup> Selanjutnya dapat diketahui potensi diagnostik dan

kemampuan/taraf imunogeniknya sehingga dapat dikembangkan menjadi kandidat vaksin dengue menggunakan galur lokal Indonesia yang lebih poten.<sup>3-5</sup>

Teknik tersebut telah pernah dilaporkan oleh peneliti luar negeri namun penggunaan galur Indonesia dalam penelitian oleh kelompok peneliti Dewi (makalah Sariyanti *et al.*) melengkapi informasi tentang virus dengue galur Indonesia serta menunjukkan patriotisme dan nasionalisme dalam konteks menegakkan kedaulatan hak dan kekayaan intelektual peneliti Indonesia.

Selamat membaca.

#### Daftar Pustaka

1. Schmitz J, Roehrig J, Barrett A, Hombach J. Next generation dengue vaccines: A review of candidates in preclinical development. *Vaccine*. 2011; 29: 7276–84.
2. Simmons M, Teneza-Mora N, Putnak R. Advances in the development of vaccines for dengue fever. *Vaccine: Develop Ther*. 2012; 2: 1–14.
3. Alvarez-Rodriguez LM, Ramos-Ligonio A, Rosales-Encina JL, Martinez-Cazares MT, Parissi-Crivelli A, Lopez-Monteon A. Expression, purification, and evaluation of diagnostic potential and immunogenicity of a recombinant NS3 protein from all serotypes of dengue virus. Hindawi Publishing Corporation. *J Trop Med*. 2012. Article ID 956875.
4. Hernández Mena, M.S., Ramírez Bartutis, R., Falcón Márquez, R., Fleitas Martínez, O., Almaguer Rodríguez, T, Guzmán Tirado, M.G. Differential expression in *E.coli* and immunodetection of dengue 2 virus NS3 protein. Diunduh dari [www.smbb.com.mx/.../SMBB/BiotecnologiaEnzimaticaBiocatalisis/I-C65.pdf](http://www.smbb.com.mx/.../SMBB/BiotecnologiaEnzimaticaBiocatalisis/I-C65.pdf) (Sociedad Mexicana de Biotecnología y Bioingeniería\_www.smbb.co) 5 Maret 2014.
5. Leung D, Schroder K, White H, Ning XF, Stoermer MJ, Abbenante G, *et al*. Activity of recombinant dengue 2 virus NS3 protease in the presence of a truncated NS2B co-factor, small peptide substrates, and inhibitors. *J Biol Chem* 2001; 276 (49): 45762–71.

## **Pengklonaan Gen Nonstruktural 3 Virus Dengue Serotipe 2 (ns3 dengv-2) Strain Indonesia ke dalam Plasmid umvc4a**

Mardhatillah Sariyanti, Beti E. Dewi, \*Tjahjani M. Sudiro

Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta

### **Abstrak**

Penyakit demam berdarah dengue (DBD) masih menjadi salah satu masalah kesehatan utama dunia. Penyakit DBD disebabkan oleh virus dengue dari famili *Flaviviridae* yang terdiri atas empat serotipe. Genom virus dengue terdiri atas tiga gen penyandi protein struktural dan tujuh gen penyandi protein nonstruktural. Protein nonstruktural-3 (NS3) merupakan protein yang memiliki beberapa fungsi, yaitu dalam pemrosesan poliprotein, replikasi dan *capping* RNA, serta sebagai target utama respons imun selular, baik sel T CD4<sup>+</sup> maupun sel T sitotoksik CD8<sup>+</sup>. Protein tersebut mengandung banyak epitop yang dapat dikenali oleh sistem imun humoral maupun selular. Oleh karena itu, protein NS3 merupakan target potensial bagi pengembangan vaksin dengue. Penelitian ini bertujuan memperoleh klon gen NS3 dalam pUMVC4a. Gen NS3 diamplifikasi dengan teknik PCR. Gen NS3 dan pUMV4a didigesti dengan enzim *PstI* dan *NotI*, kemudian diligasi menggunakan enzim T4 ligase dan ditransformasi ke dalam sel *Escherichia coli* DH5 $\alpha$ . Visualisasi hasil isolasi plasmid rekombinan menunjukkan empat rekombinan memiliki pola migrasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan plasmid *wild-type*. Verifikasi insert dan analisis orientasi dengan PCR dan sekuensing menunjukkan sisipan gen NS3 dalam pUMVC4a dengan orientasi yang benar.

**Kata kunci:** dengue, nonstruktural 3 (NS3), vaksin

## **Cloning Nonstructural 3 Gene Dengue Virus Serotype -2 (ns3 dengv-2) Indonesian Strain into the pumvc4a Vector**

### **Abstract**

Dengue haemorrhagic fever (DHF) remains one of the world's major health problems. Dengue fever is caused by dengue virus of the family *Flaviviridae*, which consists of four serotypes. Dengue virus genome consists of three genes encoding structural proteins and seven genes encoding nonstructural proteins. Nonstructural protein 3 (NS3) is a multifunctional protein that function in polyprotein processing, replication and RNA capping, as well as the main target of cellular immune responses, both CD4 T cells and CD8 cytotoxic T cells. It has many epitopes that can be recognized by the humoral and cellular immune system. Therefore, the NS3 protein is a potential target for the development of dengue vaccine. This study aims to obtain the NS3 gene in the pUMVC4a vector. NS3 gene was amplified by PCR. NS3 gene and plasmid were digested with enzymes *PstI* and *NotI*, then ligated using T4 ligase enzyme and transformed into *Escherichia coli* DH5 $\alpha$  cells. Visualization of the isolated recombinant plasmid showed four clones have migration pattern higher than migration of plasmid of wild type. Verification the orientation of the insert by PCR and sequencing analysis showed that NS3 gene was inserted in pUMVC4a with the correct orientation.

**Key words:** dengue, nonstructural 3 (NS3), vaccine

\*BED: Penulis koresponden; E-mail: betied@yahoo.com

## Pendahuluan

Penyakit demam berdarah dengue (DBD) masih menjadi salah satu masalah kesehatan utama dunia. Sejak tahun 1968 hingga tahun 2009, WHO mencatat Indonesia sebagai negara dengan kasus DBD tertinggi di Asia Tenggara. Upaya pengendalian nyamuk *Aedes aegypti* belum efektif untuk mencegah dan mengatasi DBD. Hal itu disebabkan faktor kepadatan penduduk, urbanisasi yang masif, serta tingkat perjalanan masyarakat baik regional maupun internasional yang terus meningkat.<sup>1</sup> Oleh karena itu, upaya pembuatan vaksin dengue perlu dikembangkan.

Protein nonstruktural 3 (NS3) merupakan protein multifungsi yang berperan dalam pemrosesan poliprotein, replikasi dan *capping* RNA. Aktivitas protease terletak pada sisi N-terminal yang mengandung domain serin. Enzim protease tersebut menguraikan poliprotein yang dihasilkan oleh proses translasi menjadi masing-masing protein yang terpisah secara individu. Pada sisi C-terminal mengandung tiga domain enzim, yaitu *nucleoside triphosphatase* (NTPase), RNA helikase, dan RNA *triphosphatase* (RTPase). Ketiga enzim tersebut berperan penting dalam proses replikasi dan *capping* RNA.<sup>2</sup>

Protein nonstruktural NS3 merupakan antigen target sistem imun selular, baik sel T CD4<sup>+</sup> maupun sel T sitotoksik CD8<sup>+</sup>. Protein tersebut mengandung banyak epitop yang dapat dikenali oleh sistem imun humoral maupun selular.<sup>3</sup> Penelitian oleh Okamoto *et al.*,<sup>4</sup> menemukan epitop untuk pengenalan sel T CD4<sup>+</sup> yang bersifat *serotype-cross reactive*. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan mendapatkan klon gen NS3 virus dengue serotipe-2 galur Indonesia untuk pengembangan vaksin dengue berbasis DNA.

## Bahan dan Cara Kerja

### *Bahan*

Pada penelitian digunakan cDNA virus dengue serotipe-2 strain DS18/09 koleksi Departemen Mikrobiologi FKUI yang berasal dari pasien DBD di Jakarta tahun 2003. Plasmid yang digunakan untuk vektor pengklonaan adalah pUMVC4a. yang didapat dari Kobe University, sedangkan sel inang yang digunakan untuk pengklonaan adalah *Escherichia coli strain DH5α*.

### *Cara Kerja*

Penelitian dilakukan dengan berbagai tahapan kerja, meliputi: (i) amplifikasi gen NS3 dari cDNA virus dengue serotipe-2 (DENV-2) galur DS18/09 koleksi Departemen Mikrobiologi FK UI; (ii) pengklonaan gen NS3 DENV-2 ke dalam vektor pUMVC4a.

### *Amplifikasi gen NS3 DENV-2*

Amplifikasi gen NS3 dilakukan dengan teknik *polymerase chain reaction* (PCR) memakai primer 4425sden2-PstI-SacII: 5'-CGC CCG CGG CTG CAG ACC ATG CAT TAG GAC AGG ACT GCT GG-3' dan primer 6475cden2-NotI: 5'-TGC GCG GCC GCT TAC CGT ATG CAG GAC TGC TAA G-3'.

### *Isolasi Vektor Plasmid*

Isolasi vektor plasmid dilakukan dengan teknik alkali lisis berdasarkan prosedur kit QIAGEN (no. Kat 27106, Jerman). Selanjutnya digesti DNA sisipan dan vektor menggunakan dua enzim, yaitu enzim *PstI* dan *NotI*.

### *Ligasi dan Transformasi*

Ligasi DNA NS3 dan pUMVC4a menggunakan enzim T4 ligase, kemudian ditransformasi ke dalam sel *E. coli* DH5 $\alpha$  dengan metode *heat shock*.

### *Identifikasi Klon Pembawa Plasmid Rekombinan*

Untuk identifikasi plasmid rekombinan dilakukan isolasi plasmid, verifikasi insert dengan teknik PCR, analisis orientasi, dan sekuensing.

## **Hasil**

### *Amplifikasi Gen NS3 DENV-2*

Amplifikasi gen NS3 virus dengue serotipe-2 dilakukan dengan teknik PCR. Visualisasi hasil amplifikasi menunjukkan ampikon yang bermigrasi di antara marka DNA 2027 pb dan 2322 pb, sehingga diduga

merupakan gen NS3 DENV-2 yang berhasil diamplifikasi. Ampikon gen NS3 yang diharapkan berukuran sekitar 2050 pb.

### *Pengklonaan Gen NS3 DENV-2 ke dalam Vektor pUMVC4a*

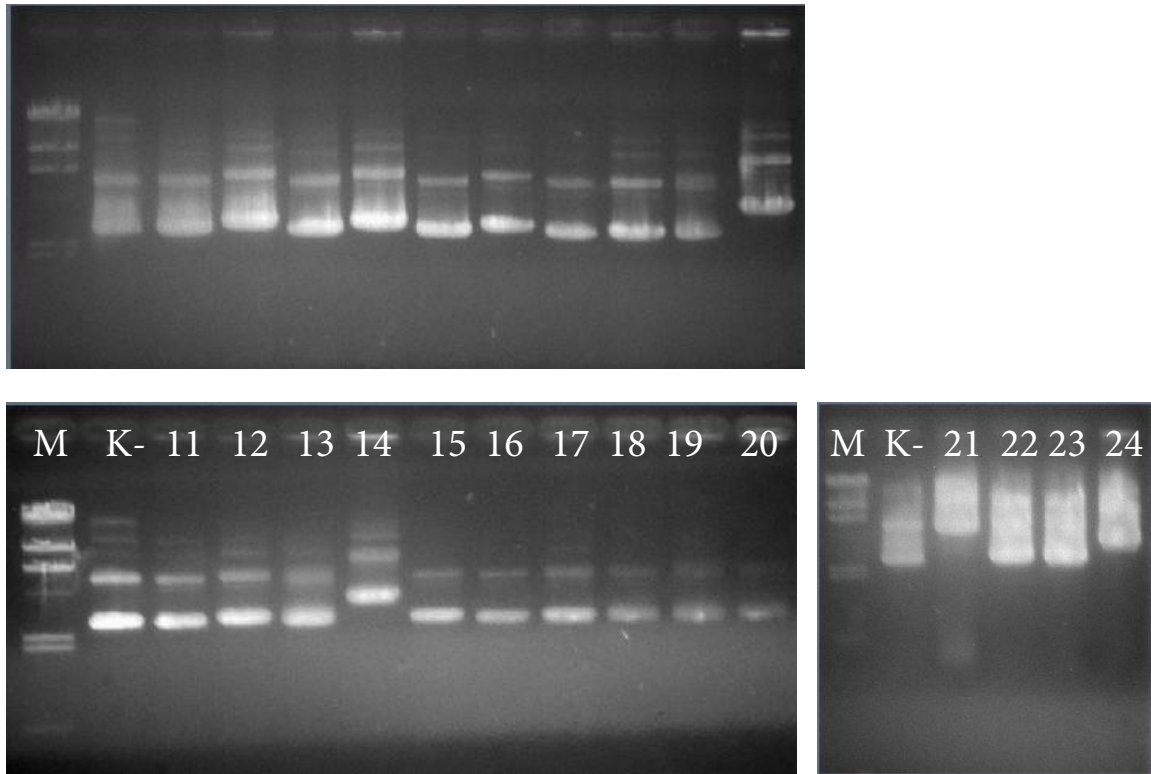
Hasil isolasi plasmid divisualisasi dengan elektroforesis gel agarosa 0,8%. Hasil visualisasi menunjukkan terbentuknya beberapa topologi DNA, yaitu *supercoiled*, *nicked circle*, dan linear. Visualisasi hasil digesti pUMVC4a menunjukkan satu pita DNA yang berukuran sekitar 4479 pb.

Hasil transformasi yang telah diinkubasi selama 16 jam menunjukkan pertumbuhan bakteri *E. coli* DH5 $\alpha$  pada hasil ligasi sebanyak 250 koloni. Selanjutnya dilakukan isolasi plasmid sebanyak 24 koloni yang dipilih secara acak dari 250 koloni yang tumbuh. Berdasarkan visualisasi hasil isolasi dapat terlihat adanya perbedaan pola migrasi 4 pita DNA rekombinan.



**Gambar 1.** Hasil elektroforesis amplifikasi gen NS3 dengan teknik PCR  
Lajur 1. Marka DNA  $\lambda$  *Hind*III; Lajur 2. Gen NS3





Gambar 1. Elektroforesis hasil isolasi plasmid rekombinan. M. Marka DNA  $\lambda$  HindIII; K-. pUMVC4a tanpa sisipan (*wild-type*); lajur 1-24. Plasmid rekombinan

### Verifikasi Plasmid Rekombinan

Analisis plasmid rekombinan dengan metode PCR untuk membuktikan insersi gen NS3 ke dalam vektor pUMVC4a. Hasil PCR dianalisis dengan elektroforesis gel agarosa 0,8% menunjukkan gen NS3 DENV-2 berhasil diklonasi dengan terbentuknya pita DNA berukuran 2050 pb.

Pemeriksaan PCR untuk analisis orientasi menggunakan primer CMV *forward* dan NS3DENV2 *reverse*. Primer CMV mengenali bagian promoter CMV pada plasmid UMVC4a pada posisi 450 pb, sehingga apabila arah orientasi sisipan gen NS3 didalam plasmid benar, akan dihasilkan pita DNA berukuran sekitar 2500 pb.

Pada analisis sekuensing, penyisipan klon NS3 DENV-2 dalam plasmid UMVC4a memiliki orientasi yang benar. Analisis

dengan membandingkan nukleotida dan asam amino NS3 DENV2 galur DS18/09 sebelum pengklonaan dengan nukleotida NS3 DENV2 setelah pengklonaan memiliki kemiripan 97%.

### Diskusi

Vaksin dengue hingga saat ini belum tersedia. Pengembangan vaksin DNA berbasis gen NS3 DENV-2 galur DS18/09 pada penelitian ini diharapkan menghasilkan kandidat vaksin di masa mendatang. Penelitian ini diawali dengan proses persiapan gen NS3 DENV-2 galur DS18/09. Dalam reaksi amplifikasi gen NS3 digunakan enzim *platinum taq* DNA *polymerase*. Enzim tersebut memiliki spesifisitas tinggi, sehingga mengurangi produk amplifikasi nonspesifik seperti primer dimer, namun enzim tersebut

mempunyai potensi terjadinya kesalahan dalam menggabungkan nukleotida sehingga terdapat kemungkinan terjadi mutasi pada fragmen gen hasil amplifikasi.<sup>5</sup>

Persiapan DNA vektor diawali dengan mengisolasi pUMVC4a. Isolasi plasmid dilakukan dengan metode alkali lisis. Variasi topologi DNA plasmid pada visualisasi hasil isolasi disebabkan adanya perbedaan kecepatan migrasi pita DNA pada gel agarosa yang dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain ukuran molekul DNA dan konsentrasi gel agarosa yang digunakan.<sup>6</sup>

Enzim restriksi yang digunakan untuk memotong gen sisipan dan vektor harus sama supaya kedua fragmen tersebut memiliki ujung pemotongan yang bersesuaian, sehingga dapat saling menempel pada proses ligasi. Enzim *NotI* dan *PstI* menghasilkan ujung pemotongan lengket atau *sticky-end*. Ujung pemotongan tersebut menyebabkan penempelan antara DNA sisipan dan DNA vektor lebih kuat dibandingkan dengan ujung pemotongan *blunt-end*.<sup>7</sup>

Rasio konsentrasi DNA vektor dan sisipan yang digunakan dalam reaksi ligasi adalah 1:3. Perbandingan DNA sisipan yang lebih banyak daripada DNA vektor diharapkan dapat meningkatkan probabilitas ligasi antara kedua fragmen tersebut. Reaksi ligasi gen NS3 dan vektor pUMVC4a menggunakan enzim T4 ligase yang mengkatalisis ikatan fosfodiester antara dua ujung molekul DNA yang saling berkomplemen.<sup>8</sup>

Pembuatan sel kompeten dilakukan dengan metode kimiawi, yaitu disuspensikan ke dalam larutan kalsium klorida (CaCl<sub>2</sub>) dingin (0°C). Kation bivalen Ca<sup>2+</sup> terikat pada membran fosfolipid *E. coli* dan memberikan muatan positif pada membran tersebut, sehingga molekul DNA yang bermuatan negatif dapat berikatan dengan molekul lipid pada membran.<sup>9</sup>

Persentase kemiripan antara sekuen NS3 sebelum dan sesudah pengklonaan sebesar 97%. Perubahan atau mutasi tersebut dapat terjadi pada proses amplifikasi gen NS3 pada awal pengklonaan. Proses amplifikasi yang menggunakan enzim *platinum taq* DNA polimerase memungkinkan terjadinya mutasi. Hal tersebut disebabkan aktivitas *proofreading* dalam sintesis DNA yang dimiliki enzim *platinum taq* DNA polimerase kurang baik dibandingkan dengan enzim DNA polimerase yang lain, seperti *Pfu* DNA polimerase.<sup>5</sup>

Analisis yang dilakukan BLASTN pada situs *National Center for Biology Information* menunjukkan bahwa sekuen NS3 DENV-2 yang diklon ke dalam plasmid UMVC4a memiliki persentase kemiripan (*maximum identity*) sebesar 98% dengan sekuen NS3 virus dengue 2-2/SG/D2Y98P-PP1/2009, Singapura. Menurut Hall,<sup>10</sup> semakin besar persentase *identity* suatu sekuen dengan sekuen lain menunjukkan bahwa sekuen tersebut memiliki kemiripan yang tinggi.

## Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih pada Konsorsium Vaksin Dengue Indonesia dan Hibah Riset UI.

## Daftar Pustaka

1. World Health Organization (WHO). *Dengue and severe dengue*. Diunduh dari: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/> 28 Januari 2012.
2. Dahai Luo, Ting Xu, Randall PW, Daniella SB, Aruna S, Wolfgang J, *et al.*. Insights into RNA unwinding and ATP hydrolysis by flavivirus NS3 protein. *EMBO J.* 2008;27(23): 3209-19.
3. Brinton MA, Ichiro K, Anuja M, Zeng L, Shi PY, Alan R, Francis AE. Immune mediated and inherited defences against flaviviruses. *Clin Diag Virol.* 1998;10: 129-39.

4. Okamoto Y, Ichiro K, Anita ML, Francis AE. Definition of the region on NS3 which contains multiple epitopes recognized by dengue virus serotype-cross-reactive and flavivirus-cross-reactive, HLA-DPw2-restricted CD4 T cell clones. *J Gen Virol*. 1998;79: 697-704.
5. Yuwono T. Teori dan aplikasi *polymerase chain reaction*. Yogyakarta: Penerbit ANDI; 2006.
6. Weaver RF. *Molecular biology*. 3rd ed. New York: McGraw Hill Higer Education; 1999.
7. Sambrook J, Russell DW. *Molecular cloning: A laboratory manual*. 3rd ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2001a.
8. Brown TA. *Gene cloning and DNA analysis: An introduction*. 5th ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2006.
9. Singh M, A. Yadav, X. Ma, E. Amoah. Plasmid DNA transformation in *Escherichia coli*: effect of heat shock temperature, duration and cold incubation CaCl<sub>2</sub> treated cells. *Int J Biotechnol Biochem*. 2010;6 (4): 561-8.
10. Hall BE. *Phylogenetic trees made easy: A how to manual for molecular biologists*. Massachusetts: Sinauer Associates, Inc; 2001.

## **Primary Urogenital Tuberculous Infection with Nephrolithiasis and Urosepsis**

Donnie L. Gaol,<sup>1,2</sup> \*Achnes Pangaribuan,<sup>2</sup> Budi Setiawan,<sup>2</sup> Kurniyanto,<sup>1</sup> Sahala Panggabean<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

<sup>2</sup>Rumah Sakit Umum Universitas Kristen Indonesia, Jakarta, Indonesia

### **Abstract**

Tuberculosis (TB) is a multiorgan disease with varied clinical presentations. Extrapulmonary tuberculosis is found in 15-20% immunocompetent patients. Urogenital tuberculosis is the second most common form of extrapulmonary TB in countries with high incidence of TB. We present a case of a 42-year-old female who developed acute kidney injury due to urinary tract infection but later we found tuberculosis lesion in her urinary bladder. Patient already treated with anti tuberculosis drugs regimen, but we could not evaluate the treatment response, because patient died due to her condition related with urosepsis. Tuberculosis urogenital is a rare condition and classical clinical symptoms of urinary tract infection may delayed the diagnosis.

**Key word** : urogenital tuberculosis, acute kidney injury

## **Infeksi Primer Tuberkulosis Urogenital dengan Nefrolitiasis dan Urosepsis**

### **Abstrak**

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit multiorgan dengan gambaran klinis bervariasi. Tuberkulosis ekstra paru terjadi pada 15–20% pasien yang imunokompeten. Tuberkulosis urogenital adalah bentuk terbanyak kedua tuberkulosis esktrparu terutama di daerah dengan epidemiologi tinggi. Pada tulisan ini dilaporkan kasus seorang perempuan berumur 42 tahun yang dirawat dengan gangguan ginjal akut karena infeksi saluran kemih. Akan tetapi pada pemeriksaan selanjutnya ditemukan gambaran lesi tuberkulosis di kandung kemih. Pasien telah mendapat terapi obat anti tuberkulosis (OAT), namun responsnya tidak dapat dinilai karena pasien meninggal akibat urosepsis. Angka kejadian yang jarang dan gejala klasik infeksi saluran kemih menyebabkan keterlambatan diagnosis tuberkulosis urogenital.

**Kata Kunci** : tuberkulosis urogenital, gangguan ginjal akut

\* DLG: Corresponding author: E-mail:dolumga\_51179@yahoo.com

## Introduction

Tuberculosis (TB) can be with or without pulmonary involvement. Urogenital tuberculosis is the most common clinical manifestation of extra-pulmonary TB cases after lymphadenopathy, with an average incidence of approximately 27% (14-41%).<sup>1,2</sup> Urogenital tuberculosis appears in 3-4% of patients with pulmonary TB. Active lesions of urogenital tuberculosis usually occurs 5-20 years after the discovery of active lesions in the lungs which spread via blood system in kidney.<sup>3</sup> *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) hematogenically reach the urinary tract through the primary focus in the lungs or intestines, and it sometimes spread as tertiary lesions of bones. In case of renal pelvicalyceal system is infected, TB bacilli reaches the bladder through ureters and form granulomatous lesions that can grow into lesions such as tumors or ulcers. If undetected and treated, this will cause clinical picture of obstructive uropathy.

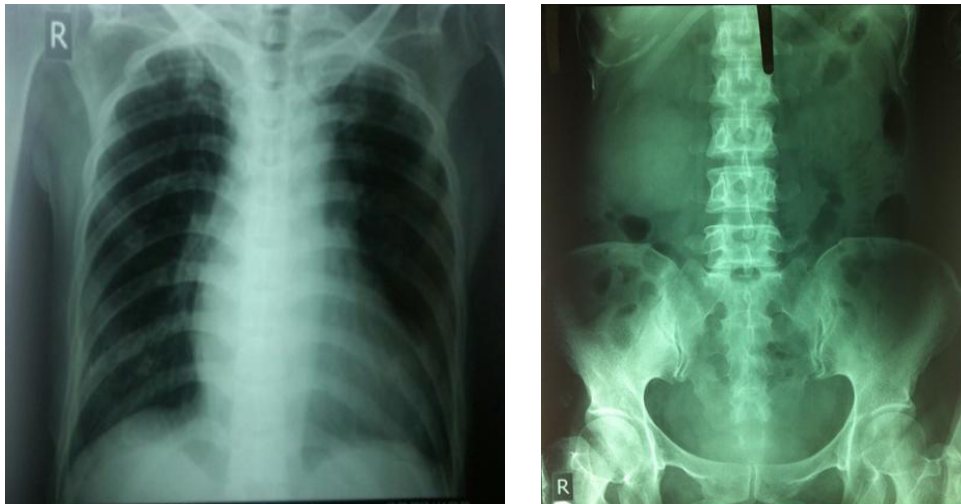
History of pulmonary TB or clinical picture of pulmonary tuberculosis infection facilitates clinical approach to urogenital tuberculosis. Recurrent urinary tract infections with existing leukocyteuria, and without the growth of pathogenic bacteria in the urine culture suspicious the diagnosis of urogenital tuberculosis. The diagnosis is confirmed when acid-fast bacilli is found in urine culture, polymerase chain reaction (PCR) -MTb, or histopatology.<sup>4</sup>

## Case

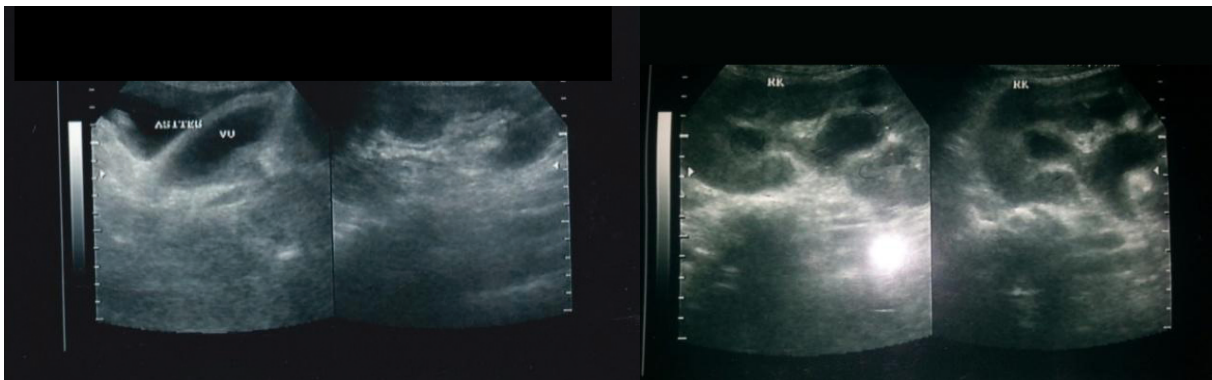
A 42 year old woman with intermittent fever for one month with a persistent supra pubic pain, urinary disorders, and colored cloudy urine was admitted to our hospital. The patient had a history of treatment with the same clinical symptoms and was always diagnosed as a urinary

tract infection. The patient had a history of pulmonary tuberculosis treatment with an adequate anti-tuberculosis drug therapy 10 years ago. Physical examination showed that the patient was conscious, with blood pressure 100/60 mm Hg, pulse rate 104 x / min, and temperature 38.5°C; also heart and lungs showed no abnormality. Abdominal examination showed tenderness in the suprapubic area. Results of laboratory examinations showed erythrocyte sedimentation rate (ESR) 110 mm/h, hemoglobin (Hb) 8.7 g /dL (12-14 g/dL), leucocytes 13,000/uL (5,000-10,000/uL), blood urea 117 mg/dL (15-45 mg / dL), serum creatinine 2.85 mg / dL (0.60 to 0.90 mg/dL). Urinalysis showed a turbid yellow color urine, blood +3, leukocyte esterase (+), protein+2, leukocytes 10-15, red blood cells: 30-35. Microbiology examinations, showed acid-fast bacilli positive results. Chest X-ray examination found no sign of a specific process; plain abdominal abnormality was not found; ultrasonography (USG) abdomen found thickening of the bladder, hydronephrosis of right kidney and ascites. On abdominal *CT scan* with contrast, enlarging right kidney was found, and small stones appear on the lower pole of the right kidney with widening calix system and renal pelvis. (Figure 1-3).

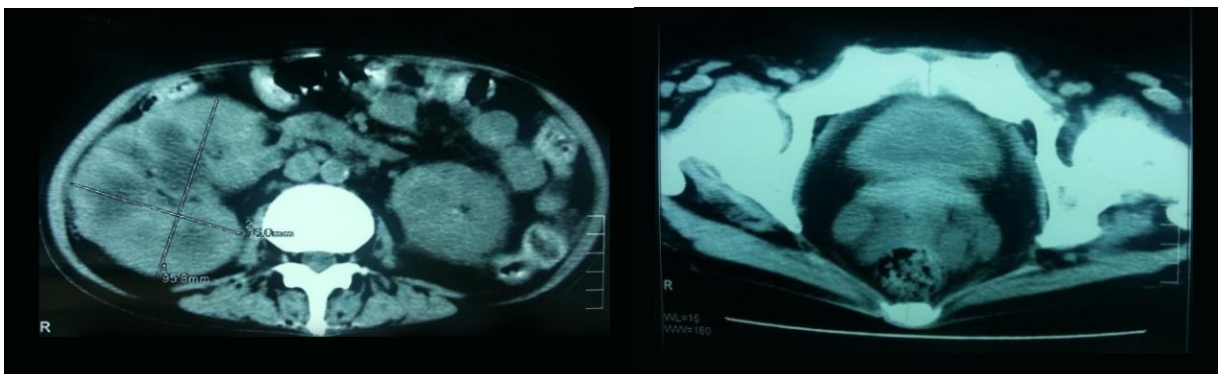
Patient was planned to receive obstructive decompression and to repair kidney function with uretro-cystocopy and lithotripsy. On uretro-cystocopy a hyperemic bladder was recognized, a wide ulcers full of cheese-like masses (caseous necrosis), and the opening of ureter was not visible due to caseous necrosis (Figure 4). For this situation, biopsy without lithotripsy was conducted and acid fast bacilli was demonstrated (Figure 5). Acid-fast examination found positive from the specimen.



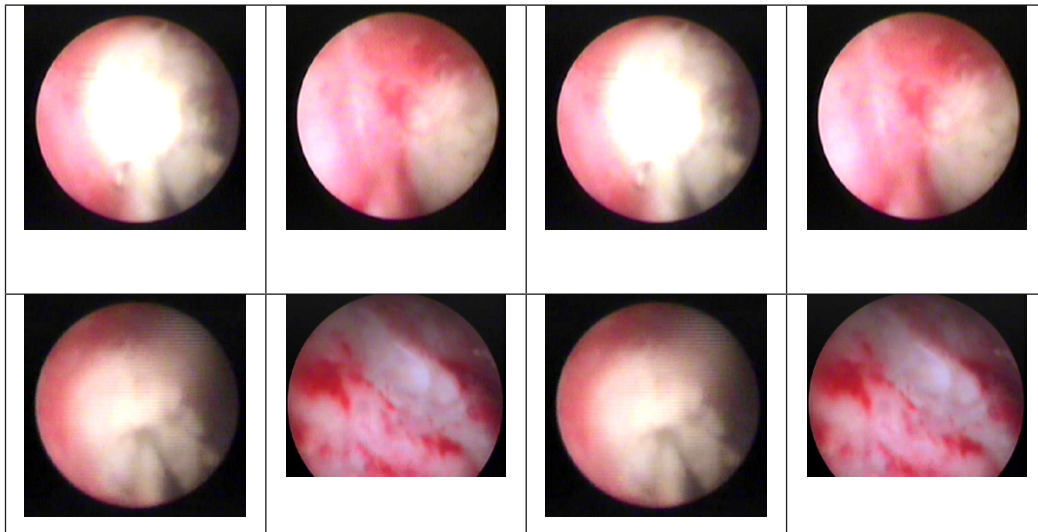
**Figure 1.** Chest X-ray in normal frame, specific lesion is not found (A); Abnormalities is not found in abdominal plain image (B).



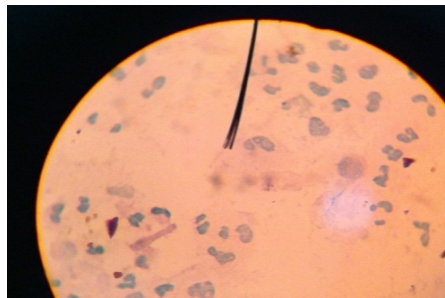
**Figure 2.** Abdominal USG, showed thickening of bladder walls accompanied with ascites (A) ; and mild hydronephrosis in right kidney (B).



**Figure 3.** Abdominal CT scan with contrast: enlarging right kidney, with widening renal pelvicalyceal system, a small stone is visible in low pole (A) ; and thickening of bladder wall (B)



**Figure 4.** Cystoscopy showed ulcer like lesions and a wide caseous necrosis in bladder mucus.



**Figure 5.** Acid-fast bacilli was demonstrated in urine sediment (see arrow).

Based on clinical and microbiological findings, the diagnosis of urogenital-tuberculosis and nephrolithiasis accompanied by hydronephrosis of the right kidney was established. Patients was on combination therapy with antibiotics and anti-TB drugs sefoperazon (ATD), isoniazid (5 mg/kg), rifampicin (10 mg/kg), ethambutol (20 mg/kg), and pyrazinamide (20 mg/kg).

During treatment, medication did not have a good response and the patient experienced clinical worsening, continuous high fever, tachycardia, loss of consciousness and seizures. The patient died of severe urosepsis and showing signs of meningitis.

## Discussion

Urogenital tuberculosis is diagnosed based on clinical manifestations, renal and urinary tract ultrasound, and the finding of acid-fast bacilli.<sup>4</sup> Urogenital TB should also be suspected in persistent cystitis that failed antibiotics treatment and accompanied by recurrent hematuria.<sup>1</sup> In some cases the diagnosis of tuberculosis was made in the urogenital surgery or biopsy post mortem.<sup>5</sup> Patients complained about suprapubic pain, cloudy urine and fever was occurred for more than one month. Abdominal ultrasound and CT scan of the abdomen obtained right

hydronephrosis and bladder wall thickening. Ultrasound images in these patients is in accordance with the description of urogenital tuberculosis. Examination of urine showed that acid-fast bacilli was positive, confirming the diagnosis of urogenital tuberculosis.

In bladder TB, hyperemic lesions, ulceration of the urethral meatus, tubercle formation and fibrosis of the bladder wall are found.<sup>6</sup> Vijayaragavan *et al.*,<sup>7</sup> explained that ultrasound image of the urogenital TB showed irregular bladder wall thickening, calcification, stenosis of the calix, hydronephrosis, ulceration. In addition vesico-ureteric reflux also found. Ultrasound examination cannot distinguish the type of thickening of the bladder, whether it is benign or malignant, but this can be solved by cystoscopy examination and biopsy.<sup>8</sup> On the examination of bladder using uretro-cystoscopy, hyperemic image, ulcer like lesions, extensive cheese-like appearance which covers the opening of ureter that caused unsuccessful dilatation of ureter. Through bladder biopsy an image of granulomatous inflammation, caseous necrosis, fibrosis, which ultimately led to the contraction of the bladder that fit the description of urinary tract tuberculosis were found.<sup>9</sup>

Acid-fast bacilli examination of the urine often shows negative results. When compared with culture the acid fast bacilli examination has sensitivity of 52% and 96% specificity.<sup>10</sup> Culture is the gold standard in the diagnosis of urogenital TB, but it takes 6-8 weeks to get the results.<sup>11</sup> Usually polymerase chain reaction (PCR) is a screening method for TB infection, but for urogenital TB, the finding of acid fast bacilli confirmed the diagnosis.<sup>12,13</sup> Urine of patients showed positive results which illustrate urogenital TB, eventhough urine culture for acid-fast bacilli was not conducted because it is time consuming

Diagnosis of urogenital TB is difficult due to its atypical clinical manifestations.

Therefore the history of previous TB infection is important. Urogenital TB usually occurs 5-20 years after active lung lesions that spread through circulation to kidneys.<sup>3</sup> Our patient was diagnosed as pulmonary TB and completed anti tuberculous therapy 10 years ago. Chances are, there is a relationship between pulmonary TB and the appearance of urogenital TB. Complaints associated with recurrent urinary tract infections and not responding to antibiotics treatment are the keys to the diagnosis of urogenital TB.

Anti tuberculous drug (ATD) is the primary therapy for patients for urogenital TB.<sup>4</sup> Our patient received ATD therapy, but therapeutic response could not be assessed because the patient died from urosepsis. Urosepsis is a state of a high fever, loss of consciousness, tachycardia, followed by severe sepsis with organ dysfunction. Delay in decompression of hydronephrotic kidney followed by drainage will increase patient morbidity and mortality. Urosepsis occurs as one of the complications of urogenital tuberculosis and can causes death.

## Conclusion

In recurrent urinary tract infections with an overview of settled painless hematuria, and pyuria without bacterial pathogens, a possibility of urogenital TB must be put into consideration. In patients with suspected urosepsis, obstructive sepsis possibility has to be taken care of to avoid sepsis. Delay on drainage will increase morbidity and mortality.

## References

1. Bae EH, Heo S, Kim YH, Hwang IS, Choi JS, Kim CS, *et al.* Gross hematuria associated with genitourinary tuberculosis. *Chonnam Med J.* 2013; 49: 48-9.
2. Gupta SRS, Meitei KS, Singh SR. Primary genitourinary tuberculosis with bilateral urolithiasis and renal failure-an unusual case. *J Clin Diagn Res.* 2010.7: 927-9.



3. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2004; 120: 316-53.
4. Ali MY, Fattah SA, Islam MM, Haque MM, Biswas AK, Hossain MA. Urinary bladder tuberculosis – A case report. *Faridpur Med Coll J.* 2010;5 (2) : 66-8.
5. Eastwood JB, Corbishley CM, Grange JM. Tuberculosis and the Kidney. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12; 1307-14.
6. Kerr WK, Gale GL, Peterson KS. Reconstructive surgery for genitourinary tuberculosis. *J Urol.* 1969; 101:254-66.
7. Vijayaraghavan SB, Kandasamy SV, Arul M, Prabhakar M, Dhinakaran CL, Palanisamy R. Spectrum of high- resolution sonographic features of urinary tuberculosis. *J Ultrasound Med.* 2004; 23: 585-94.
8. Khanna PC, Kukreja KU, Merchant SA, Farooq M. Virtual cystoscopy: reality in imaging of bladder tuberculosis. *J Postgrad Med.* 2006; 52: 35-7.
9. Gupta NP, Kumar A, Sharma S. Reconstructive bladder surgery in genitourinary tuberculosis. *Indian J Urol.* 2008; 24: 382-7.
10. Wise GJ, Marella VK. Genitourinary manifestations of tuberculosis. *Urol Clin North Am.* 2003; 30: 111-21.
11. Urogenital Tuberculosis: update and review of 8961 cases from the world literature. *Rev Urol.* 2008;10(3):207-17.
12. Hemal AK, Gupta NP, Rajeev TP, Kumar R, Dar L, Seth P. Polymerase chain reaction in clinically suspected genitourinary tuberculosis: comparison with intravenous urography, bladder biopsy, and urine acid fast bacilli culture. *Urology.* 2000; 56 (4) ; 570-574.
13. Yazdani M, Shahidi S, Shirani M. Urinary polymerase chain reaction for diagnosis of urogenital tuberculosis. *Urol J.* 2008; 5: 46-9.

## Karies: Etiologi, Karakteristik Klinis dan Tatalaksana

Merry R. Sibarani

Departemen Ilmu Penyakit Gigi dan Mulut  
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

### Abstrak

Karies adalah penyakit infeksi rongga mulut yang berjalan lambat dan tidak dapat sembuh sendiri, ditandai oleh terbentuknya kavitas pada permukaan gigi. Karies terjadi hanya bila ada bakteri *Streptococcus mutans* dan *Lactobacillus* yang mampu menghasilkan asam untuk proses demineralisasi struktur gigi. Karakteristik klinis ditandai dengan kavitas pada *pits* dan fisura, permukaan halus dan permukaan akar gigi. Kavitas terjadi akibat proses demineralisasi oleh asam hasil metabolisme bakteri dalam plak, yang mengubah karbohidrat menjadi energi dan asam organik. Proses demineralisasi terjadi bila pH mencapai 5,0-5,5. Proses demineralisasi dapat dihambat apabila pH >5,5 yang dapat diperoleh dari sistem dapar saliva, modifikasi diet, atau fluoridasi. Pada pH >5,5, terjadi proses remineralisasi struktur gigi yaitu saat mineral menggantikan bagian permukaan email yang mengalami demineralisasi. Proses demineralisasi dan remineralisasi akan terjadi silih berganti. Keberhasilan perawatan karies gigi adalah dengan memahami keseimbangan antara proses demineralisasi dan remineralisasi. Restorasi diperlukan bila sudah terjadi kavitas untuk mengembalikan bentuk, fungsi pengunyahan dan estetika.

**Kata kunci:** karies, demineralisasi, remineralisasi, restorasi

## Dental Caries: Etiology, Clinical Characteristics, and Management

### Abstract

Caries is an infectious disease of the oral cavity that runs slow and rarely heal itself. It is characterized by the formation of cavities on the surface of the tooth. Carious lesions occur only in the presence of large amount of *Streptococcus mutans* and *Lactobacilli* bacteria, which create a low pH environment for tooth demineralization. The characteristics of caries lesion vary with the nature of the surface on which the lesion develops. There are three clinical sites for caries initiation: pits and fissures of enamel, smooth enamel surfaces, and the root surface. The demineralization process occurs if the pH falls to 5.0-5.5 and can be reversed if neutralized pH (>5.5) is obtain from a good salivary buffering, a dietary modification and floridation. At pH > 5.5, a process of remineralization of the tooth structure takes place that is when minerals replace parts that corrode because of demineralization. The process of demineralization and remineralization take place several times a day over the life of the tooth. Understanding the balance between demineralization and remineralization is the key to enhance caries management. Tooth restorations are needed primarily to repair the tooth damage caused by caries, to reach optimal form, function and esthetics.

**Key word:** caries, demineralization, remineralization, restoration

E-mail: sibaranimr@yahoo.co.id

## Pendahuluan

Karies merupakan kelainan gigi yang bersifat progresif, diawali proses demineralisasi oleh asam hasil produksi bakteri dan merupakan penyebab utama kehilangan gigi.<sup>1</sup> Di Indonesia, karies gigi merupakan masalah utama kesehatan gigi dan mulut.<sup>2</sup> Dalam beberapa dekade terakhir prevalensi karies gigi dan mulut di Indonesia meningkat akibat terbatasnya sarana pelayanan kesehatan gigi dan rendahnya pemahaman masyarakat tentang kesehatan rongga mulut.<sup>3</sup> Survei kesehatan rumah tangga (SKRT) 2004 melaporkan 2% penduduk berusia 33-34 tahun dan 29% penduduk berumur >65 tahun kehilangan seluruh gigi. Peningkatan prevalensi karies gigi mencapai 90,05%, lebih tinggi dibandingkan negara berkembang lain. Tingginya prevalensi karies gigi menjadi bukti bahwa kesehatan rongga mulut masyarakat Indonesia rendah.<sup>4</sup>

Aktivitas bakteri dalam plak menghasilkan suasana asam ( $\text{pH} < 5.5$ ) di rongga mulut dan menyebabkan demineralisasi struktur gigi.<sup>5</sup> Bila proses demineralisasi tidak dihambat maka akan terbentuk kavitas, bakteri masuk ke pulpa bahkan ke jaringan periapikal yang dapat menimbulkan berbagai penyakit, antara lain infeksi yang dapat berakibat fatal. Proses demineralisasi dapat dihentikan bila pH menjadi netral ( $> 5.5$ ) dengan mengurangi frekuensi makan, meningkatkan konsentrasi fluor dan sistem dapar saliva, sehingga terjadi proses remineralisasi yaitu saat ion kalsium, fosfat dan fluor menggantikan bagian permukaan gigi yang mengalami demineralisasi.<sup>5,6</sup>

Karakteristik klinis karies gigi tergantung lokasi kavitas di permukaan gigi. Secara klinis ada tiga perbedaan mendasar lokasi karies yaitu, permukaan oklusal (*pits and fissures*), permukaan halus gigi, dan permukaan akar

gigi.<sup>5</sup> Bila kavitas sudah terbentuk, maka kerusakan yang terjadi tidak dapat kembali normal. Membersihkan atau melakukan preparasi kavitas dan menetapkan restorasi sesuai indikasi adalah perawatan karies untuk mengembalikan kebentuk semula, sehingga dapat mengembalikan fungsi pengunyahan dan estetika.<sup>1,5</sup>

Tingginya prevalensi karies di Indonesia memerlukan penanganan karies disatu sisi, namun disisi lain pasien juga harus menyadari pentingnya pencegahan karies. Agar dapat menangani dan melakukan pencegahan karies dengan baik diperlukan pemahaman tentang proses karies dan perkembangannya.

## Karies Gigi

Karies gigi terjadi karena proses demineralisasi struktur gigi oleh asam yang dihasilkan oleh mikro-organisme dan ditandai dengan terbentuknya kavitas pada permukaan email, dentin atau sementum.<sup>1,6-8</sup> Perjalanan karies bersifat kronis, tidak dapat sembuh sendiri, dan akhirnya dapat menyebabkan kehilangan gigi bila tidak dilakukan perawatan.<sup>9</sup>

Plak adalah massa yang bersifat gelatin, dan merupakan awal penting pembentukan karies. Bakteri yang berkembang biak pada plak menghasilkan asam yang mampu melarutkan gigi. Metabolit bakteri pada plak mengubah karbohidrat menjadi energi dan asam organik yang menyebabkan pH metabolit rendah (5,0–5,5), dan menyebabkan demineralisasi struktur gigi. Demineralisasi berhubungan erat dengan tingkat keasaman dan lamanya suasana asam di permukaan gigi.<sup>6</sup> Metabolisme bakteri pada plak sangat dipengaruhi oleh keberadaan karbohidrat (sukrosa, fruktosa, glukosa) di dalam rongga mulut.<sup>5-7</sup>

## Karakteristik Klinik Karies

Karakteristik karies berdasarkan lokasi awal terjadinya karies yaitu 1) *pits* dan *fissures* pada email yang merupakan daerah yang mudah terkena karies, 2) permukaan halus gigi yang merupakan perlekatan plak, dan 3) permukaan akar gigi.<sup>5,7</sup>

### *Karies Pits dan Fissures*

Pada masa lalu karies dipermukaan oklusal dikaitkan dengan *pits* dan *fissures* yang panjang dan sempit di permukaan oklusal gigi posterior, sehingga digunakan terminologi karies *pits* dan *fissures*. Penelitian klinis terakhir menunjukkan bahwa awal terjadinya karies adalah di permukaan oklusal gigi posterior, sehingga terminologi karies *pits* dan *fissures* berubah menjadi karies oklusal.<sup>10</sup>

Bentuk *pits* dan *fissures* yang panjang dan sempit di permukaan oklusal tidak mudah dibersihkan, dan menjadi tempat kolonisasi bakteri terutama *Streptococcus mutans* gram positif. Bentuk anatomis tersebut juga menyulitkan penetapan diagnosis, karena sulit membedakan antara kavitas dan anatomis permukaan gigi.<sup>5,7</sup> Karies oklusal pada *pits* dan *fissures* digambarkan sebagai bentuk huruf “V” terbalik, dengan bagian sempit dipermukaan gigi dan bagian yang lebar dekat dengan *dentino-enamel junction*. Pola karies pada *pits* dan *fissures* sama dengan karies pada permukaan halus karena serangan karies paralel dengan *enamel rods*.<sup>5,7</sup>

### *Karies permukaan halus*

Permukaan halus gigi adalah lokasi yang kurang ideal untuk perlekatan plak. Biasanya plak akan melekat pada daerah dekat gingiva atau di bawah titik kontak proksimal, yang merupakan tempat ideal untuk berkembangbiaknya bakteri kariogenik.<sup>5,7</sup> Daerah proksimal relatif terlindung dan bebas

dari pengaruh pengunyahan, pergerakan lidah dan aliran saliva, sehingga apabila permukaan gigi kasar karena karies, restorasi yang tidak baik, atau kerusakan struktur gigi, akan menghambat pembersihan plak. Situasi seperti itu mempermudah terjadinya karies atau penyakit periodontal. Pembentukan plak di proksimal dipengaruhi oleh bentuk permukaan gigi, ukuran dan bentuk papilla gingiva, dan kebersihan rongga mulut.<sup>5</sup>

### *Karies Akar*

Proses karies akar pada dasarnya sama dengan karies dipermukaan gigi lain.<sup>9</sup> Namun karena akar gigi tidak dilapisi email, hanya dilindungi oleh sementum yang sangat tipis, sehingga tidak tahan terhadap serangan karies. Permukaan akar gigi yang kasar akan mempermudah plak melekat terutama bila kebersihan mulut tidak baik. Disamping itu, pH kritis yang berbeda antara email dan dentin, sehingga diperkirakan proses demineralisasi akar gigi terjadi sebelum pH mencapai pH kritis email 5,5.<sup>5</sup>

Dalam beberapa tahun terakhir ini, prevalensi karies akar gigi meningkat seiring dengan meningkatnya usia harapan hidup, yang menambah jumlah penderita usia lanjut yang masih mempunyai gigi.<sup>5</sup> Faktor risiko terjadinya karies akar pada orang tua menjadi lebih tinggi, karena resesi gingiva, kebersihan mulut yang buruk, diet yang bersifat kariogenik, banyak tumpatan dan kehilangan gigi, karies aktif, obat-obat sistemik yang mengurangi produksi saliva dan menyebabkan serostomia.<sup>1,5,7</sup> Melakukan deteksi, diagnosis, dan perawatan karies akar pada populasi usia lanjut menjadi tantangan besar saat ini.<sup>5,9</sup>

## Patogenesis Karies Gigi

Karies gigi merupakan akibat interaksi beberapa faktor yaitu saliva, plak, diet dan kebersihan rongga mulut, sehingga karies

disebut penyakit multifaktorial. Berbagai faktor tersebut tidak berdiri sendiri.<sup>5,6</sup>

Plak yang mengandung bakteri *S. mutans* dan *Lactobacillus* segera memetabolisme sukrosa, dan menghasilkan asam organik, terutama asam laktat. Akibatnya, pH plak akan turun di bawah 5,5 dan menyebabkan demineralisasi permukaan gigi. Apabila plak selalu terpajan sukrosa, pH plak akan tetap rendah dan proses demineralisasi akan terus berlangsung.<sup>7</sup> Untuk mengembalikan pH normal dibutuhkan waktu sekitar 20 menit sampai satu jam setelah pajanan sukrosa.<sup>6,7,9</sup>

Pada tahap awal demineralisasi, kavitas belum terbentuk di permukaan email, namun mineral email sudah mulai larut, sehingga secara klinis terlihat perubahan warna menjadi lebih putih. Lesi awal karies dapat kembali normal melalui proses remineralisasi.<sup>7</sup> Proses remineralisasi oleh ion fluor, tidak hanya memperbaiki permukaan email, tetapi membuat email tahan terhadap serangan karies berikutnya dan melindungi larutnya kristal hidroksiapatit pada email. Bila kondisi lokal mengalami perubahan, yaitu bila pH cukup tinggi >5,5, maka lebih banyak lagi hidroksiapatit, kalsium dan fosfat dari saliva dapat diendapkan ke permukaan gigi.<sup>7</sup>

Kavitas pada permukaan gigi terjadi bila demineralisasi bagian dalam email sudah sedemikian luas, sehingga permukaan email tidak mendapat dukungan cukup dari jaringan dibawahnya. Bila sudah terjadi kavitas, maka gigi tidak dapat kembali normal, dan proses karies akan berjalan terus. Hal itu terjadi bila proses demineralisasi dan remineralisasi di dominasi oleh proses demineralisasi.<sup>7</sup> Bila proses demineralisasi tersebut tidak dapat diatasi, maka kerusakan akan berlanjut lebih dalam lagi, bahkan dapat mempengaruhi vitalitas gigi.<sup>9</sup>

#### *Faktor Saliva*

Saliva mempunyai peran yang sangat penting dalam menjaga kesehatan jaringan lunak dan keras rongga mulut.<sup>11</sup> Saliva

yang diproduksi antara 1-1,5 liter setiap hari, atau 0,25-0,35 mililiter per menit. Saliva berperan penting melindungi gigi dan mukosa mulut dari pengaruh asam, dehidrasi atau iritasi.<sup>6,12</sup> Kualitas saliva sebagai anti karies alami ditentukan oleh pH, kandungan fluor dan bikarbonat saliva. Bila jumlah saliva berkurang akan terjadi penurunan pH dan fungsi sistem dapar.<sup>5,6,9</sup> Saliva memberikan perlindungan dengan mempertahankan mikro-organisme normal dalam mulut dan mempertahankan keutuhan permukaan gigi, termasuk menghilangkan bakteri, aktivitas anti bakteri, sistem dapar dan proses remineralisasi.<sup>5,8</sup> Selain itu saliva mempunyai efek membersihkan, melarutkan makanan, membantu pembentukan bolus makanan, membersihkan makanan dan bakteri, lubrikasi mukosa rongga mulut, membantu pengunyahan, penelanan dan bicara.<sup>8,13</sup> Kemampuan saliva melawan karies gigi, dibuktikan pada penderita serostomia yang mengalami kerusakan gigi yang cepat dan hebat karena kelenjar air liur tidak memproduksi saliva. Hal itu terjadi akibat berbagai penyakit, penggunaan obat-obatan, terapi radiasi, dan lain-lain.<sup>1,5-8</sup>

#### *Faktor gigi (pejamu)*

Permukaan gigi yang dilapisi oleh pelikel hasil pengendapan glikoprotein saliva, enzim, dan immunoglobulin, menjadi tempat ideal perlekatan bakteri *Streptococcus*. Jika tidak ada gangguan pada permukaan gigi, maka plak akan segera terbentuk sampai ketebalan tertentu untuk menghasilkan lingkungan yang bersifat anaerob. Daerah *pits* dan *fissures*, permukaan email antara gingiva dan kontak proksimal, sepertiga servikal permukaan labial/bukal dan lingual mahkota gigi, permukaan akar gigi dekat garis servikal, daerah subgingiva, dan kelainan gigi seperti hipoplasi, merupakan lokasi yang mudah untuk pembentukan plak. Pada lokasi tersebut sering ditemukan karies.<sup>5-7</sup>

### *Faktor plak/bakteri*

Plak yang terbentuk adalah lapisan polisakarida semi transparan yang melekat erat pada permukaan gigi dan mengandung bakteri patogen. Plak yang terbentuk di semua permukaan gigi setiap hari, dan tidak dipengaruhi oleh jumlah makanan yang dikonsumsi.<sup>6</sup> Bakteri *S. mutans* dan *Lactobacillus* sebagai penyebab karies akan mendominasi populasi bakteri dalam plak pada individu dengan karies aktif, dan dapat menghasilkan asam dalam jumlah yang sangat banyak.<sup>6,7,11</sup> Bila lesi bertambah luas, populasi bakteri akan meningkat dan menambah kerusakan gigi.<sup>1,6,7</sup>

### *Faktor substrat/diet*

Diet yang mengandung sukrosa mempunyai dua pengaruh buruk terhadap plak. Pertama, memberi kesempatan untuk membentuk kolonisasi bakteri *S. mutans* dalam plak, yang dapat menyebabkan karies gigi. Kedua, plak yang terus menerus terpajan sukrosa akan memetabolisir sukrosa dengan cepat menjadi asam organik, dan menyebabkan pH plak turun.<sup>5,7</sup> Hal itu ditunjang kebiasaan pasien mengkonsumsi karbohidrat yang sangat mempengaruhi kecepatan terjadinya karies. Selain itu, asam yang berasal dari makanan dan minuman lain, misalnya minuman ringan dan jus, menyebabkan kontak gigi dengan asam lebih lama, yang akan mempercepat proses demineralisasi permukaan gigi.<sup>5-7</sup>

### *Faktor kebersihan rongga mulut*

Frekuensi dan efektifitas pembersihan gigi sangat penting untuk mencegah timbulnya karies gigi. Penggunaan pasta gigi yang mengandung fluor, efektif untuk menjaga cadangan fluor dalam rongga mulut.<sup>7</sup> Untuk menjaga kebersihan mulut diperlukan prosedur pembersihan gigi sekurang-kurangnya dua kali sehari dengan

cara membersihkan permukaan proksimal menggunakan benang gigi/*dental floss* untuk mengangkat plak dan debris. Penggunaan benang gigi sebelum menyikat gigi memberi kesempatan fluor dalam pasta gigi melindungi bagian proksimal gigi. Selain itu permukaan lidah juga harus dibersihkan.<sup>14</sup>

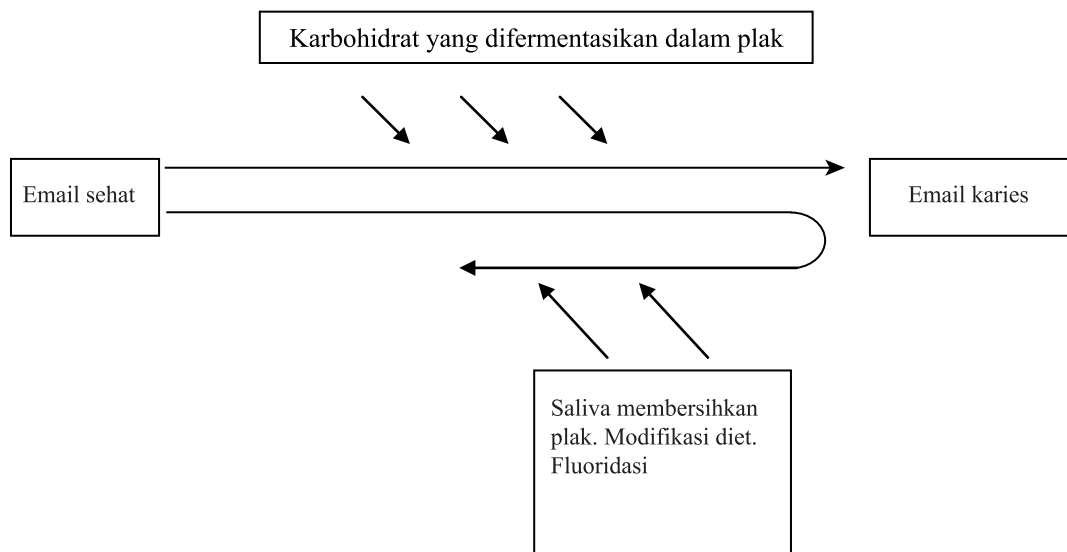
Proses demineralisasi dapat dihambat bila pH plak meningkat menjadi lebih besar dari 5,5. Perubahan tersebut diperoleh melalui sistem dapar saliva, jumlah saliva, komposisi ion saliva, konsentrasi fluor, modifikasi diet, pembersihan plak atau fluoridasi, sehingga terjadi proses remineralisasi. Kedua proses tersebut, demineralisasi dan remineralisasi berlangsung silih berganti.<sup>6,7</sup>

### **Pengukuran Karies**

Insidens dan keparahan karies gigi dapat diukur dengan indeks karies yaitu angka yang menunjukkan jumlah gigi yang karies pada seseorang atau kelompok orang, yang dikenal dengan indeks DMF. Indeks D (*decayed*) untuk mengukur jumlah lubang pada gigi dan tidak dirawat, indeks M (*missing*) untuk mengukur jumlah gigi yang sudah dicabut, dan indeks F (*filled*) untuk mengukur jumlah tambalan gigi.<sup>7,15-17</sup>

Diagram di bawah ini menunjukkan mekanisme pembentukan karies dan cara menghentikannya.

Indeks DMF sudah digunakan sejak tahun 1938, karena mempunyai kriteria indeks yang ideal. Indeks DMF bersifat sederhana, mudah, dan akurat secara statistik, namun indeks DMF mempunyai keterbatasan, antara lain tidak memberikan gambaran tentang gigi yang berisiko terkena karies dan tidak langsung mengindikasikan intensitas serangan karies per individu. Pada pasien usia 7 tahun dengan nilai indeks DMF 3,0, (jumlah gigi mungkin 9 buah), maka dalam waktu singkat sepertiga jumlah gigi sudah terkena karies. Sementara pada pasien dewasa dengan indeks DMF 8.0



**Gambar 1.** Diagram di atas menunjukkan proses pembentukan karies melalui proses kerusakan dan perbaikan. Karies pada email akan terjadi pada waktu bakteri dalam plak mendapat karbohidrat yang dibutuhkan untuk metabolisme yang menghasilkan asam. Kecepatan pembentukan karies dapat dihentikan dengan meningkatkan produksi saliva, pembersihan plak, modifikasi diet, dan fluoridasi, sehingga tanda panah akan berbalik ke arah email sehat (dimodifikasi dari Kidd dan Bechal<sup>15</sup>).

(jumlah gigi lengkap 32), berarti dalam jangka waktu yang lama hanya seperempat dari jumlah gigi terkena karies. Indeks DMF pada keadaan di atas menjadi tidak berarti, kecuali usia disertakan.<sup>7,17</sup> Selain itu indeks DMF memberikan penilaian yang sama untuk gigi yang sudah dicabut, gigi karies tanpa perawatan atau gigi dengan tumpatan yang baik. Indeks DMF tidak membedakan penyebab kehilangan gigi, apakah karena karies, perawatan ortodonsia atau penyakit periodontal. Indeks DMF juga akan memberikan skor berlebihan untuk kavitas (*decayed*) karena penambalan yang bersifat preventif dengan bahan *sealants* akan dihitung sebagai tumpatan (*filled*). Tumpatan gigi dengan tujuan estetika dengan bahan komposit seharusnya tidak diberi skor F (*filled*). Selain itu, skor indeks DMF tidak dapat membandingkan grup yang satu dengan lainnya tanpa memperhatikan kriteria ada karies atau tidak. Belum ada kriteria umum/universal tentang gigi karies, sehingga membandingkan satu kelompok dengan kelompok lain, hanya dengan

mendeteksi adanya kavitas, menjadi tidak sah. Indeks DMF saat ini masih banyak dipakai untuk penelitian bidang pelayanan kesehatan, karena dapat mengukur gigi karies yang sudah maupun yang belum dirawat. Keterbatasan pengukuran dengan indeks DMF saat ini, lebih dipengaruhi modernisasi.<sup>7,17</sup>

## Diagnosis

Menetapkan diagnosis karies gigi penting untuk identifikasi kebutuhan perawatan sesuai indikasi. Diagnosis ditegakkan berdasarkan riwayat kesehatan, pemeriksaan klinis, dan pemeriksaan radiologis. Paradigma lama yang hanya mendeteksi ada tidaknya kavitas, harus diubah, dengan mendeteksi adanya kuman *S. mutans*, dan menentukan tingkat risiko terjadinya karies. Berdasarkan karakteristik karies gigi, maka diagnosis ditegakkan dengan melihat lokasi kavitas apakah terletak di permukaan *pits* dan *fissures*, permukaan halus gigi dan akar gigi.<sup>5,7</sup>

### *Diagnosis karies pada pits dan fissures*

Menegakkan diagnosis karies pada permukaan *pits* dan *fissures* tidak mudah, karena sulitnya membedakan karies yang terjadi dengan anatomi normal gigi, karena perubahan warna tidak selalu berarti sebuah kavitas. Untuk menetapkan diagnosis *pits* dan *fissures* ada tiga faktor yang harus diperhatikan, yaitu dasar kavitas *pits* atau *fissures* lunak, perubahan warna di sekitar permukaan *pits* atau *fissures* menjadi lebih putih sebagai tanda adanya remineralisasi email, dan permukaan email yang lunak pada *pits* atau *fissures* dapat terangkat pada waktu dibersihkan.<sup>7</sup>

### *Diagnosis Karies di Permukaan Halus Gigi*

Karies pada permukaan halus gigi di sisi bukal/labial atau lingual dengan mudah dapat dideteksi, namun karies yang letaknya proksimal sulit dideteksi secara visual atau pada pemeriksaan klinis, sehingga diperlukan pemeriksaan radiologis. Hasil pemeriksaan radiologi dengan foto *bite-wing* atau panoramik dapat menunjukkan gambaran radiolusen pada sisi proksimal, di bawah titik kontak akibat proses demineralisasi. Penilaian klinis yang tepat harus dilakukan untuk menilai apakah sudah terbentuk kavitas atau belum, sehingga preparasi dan restorasi dapat dilakukan.<sup>7</sup>

### *Diagnosis Karies Akar*

Permukaan akar gigi yang terbuka biasanya terjadi karena retraksi gingiva, sehingga rentan untuk terjadi karies. Perubahan warna pada permukaan akar gigi yang terbuka merupakan tanda yang sering ditemukan dan biasanya disertai proses remineralisasi. Warna yang terjadi mulai dari coklat sampai hitam. Semakin gelap perubahan warna yang terjadi berarti proses remineralisasi semakin kuat. Sebaliknya bila karies akar aktif, ditandai

dengan dasar kavitas lunak dan hanya menunjukkan sedikit perubahan warna.<sup>5,7</sup>

### **Pencegahan**

Tujuan utama pencegahan karies gigi adalah mengurangi jumlah bakteri kariogenik, dan menciptakan keadaan yang kondusif untuk proses remineralisasi. Pencegahan karies gigi dapat dilakukan dengan cara 1) mengurangi pertumbuhan bakteri patogen sehingga hasil metabolismenya berkurang, 2) meningkatkan ketahanan permukaan gigi terhadap proses demineralisasi, dan 3) meningkatkan pH plak.<sup>5-7</sup>

Untuk mengurangi pertumbuhan bakteri patogen dapat dilakukan dengan membuang struktur gigi yang sudah rusak pada seluruh gigi dengan karies aktif dan membuat restorasi. Salah satu bahan yang efektif untuk mencegah karies adalah *sealents*.<sup>5</sup> Ada tiga keuntungan penggunaan *sealents*. Pertama, *sealents* akan mengisi *pits* dan *fissures* dengan resin yang tahan terhadap asam. Kedua, karena *pits* dan *fissures* sudah diisi dengan *sealents*, maka bakteri kehilangan habitat. Ketiga, *sealents* yang menutupi *pits* dan *fissures* mempermudah pembersihan gigi.<sup>5</sup>

Pencegahan lainnya dapat dilakukan dengan fluoridasi, yang membuat permukaan gigi lebih tahan terhadap serangan asam dan pada kondisi tertentu dapat menghentikan proses karies aktif.<sup>5</sup> Faktor kesehatan pasien, riwayat fluoridasi, fungsi sistem imun dan kelenjar liur merupakan faktor penting pembentukan karies, namun pasien tidak selalu memperhatikan hal tersebut.<sup>5</sup> Pasien sebenarnya dapat mengatur faktor risiko lainnya seperti pola makan, kebersihan rongga mulut, penggunaan obat kumur, dan perawatan gigi.<sup>5</sup> Menjaga kebersihan rongga mulut di rumah dapat dilakukan dengan menggunakan benang gigi dan menyikat gigi secara teratur.<sup>7,9</sup>



## Tatalaksana Karies

Pada era modern ini, penanganan karies seharusnya tidak hanya melakukan restorasi pada gigi yang menderita karies, namun harus sudah melakukan identifikasi apakah pasien mempunyai karies aktif, termasuk kelompok yang beresiko tinggi mengalami karies, dan menetapkan cara pencegahan, serta penanganan yang tepat.<sup>5</sup> Perkembangan ilmu dan teknologi dibidang kedokteran gigi menyebabkan perubahan pola tatalaksana karies gigi dari pembuatan restorasi untuk memperbaiki struktur gigi yang hilang ke usaha pencegahan, prosedur remineralisasi, dan intervensi minimal.<sup>11</sup> Program pencegahan dan penatalaksanaan karies adalah proses yang sangat kompleks karena melibatkan banyak faktor.<sup>7</sup>

Konsep intervensi minimal menempatkan restorasi sebagai usaha paling akhir dalam perawatan karies gigi.<sup>18</sup> Restorasi diperlukan bila terjadi kavitas. Restorasi adalah metode efektif untuk mengontrol proses karies gigi yang aktif, karena membuang struktur gigi yang rusak dan menghilangkan habitat bakteri, walaupun tidak untuk mengobati proses terjadinya karies.<sup>5,7</sup>

Keberhasilan usaha pencegahan dan perawatan karies gigi, bergantung pula pada kondisi restorasi yang sudah ada sebelumnya. Restorasi lama yang kasar dan menyebabkan penumpukan plak, tidak sesuai bentuk, kontak proksimal tidak ada, harus diperbaiki atau bahkan diganti.<sup>5,7</sup>

Edukasi kepada pasien tentang penyebab karies dan tanggungjawab pasien untuk menjaga kebersihan rongga mulut, dapat menunjang keberhasilan perawatan karies gigi. Memahami masalah karies gigi dan keuntungan dari perawatan yang ditawarkan akan memotivasi pasien untuk mendapatkan kesehatan gigi dan mulut yang baik.<sup>7,9</sup>

## Penutup

Pengertian tentang karies telah berubah di awal abad 21. Restorasi pada gigi karies tidak menghentikan proses karies, sehingga yang perlu ditingkatkan adalah kemampuan menetapkan diagnosis, pencegahan dan manajemen karies sejak dini, sebelum terbentuk kavitas.<sup>11</sup>

Karies gigi terjadi akibat proses dinamis antara demineralisasi dan remineralisasi yang silih berganti di dalam rongga mulut, menyebabkan permukaan gigi larut oleh asam hasil fermentasi gula oleh bakteri, yang melibatkan banyak faktor di dalam rongga mulut yaitu saliva, gigi, plak, bakteri, substrat yang berasal dari diet, dan kebersihan rongga mulut. Karies gigi disebut penyakit multifaktorial karena banyak faktor yang mempengaruhi pembentukan karies.<sup>5,6,8,9</sup>

Pemahaman akan proses pembentukan karies termasuk memahami faktor-faktor yang mempengaruhi, akan meningkatkan upaya pencegahan agar proses demineralisasi berhenti dan tidak terjadi kavitas. Pada tahap awal, proses demineralisasi dapat dihentikan dengan melakukan modifikasi atau mengurangi faktor penyebab karies dan meningkatkan faktor pelindung permukaan gigi dengan fluoridasi, penggunaan *sealant* dan meningkatkan produksi saliva, sehingga tidak terjadi kavitas.<sup>5,11</sup>

Penanganan karies gigi saat ini, sesuai perkembangan ilmu dan teknologi, telah bergeser dari tindakan operasi dan restorasi ke usaha pencegahan karies, prosedur remineralisasi, intervensi minimal untuk karies gigi dengan lokasi yang sulit dijangkau, dan penggunaan bahan kedokteran gigi untuk mencegah kerusakan lebih lanjut bila digunakan pada awal pembentukan karies.<sup>11</sup>

## Daftar Pustaka

1. Cawson RA, Odell EW. Cowson's essentials of oral pathology and oral medicine. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2008: 40-54.
2. Situmorang N. Dampak karies gigi dan penyakit periodontal terhadap kualitas hidup. Diunduh dari: [http://www.usu.ac.id/id/files/pidato/ppgb/2005/ppgb\\_2005\\_nurmala\\_situmorang.pdf](http://www.usu.ac.id/id/files/pidato/ppgb/2005/ppgb_2005_nurmala_situmorang.pdf). pada 22 Agustus 2011.
3. Hoesin S. Pengaruh perilaku dalam kesehatan gigi pada kelompok usia 12 tahun terhadap keparahan karies. J Kedok Gigi UI. 2003; 10 (Edisi khusus): 531-6.
4. Kristanti CM, Julianty, Hapsari D. Cakupan perawatan gigi dan mulut. Indones J Dentist. 2006;13(2):90-94.
5. Ritter AV, Eidson RS, Donovan TE. Dental caries: etiology, clinical characteristics, risk assessment, and management. Dalam: Heymann HO, Swift EJ, Ritter AR. Art and science of operative dentistry. 6<sup>th</sup> ed. St.Louis: Elsevier Mosby; 2013: 41-86.
6. McIntyre JM. Dental caries-the major cause of tooth damage. Preventive management of dental caries. Dalam: Graham JM, Hume WR. Preservation and restoration of tooth structure. Queensland: Knowledge Books and Software; 2005. h. 20-36.
7. Robertson TM. Cariology: the lesion, etiology, prevention, and control. Dalam: Robertson TM, Heymann HDO, Swift EJ. Art and science of operative dentistry. 5<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2006:67-131.
8. Cruz-JC, Scott J, Rothen M, Mancl L, Lauhorn T, Brossel K, *et al.* Salivary characteristics and dental caries: Evidence from general dental practices. J Am Dent Assoc. 2013; 144(5):e31-e40.
9. Walmsley AD, Walsh TF, Lumley PJ, Burke FJT, Shortall ACC, Hayes-Hall R, *et al.* Restorative dentistry. 2<sup>nd</sup> ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2007. h. 57-64.
10. Fejerskov O, Nyvad B, Kidd EAM. Pathology of dental caries. Dalam: Fejerskov O, Kidd E, Nyvad B, Baelum V. Dental caries. The disease and its clinical management. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford. Blackwell Munksgaard Ltd; 2008: 35.
11. Zero DT, Fontana M, Martinez-Mier EA, Ferreira-Zandona A, Ando M, González-Cabezas C, *et al.* The Biology, prevention, diagnosis and treatment of dental caries Scientific Advances in the United States. J Am Dent Assoc. 2009; 140 (suppl 1): 25S-34S.
12. Cruz-JC, Scott J, Rothen M, Mancl L, Lauhorn T, Brossel K, *et al.* Salivary characteristics and dental caries: Evidence from general dental practices. J Am Dent Assoc. 2013; 144(5):e31-e40.
13. Nauntofte B, Tenovou JO, Lagerlof F. Secretion and composition of saliva. Dalam: Fejerskov O, Nyvad B, Kidd EAM. Dental caries. The disease and its clinical management. 2<sup>nd</sup> ed. UK: Blackwell Munksgaard Ltd; 2003:7.
14. Raposa KA. Oral infection control: Toothbrushes and toothbrushing. Dalam: Wilkins EM, Wyche CJ. Clinical practice of the dental hygienist. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. h. 387.
15. Kidd. EAM, Bechal JS. Essentials of dental caries the disease and its management. 2<sup>nd</sup> eds. New York: Oxford University Press; 2002: 11-8.
16. Yani RWE, Wanadyo AT, Kiswaluyo. Hubungan perilaku mengatasi keluhan sakit gigi dengan karies gigi. Maj Ilmu Kedok Gigi. 2005; 60: 58-60.
17. Burt BA, Baelum V, Fejerskov O. The epidemiology of dental caries. Dalam: Fejerskov O, Kidd E, Nyvad B, Baelum V, penyunting. Dental caries. The disease and its clinical management. 2<sup>nd</sup> ed. UK: Blackwell Munksgaard Ltd; 2008. h. 125-6.
18. Sasmita IS, Pertiwi ASP. Identifikasi, pencegahan dan restorasi sebagai penatalaksanaan karies gigi pada anak. Diunduh dari <http://www.unpad.ac.id>, 25 September 2013.

## Diagnosis dan Tata Laksana Glomerulonefritis Progresif Cepat pada Anak

Sudung O. Pardede,\* Ratih Puspita

Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM, Jakarta

### Abstrak

Glomerulonefritis progresif cepat (GNPC) merupakan glomerulonefritis yang disertai penurunan fungsi ginjal yang berlangsung cepat, dan terlihat sebagai penurunan laju filtrasi glomerulus sebesar 50% dalam waktu tiga bulan. Secara histopatologi ditemukan gambaran bulan sabit atau *crescent* pada sebagian besar glomerulus. Gambaran klinis GNPC berupa hematuria, proteinuria, penurunan diuresis, edema, dan hipertensi. Kebanyakan GNPC mengalami gagal ginjal akut yang berhubungan dengan nefritis akut dan atau sindrom nefrotik. Perkembangan menjadi gagal ginjal stadium akhir biasanya terjadi dalam beberapa minggu hingga beberapa bulan setelah awitan. Glomerulonefritis progresif cepat terdiri atas tiga tipe yaitu glomerulonefritis kompleks imun, glomerulonefritis *pauci-immune*, dan glomerulonefritis anti-membran basal glomerular. Tata laksana GNPC dibagi menjadi dua bagian. Bagian pertama adalah tata laksana spesifik untuk mengatasi peradangan pada ginjal. Glomerulonefritis progresif cepat yang tidak diobati akan cepat berkembang menjadi *end-stage renal disease*, sehingga terapi spesifik berdasarkan penyebab harus segera dimulai meskipun bukti pendukung keberhasilan terapi masih belum memadai. Bagian kedua adalah penanganan akibat kelainan glomerulus, GNPC harus mendapatkan terapi suportif untuk mengontrol komplikasi penyakit glomerular seperti uremia, hipervolemia, hipertensi, hiperkalemia, dan asidosis metabolik. Jika diperlukan, dialisis dan ultrafiltrasi harus dilakukan. Secara umum prognosis GNPC tidak baik, bahkan setelah pengobatan dengan steroid oral dan sitotoksik.

**Kata kunci :** glomerulonefritis akut, glomerulonefritis progresif cepat, kresentik

## Diagnosis and Management of Rapidly Progressive Glomerulonephritis

### Abstract

Rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) is glomerulonephritis accompanied by rapid loss of renal function (usually 50% decline in glomerular filtration rate) within three months, and histopathologic abnormality of crescent formation seen in most of glomeruli. The clinical manifestations of RPGN are hematuria, proteinuria, decrease of diuresis, edema, and hypertension. Most of RPGN progress to acute kidney injury associated with acute nephritis and/or nephrotic syndrome. Progression into end-stage renal disease usually occurs within few weeks to few months after onset. Rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) is classified into three types; immune complex glomerulonephritis, pauci-immune glomerulonephritis, and anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. Management of RPGN consists of two parts. The first part is specific management to overcome inflammation of the kidney. Untreated RPGN will rapidly progress to end-stage renal disease, therefore specific therapy based on underlying causes must be initiated immediately although supporting evidences of succesful therapy are still inadequate. The second part is the management of the consequences of its pathophysiologic glomerular abnormality. A supportive therapy must be given in order to control glomerular disease complication such as uremia, hypervolemia, hypertension, hyperkalemia, and metabolic acidosis. Dialysis and ultrafiltration must be initiated if required. Generally, prognosis of RPGN is poor even after treatment with oral steroids and cytotoxic drugs.

**Key words :** acute glomerulonephrtis, rapidly progressif glomerulonephritis, crescent

\*SOP: Penulis koresponden; E-mail: suopard@yahoo.com

## Pendahuluan

Sindrom nefritik akut merupakan kumpulan gejala klinik berupa proteinuria, hematuria, azotemia, silinder eritrosit pada urin, oliguria, dan hipertensi yang terjadi secara akut. Istilah glomerulonefritis akut (GNA) menggambarkan proses histopatologi berupa proliferasi dan inflamasi sel glomeruli akibat proses imunologi.<sup>1</sup> Di negara berkembang, penyebab terbanyak sindrom nefritis akut pada anak adalah glomerulonefritis akut pasca infeksi *Streptococcus* (GNAPS).<sup>1,2</sup> Glomerulonefritis pada (GNAPS) bersifat *self-limiting* dan dapat sembuh sempurna dalam waktu 1-2 minggu bila tidak terjadi komplikasi.<sup>1</sup> Glomerulonefritis progresif cepat (GNPC) disertai penurunan fungsi ginjal yang berlangsung cepat.<sup>3-5</sup> Gambaran klinis kelainan tersebut seringkali sulit dibedakan dengan GNAPS terutama pada fase akut karena sama-sama menyebabkan oliguria atau anuria. Prognosis yang jauh berbeda antara GNAPS dengan GNPC membuat penegakan diagnosis yang tepat menjadi sangat penting. Kesalahan atau keterlambatan diagnosis dan tata laksana GNPC akan mengakibatkan penurunan fungsi ginjal permanen dan berlanjut menjadi gagal ginjal stadium akhir (*end-stage renal disease*).<sup>4,6-8</sup> Perbedaan utama GNAPS dengan GNPC adalah peningkatan titer antistreptolisin O (ASO), antihialuronidase, antideoksiribonuklease, serta penurunan komplemen C<sub>3</sub> pada GNAPS, sedangkan pada GNPC biasanya normal.<sup>1</sup> Shroff *et al.*,<sup>6</sup> menyatakan perubahan parameter laboratorium di atas tidak terjadi pada semua kasus GNAPS. Peningkatan ASO yang signifikan terjadi pada 96% pasien GNAPS dan penurunan kadar C<sub>3</sub> yang bermakna terjadi pada 88% pasien GNAPS.<sup>6</sup>

Glomerulonefritis progresif cepat adalah glomerulonefritis yang disertai penurunan fungsi ginjal yang cepat dan biasanya

ditandai penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) sebesar 50% dalam waktu tiga bulan. Kelainan tersebut menunjukkan gambaran histopatologi abnormal berupa gambaran bulan sabit atau kresentik (*crescent*) pada sebagian besar glomerulus.<sup>3-5,9</sup> Berdasarkan gambaran histo patologi, glomerulonefritis pada GNPC sering disebut sebagai glomerulonefritis kresentik. Gambaran histopatologi kresentik sering ditemukan sebagai akibat berbagai bentuk glomerulonefritis.<sup>3,8,9</sup> Dewan *et al.*,<sup>7</sup> menemukan bahwa pada tahun 2000-2005 angka kejadian glomerulonefritis kresentik sebesar 5,1%. Pada sebagian besar kasus, perjalanan penyakit memburuk dengan cepat menjadi gagal ginjal stadium akhir.<sup>4</sup> Karena itu evaluasi yang cepat pada pasien dengan GNPC, termasuk biopsi ginjal dan pengukuran kadar auto-antibodi tertentu perlu dilakukan dengan segera.<sup>8</sup> Karena alasan tersebut, glomerulonefritis progresif cepat perlu ditangani sebagai kegawatan ginjal.<sup>7</sup> Penanganan yang tepat dan cepat akan menyebabkan fungsi ginjal dapat pulih secara dramatis.<sup>3,8,9</sup>

Penulisan makalah ini bertujuan untuk mengingatkan bahwa salah satu bentuk glomerulonefritis pada anak adalah GNPC yang prognosisnya buruk.

## Patologi

Pembentukan gambaran bulan sabit pada glomerulus, atau yang biasa disebut *crescent*, terjadi akibat cedera glomerulus yang berat. Persentase glomerulus yang memiliki gambaran *crescent* biasanya berkorelasi dengan beratnya penyakit.<sup>8</sup>

Cedera glomerulus terjadi melalui perantaraan antibodi atau kompleks imun yang kemudian menyebabkan gangguan pada membran basal glomerulus sehingga lekosit, mediator inflamasi, dan faktor koagulasi dapat masuk ke dalam ruang bowman. Selanjutnya terjadi aktivasi fibrin, proliferasi sel epitel

parietal, makrofag, dan fibroblas interstisial membentuk *crescent* karena obliterasi ruang bowman. Akumulasi makrofag di daerah peri-glomerulus juga dapat mengakibatkan gangguan kapsul bowman serta migrasi makrofag dan fibroblas.<sup>10</sup>

*Crescent* dengan dominasi komposisi selular seperti yang terjadi pada glomerulonefritis akut dapat pulih kembali. Bila ada tanda kronisitas seperti *crescent* yang fibrotik, fibrosis interstisial, dan atrofi tubulus, hal itu menunjukkan prognosis yang kurang baik.<sup>11</sup>

## Diagnosis

Pasien dengan GNPC yang tidak diobati dengan cepat akan berlanjut menjadi gagal ginjal stadium akhir. Karena itu proses diagnostik perlu segera dilakukan untuk menentukan terapi yang sesuai.<sup>8</sup>

Secara klinis gambaran GNPC meliputi edema, penurunan diuresis, hipertensi hematuria, dan proteinuria.<sup>3</sup> Gambaran sedimen urin yang nefritik dengan ukuran ginjal normal atau membesar sangat sugestif untuk GNPC.<sup>5</sup> Kebanyakan pasien GNPC mengalami *acute kidney injury* yang berhubungan dengan nefritis akut dan atau sindrom nefrotik. Perkembangan menjadi gagal ginjal stadium akhir biasanya terjadi dalam beberapa minggu hingga beberapa bulan setelah *onset*.<sup>4,9</sup>

Identifikasi bentuk spesifik GNPC perlu segera dilakukan terutama pada kasus glomerulonefritis yang disertai penurunan fungsi ginjal yang cepat.<sup>3,8</sup> Langkah tersebut ditujukan untuk membedakan GNPC dengan penyebab lain *acute kidney injury* yang memiliki gambaran serupa seperti nefritis interstitial akut, mikroangiopati trombotik (termasuk sindrom hemolitik uremik, *thrombotic thrombocytopenic purpura*, sklerosis sistemik progresif, hipertensi maligna), *acute atherosclerotic renal failure*, dan glomerulonefritis proliferasif difus.<sup>8,10</sup>

Pemeriksaan laboratorium dapat membantu membedakan penyebab glomerular atau non-glomerular, serta menentukan bentuk spesifik penyebab GNPC. Pemeriksaan yang dianjurkan antara lain pemeriksaan darah perifer lengkap, hitung jenis, apusan darah tepi, foto röntgen dada, kadar komplemen C<sub>3</sub> dan C<sub>4</sub>, *antinuclear antibody* (ANA), antibodi anti-asam deoksiribonukleat, petanda hepatitis B dan C, krioglobulin, antibodi anti-membran basal glomerulus, *cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies* (c-ANCA) dan *perinuclear-ANCA* (p-ANCA).<sup>3,4,8</sup> Bentuk langka vaskulitis seperti granulomatosis Wegener dan poliartritis nodosa mikroskopik dapat dipikirkan bila terdapat antibodi ANCA dan mieloperoxidase atau serin protease-3 dalam sitoplasma neutrofil.<sup>4</sup>

Gambaran klinis dan uji laboratorium dapat membantu menegakkan diagnosis spesifik penyebab GNPC, namun diagnosis pasti hanya dapat ditentukan oleh pemeriksaan histopatologi ginjal dengan mikroskop cahaya, imunofluoresens, dan mikroskop elektron.<sup>3,4</sup> Pemeriksaan imunohistologi berperan besar dalam menentukan klasifikasi GNPC.<sup>3,9</sup>

## Klasifikasi

Glomerulonefritis progresif cepat umumnya terjadi akibat salah satu dari tiga tipe glomerulonefritis berikut ini.

### 1. *Glomerulonefritis kompleks imun*

Tipe pertama adalah glomerulonefritis yang diperantarai kompleks imun.<sup>3,4,8</sup> Tipe itu merupakan penyebab GNPC pada sekitar 30-40% kasus.<sup>3</sup> Pada penelitian Dewan *et al.*,<sup>7</sup> didapatkan bahwa glomerulonefritis kompleks imun merupakan penyebab terbanyak GNPC, yaitu sebanyak 86,4%. Hasil penelitian tersebut selaras dengan hasil beberapa penelitian lain yang membuktikan

bahwa glomerulonefritis kompleks imun merupakan penyebab terbanyak GNPC.<sup>12,13</sup> Yang termasuk dalam glomerulonefritis tipe tersebut antara lain glomerulonefritis pasca infeksi, nefritis lupus, glomerulonefritis membrano-proliferatif, nefritis purpura Henoch-Schönlein, nefropati membranosa, dan nefropati imunoglobulin A (IgA).<sup>3,4</sup> Sebagian besar glomerulonefritis kompleks imun merupakan glomerulonefritis pasca infeksi.<sup>7</sup> Dewan *et al.*, menyebutkan penyebab terbanyak GNPC adalah penyakit sistemik atau penyakit glomerulus primer, sedangkan glomerulonefritis pasca *Streptococcus* hanya ditemukan pada sebagian kecil pasien GNPC.<sup>14,15</sup> Selain itu glomerulonefritis mesangiokapiler juga dapat merupakan penyebab GNPC.<sup>7</sup>

Glomerulonefritis kompleks imun tidak selalu menyebabkan lesi kresentik, namun glomerulonefritis setelah menderita infeksi berat, manifestasi ginjal penyakit jaringan ikat yang berhubungan dengan kompleks imun, serta glomerulonefritis primer dapat menginduksi pembentukan *crescent* dan GNPC.<sup>16</sup> Lokasi imunoglobulin dan komplemen yang berbentuk granuler pada glomerulus merupakan gambaran glomerulonefritis kompleks imun.<sup>3</sup>

Penyakit jaringan ikat yang mendasari seperti lupus eritematosus sistemik atau *mixed cryoglobulinemia* dapat didiagnosis berdasarkan gejala dan tanda lain penyakit dasar tersebut, seperti riwayat artritis, ruam, ulkus, hipokomplemenemia, krioglobulinemia, atau ditemukan auto-antibodi spesifik. Riwayat selulitis dan GNPC menunjukkan glomerulonefritis kresentik pasca infeksi.<sup>8</sup>

Glomerulonefritis primer juga dapat menyebabkan GNPC. Sekitar 10% pasien dengan nefropati IgA bermanifestasi sebagai glomerulonefritis akut dan penurunan fungsi ginjal.<sup>8</sup> Pembentukan *crescent* dapat terjadi selama terdapat hematuria makroskopik, namun lesi tersebut dapat hilang tanpa meninggalkan jaringan fibrotik.<sup>17</sup> Persentase atau jumlah glomerulus yang tampak sebagai *crescent* dan perubahan tubulointerstisial

menjadi faktor prognostik untuk perburukan ke arah penyakit ginjal stadium akhir pada nefropati IgA.<sup>8</sup> Glomerulonefritis membrano-proliferatif kresentik meskipun jarang namun penting karena tidak responsif terhadap terapi immunosupresan yang digunakan untuk glomerulonefritis kresentik jenis yang lain.<sup>8,18</sup> Beberapa kasus dengan kompleks imun idiopatik telah dilaporkan, namun gambaran klinisnya lebih mirip dengan GNPC yang tidak disebabkan deposit imun.<sup>3</sup>

## 2. *Glomerulonefritis pauci-immune*

Glomerulonefritis jenis *pauci-immune* merupakan penyebab glomerulonefritis kresentik yang sering (40-50 %) ditemukan. Glomerulonefritis tersebut dapat terbatas pada ginjal saja atau merupakan bagian vaskulitis sistemik.<sup>3,8</sup> *Pauci-immune* merupakan istilah singkat untuk “*the paucity of glomerular immunoglobulin deposits*” yang dapat terlihat pada pemeriksaan biopsi ginjal pasien GNPC.<sup>8</sup> Pada tipe tersebut deposit imun tidak atau sedikit ditemukan pada gambaran inflamasi dan nekrosis glomerulus.<sup>3</sup>

Umumnya glomerulonefritis *pauci-immune* merupakan manifestasi vaskulitis terkait ANCA.<sup>8</sup> Sebagian pasien memiliki ANCA dan disertai oleh gejala vaskulitis sistemik.<sup>3,4</sup> Pasien GNPC dengan ANCA positif memiliki spesifitas 98% untuk mendiagnosis glomerulonefritis *pauci-immune*.<sup>8</sup> Poliartritis nodosa mikroskopik dan granulomatosis Wegener merupakan contoh glomerulonefritis tipe ini.<sup>4</sup>

Gejala GNPC *pauci-immune* umumnya muncul perlahan-lahan, serupa dengan pasien dengan vaskulitis sistemik yaitu lemas, demam, keringat malam, dan artralgia. Penurunan fungsi ginjal lazim terjadi. Pemeriksaan urinalisis menunjukkan hematuria dengan sel darah merah yang dis morfik, silinder eritrosit, dan proteinuria.<sup>3</sup>

Tanda klinis vaskulitis sistemik terkait c-ANCA antara lain ulkus pada kulit, neuropati dan lesi granulosomatosus pada mata, sinus, hidung, tenggorokan, dan paru (granulosomatosus Wegener), sedangkan p-ANCA terkait dengan berbagai penyakit seperti poliangitis mikroskopis, sindrom Churg-Strauss, serta rematik non-vaskulitis atau kelainan gastrointestinal.<sup>19</sup> Bila *auto-antibodi ANCA* positif, perlu dilakukan penilaian terhadap manifestasi lain vaskulitis pembuluh darah kecil, termasuk pemeriksaan THT, pemeriksaan konduksi saraf, oftalmoskopi, dan pemeriksaan *computed tomography* (CT-scan) paru.<sup>8</sup>

Pada pasien dengan c-ANCA atau p-ANCA positif yang mengalami GNPC, biopsi ginjal diperlukan untuk menyingkirkan bentuk glomerulonefritis kresentik lain. Hal ini penting bagi pasien dengan latar belakang penyakit kompleks imun karena membutuhkan tata laksana yang berbeda.<sup>8</sup>

### **3. Glomerulonefritis anti-membran basal glomerulus**

Glomerulonefritis yang di perantarai anti bodi anti-membran basal glomerulus (*anti-glomerular basement membrane*, anti-GBM) terjadi pada 10-20% pasien dengan GNPC.<sup>3,8</sup> Jika berhubungan dengan perdarahan paru, maka disebut sebagai sindrom Goodpasture.<sup>3,4,8</sup> Gambaran klinis klasik sindrom Goodpasture adalah gejala GNPC (edema, hipertensi, dan uremia) ditambah dengan gejala kelainan paru seperti hemoptisis dan sesak napas akibat perdarahan paru.<sup>8</sup> Pada 30% pasien glomerulonefritis anti-membran basal glomerulus tidak terjadi penurunan fungsi ginjal yang bermakna.<sup>20</sup>

Pemeriksaan antibodi anti-GBM perlu dilakukan pada pasien dengan gambaran GNPC atau GNA tanpa sindrom nefrotik. Terdeteksinya antibodi anti-GBM akan menegakkan diagnosis glomerulonefritis anti membran basal glomerulus. Karena pemeriksaan ini

memiliki sensitivitas yang rendah, perlu diketahui bahwa hasil pemeriksaan auto-antibodi yang negatif tidak menyingkirkan diagnosis glomerulonefritis anti membran basal glomerulus. Pada pasien dengan anti-GBM positif, pemeriksaan ANCA perlu dilakukan karena hingga 38% pasien juga memiliki auto-antibodi ANCA.<sup>8</sup>

Pada biopsi ginjal, pemeriksaan dengan mikroskop cahaya biasanya menunjukkan gambaran glomerulonefritis kresentik. Konsisten dengan adanya antibodi anti-GBM pada serum, pada pemeriksaan imunofluoresensi terdapat deposit imunoglobulin G (IgG) yang linier sepanjang kapiler glomerulus.<sup>3,8</sup> Sebagian kecil pasien tidak memiliki glomerulonefritis jelas yang mendasari dan atau dianggap sebagai GNPC “idiopatik”.<sup>4</sup>

### **Tata laksana**

Tata laksana GNPC dibagi menjadi dua bagian yaitu tata laksana spesifik untuk mengatasi peradangan pada ginjal dan tata laksana akibat kelainan glomerulus.<sup>3</sup> Penyakit GNPC yang tidak diobati akan cepat berkembang menjadi penyakit ginjal stadium akhir, sehingga terapi spesifik berdasarkan penyebab dimulai secepatnya meskipun bukti pendukung keberhasilan terapi tersebut masih belum memadai.<sup>3,8,21</sup> Tata laksana akibat kelainan glomerulus juga sangat penting.<sup>3</sup> Pasien dengan glomerulonefritis kresentik perlu mendapatkan terapi suportif untuk mengontrol komplikasi penyakit glomerulus seperti uremia, hipervolemia, hipertensi, hiperkalemia, dan asidosis metabolik. Jika diperlukan, dialisis dan ultrafiltrasi dapat dilakukan.<sup>8</sup>

### **Tata laksana spesifik GNPC kompleks imun**

Pasien dengan GNPC kompleks imun ditata laksana berdasarkan penyebabnya seperti nefritis lupus, purpura Henoch-

Schönlein, atau glomerulonefritis primer.<sup>3,8</sup> Glomerulonefritis progresif cepat pasca infeksi memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan GNPC lainnya.<sup>3</sup> Penelitian Couser *et al.*,<sup>5</sup> menunjukkan 50% pasien GNPC pasca infeksi dapat pulih secara spontan tanpa terapi spesifik apa pun, 18% pasien mengalami pemulihan parsial, dan sebanyak 32% pasien menjadi gagal ginjal stadium akhir. Zent *et al.*,<sup>22</sup> melaporkan prognosis yang lebih buruk pada penelitiannya di Afrika Selatan. Berdasarkan penelitian dengan besar sampel yang kecil, penggunaan terapi immunosupresan yaitu kortikosteroid memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan tanpa immunosupresan. Rekomendasi tersebut belum cukup kuat karena jumlah pasien yang diteliti terlalu sedikit. Penelitian pada subjek dewasa menunjukkan tata laksana GNPC dengan kortikosteroid dan anti hipertensi dapat memperbaiki fungsi ginjal dan mengurangi proteinuria.<sup>21</sup> Penelitian pada anak juga menyatakan bahwa terapi immunosupresan pada GNPC akan memperbaiki prognosis.<sup>23</sup> Kombinasi kortikosteroid dan sitotoksik siklofosfamid memberikan respons terapi yang baik seperti pemberian metilprednisolon puls dengan siklofosfamid oral atau siklofosfamid puls dengan kortikosteroid oral. Selain steroid dan siklofosfamid, dapat juga dipertimbangkan pemberian immunosupresan lain.

Pada GNPC yang memiliki gambaran histopatologi tanpa *crescent* dan perubahan glomerulus hanya berupa proliferasi endokapiler, misalnya pada GNAPS klasik, prognosis ginjal umumnya baik. Pada pasien seperti itu pemberian immunosupresan tidak memberi manfaat yang lebih jika dibandingkan dengan terapi suportif saja.<sup>3,8</sup>

Data mengenai tata laksana spesifik GNPC kompleks imun masih sangat terbatas dengan angka keberhasilan yang

rendah. Pendekatan molekular di masa mendatang diharapkan dapat menjadi terapi yang lebih efektif dan aman.<sup>24,25</sup> Efektivitas dan keamanan terapi molekular seperti antibodi monoklonal atau farmakoterapi yang menghambat transduksi sinyal masih dalam penelitian.<sup>26</sup>

### ***Penanganan akibat kelainan glomerulus***

Hipertensi sering terjadi pada pasien dengan penyakit glomerular akut. Salah satu penyebabnya adalah peningkatan volume intravaskuler. Karena itu perlu dilakukan usaha untuk menurunkan volume intravaskuler, misalnya dengan restriksi asupan air dan garam serta penggunaan diuretik. Berbagai obat vasodilator cukup efektif untuk menurunkan tekanan darah. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACE *inhibitor*) kadang-kadang kurang bermanfaat karena efek supresi sistem renin-angiotensin. *Acute kidney injury* perlu ditata laksana dengan segera dengan mengatur keseimbangan cairan dan elektrolit, balans cairan, dan pemberian diuretik. Gangguan elektrolit dan asidosis metabolik harus segera ditanggulangi. Suplementasi kalsium sebanyak 1 g/hari dan vitamin D 800 IU perlu diberikan untuk mencegah balans negatif kalsium.<sup>3</sup> Jika cara tersebut tidak berhasil, khususnya apabila pasien mengalami oliguria berat, maka dialisis dan ultrafiltrasi perlu dilakukan. Dialisis juga diperlukan pada beberapa keadaan lain seperti hiperkalemia yang tidak responsif dengan terapi konservatif, asidosis metabolik, dan sindrom uremik.

Pemantauan klinis dan laboratoris perlu dilakukan pada pasien GNPC. Pemantauan tersebut ditujukan baik untuk menilai perjalanan penyakit maupun evaluasi fungsi ginjal.<sup>3</sup>



## Prognosis

Prognosis GNPC pada umumnya buruk, khususnya apabila terjadi keterlambatan diagnosis dan tata laksana.<sup>7,9</sup> Secara umum prognosis ginjal pada GNPC tidak baik, bahkan setelah pengobatan dengan steroid oral dan sitotoksik.<sup>8</sup> Koyama *et al.*,<sup>27</sup> di Jepang melaporkan bahwa angka kesintasan pasien GNPC setelah enam bulan adalah 86,1%, dan kesintasan ginjal setelah enam bulan adalah 81,8%. Hipertensi persisten dan proteinuria merupakan petanda utama prognosis buruk fungsi ginjal pada pasien GNPC,<sup>28</sup> dan sering ditemukan pada pasien dengan lupus eritematosus sistemik, nefropati IgA, dan nefritis purpura Henoch-Schönlein. Kombinasi terapi metilprednisolon dosis pulsatif dengan siklofosamid oral, efektif terutama pada pasien dengan granulomatosis Wegener. Plasmaferesis terbukti efektif pada beberapa kasus.<sup>4</sup> Penyakit ginjal stadium akhir biasanya muncul setelah 2-3 tahun. Anak dengan GNPC yang berhubungan dengan GNAPS dapat sembuh spontan.<sup>4</sup>

## Penutup

GNPC mempunyai perjalanan klinis khas yaitu penurunan fungsi ginjal yang cepat dan harus ditangani sesuai penyebab. Secara umum prognosis GNPC kurang baik, bahkan setelah pengobatan dengan steroid atau sitotoksik.

## Daftar pustaka

1. Rauf S, Albar H, Aras J. Konsensus glomerulonefritis akut pasca *Streptococcus*. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2012.
2. Noer MS. Gomerulonefritis akut pasca *Streptococcus*. Dalam: Noer MS, Soemyarso NA, Subandiyah K, Prasetyo RV, Alatas H, Tambunan T, *et al.*, penyunting. Kompedium nefrologi anak. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2011. h. 57-61.
3. Jindal K. Management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int.* 1999;55:S33-40.
4. Davis ID, Avner ED. Conditions particularly associated with hematuria. Dalam: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, penyunting. *Nelson Textbook of Pediatrics Edisi ke-18*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. h. 2179-80.
5. Couser W. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanism, and therapy *Am J Kidney Dis.* 1988;11:449-64.
6. Shroff KJ, Ravichandran RR, Acharya VN. ASO titre and serum complement in post-streptococcal glomerulonephritis. *J Postgrad Med.* 1984;30:27-32.
7. Dewan D, Gulati S, Sharma RK, Prasad N, Jain M, Gupta A, *et al.*. Clinical spectrum and outcome of crescentic glomerulonephritis in children in developing countries. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:389-94.
8. Anders HJ. Diagnosis and management of crescentic glomerulonephritis: state of the art. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2000;11:353-61.
9. Bagga A. Crescentic glomerulonephritis. Dalam: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, penyunting. *Pediatric nephrology*. Philadelphia: Springer; 2009 : 815-28.
10. Tipping PG, Kitching AR, Cunningham MA, Holdsworth SR. Immunopathogenesis of crescentic glomerulonephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1999;8:281-6.
11. Sasatomi Y, Kiyoshi Y, Takabayashi S. A clinical and pathological study on the characteristics and factors influencing the prognosis of crescentic glomerulonephritis using a cluster analysis. *Pathol Int.* 1999;49:781-5.
12. Jardim HM, Leake J, Risdon RA, Barratt TM, Dillon MJ. Crescentic glomerulonephritis in children. *Pediatr Nephrol.* 1992;6:231-5.
13. Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A, Vasudev AS, Bhuyan UN, Sundraem KR. Crescentic glomerulonephritis in children: a review of 43 cases. *Am J Nephrol.* 1992;12:155-61.
14. Southwest Pediatric Nephrology Study Group. A clinicopathologic study of crescentic glomerulonephritis in children. *Kidney Int.* 1985;27:450-8.
15. Miller MN, Baumal R, Poucell S, Steele BT. Incidence and prognostic importance of glomerular crescents in renal disease of childhood. *Am J Nephrol.* 1984;4:244-7.

16. Hricik DE, Chung-Park M, Sedor JR. Glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 1998;339:888-99.
17. Wiggins RC, Holzman LB, Legault DJ. Glomerular inflammation and crescent formation. Dalam: Neilson EG, Couser WG, penyunting. *Immune Renal Diseases.* Philadelphia: Lippincott Raven; 1997. h. 669.
18. Levin A. Management of membranoproliferative glomerulonephritis: evidence based recommendations. *Kidney Int.* 1999;70:S41-6.
19. Falk RJ, Jennette JC. ANCA small-vessel vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:314-22.
20. Ang C, Savige J, Dawborn J, *et al.* Antiglomerular basement membrane antibody-mediated disease with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:935-9.
21. Raff A, Hebert T, Pullman J, Coco M. Crescentic post-streptococcal glomerulonephritis with nephrotic syndrome in the adult: is aggressive therapy warranted. *Clin Nephrol.* 2005;63:375-80.
22. Zent R, Van Zyl, Smit R, Duffield M, Cassidy MJD. Crescentic nephritis at Groote Schuur hospital, South Africa: not a benign disease. *Clin Nephrol.* 1994;42:22-9.
23. Vijayakumar M. Acute and crescentic glomerulonephritis. *Indian J Pediatr.* 2002;69:1071-5.
24. Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. *Lancet.* 2005;365:1797-806.
25. Javaid B, Quigg RJ. Treatment of glomerulonephritis: will we ever have options other than steroids and cytotoxics. *Kidney Int.* 2005;67:1692-703.
26. Frederick TWK. Current pharmacotherapy for the treatment of crescentic glomerulonephritis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2006;15:1353-69.
27. Koyama A, Yamagata K, Makino H, Arimura Y, Wada T, Nitta K, *et al.* A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in japan: etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol.* 2009;13:633-50.
28. El-Husseini AA, Sheashaa HA, Sabry AA, Moustafa FE, Sobh MA. Acute postinfectious crescentic glomerulonephritis: clinicopathologic presentation and risk factors. *Int Urol Nephrol.* 2005;37:603-9.

## Tips Merancang Pemicu dalam *Problem-Based Learning*

Mardiastuti H. Wahid

Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia  
Unit Pendidikan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

### Abstrak

*Problem-based learning* (PBL) adalah metode belajar bagi mahasiswa dengan pendekatan pembelajaran pilihan yang menunjang prinsip *student-centered, active learning*. Prinsip dasar PBL adalah sekelompok mahasiswa menentukan kebutuhan belajarnya setelah mendiskusikan satu masalah/pemicu. Terdapat tiga elemen penting dalam PBL yaitu pemicu, fasilitator, dan diskusi kelompok mahasiswa. Keberhasilan implementasi PBL tergantung dari kualitas desain pemicu. Pemicu atau masalah dapat berupa deskripsi alamiah tentang suatu fenomena seperti fenomena fisiologis, biologis, psikologis, dan sosial. Pemicu seyogyanya disusun berdasarkan pengetahuan yang telah dimiliki mahasiswa sebelumnya (*prior knowledge*) dan derajat kompleksitas sesuai dengan tingkat pendidikan mahasiswa. Ada beberapa tipe pemicu antara lain *explanation problem, discussion problem, strategy problem, application problem, dan multilevel problem*. Dalam PBL, mahasiswa belajar keterampilan dan sikap yang sesuai dengan praktik kedokteran dan kehidupan mahasiswa. Termasuk di dalamnya cara berkomunikasi dengan sejawat dan orang awam; bekerja dalam tim, membangun inisiatif, berbagi informasi dan menghargai sesama. Selama proses penyusunan, pemicu dikaji secara berkesinambungan sebelum akhirnya disampaikan ke mahasiswa dan fasilitator. Setelah pemicu digunakan, langkah selanjutnya adalah umpan balik dari mahasiswa dan fasilitator.

**Kata kunci:** *problem-based learning, student-centered, active learning, kurikulum berbasis kompetensi, pemicu*

## Tips for Designing Triggers in *Problem-Based Learning*

### Abstract

*Problem-based learning* (PBL) is a method of learning for students as a chosen learning approach that supports the principle of student-centered active learning. The basic principle of PBL is that a group of students decide their own learning needs after discussing a problem/trigger. There are three key elements in PBL: trigger, facilitator, and group discussion. The efficacy of PBL implementation depends on the trigger design quality. Trigger can be a natural description of a physiological, biological, psychological or social phenomenon. Trigger should be arranged based on students' prior knowledge and degree of complexity according to their level of education. There are several types of trigger, i.e. explanation problem, discussion problem, strategy problem, application problem and multilevel problem. In PBL, students learn skills and behaviours according to medical practice and their daily lives. The skills and behaviours include how to communicate with colleagues and laymen, work in a team, build initiative, share information and appreciate others. During the arrangement process, trigger is assessed continually before it is finally delivered to students and facilitators. After the trigger is used, the next step is a feedback from students and facilitators.

**Keywords:** *Problem-based learning, student-centered, active learning, competency-based curriculum, trigger*

E-mail: mardiastutiw@yahoo.com

## Pendahuluan

*Problem-based learning* (PBL) adalah metode belajar bagi mahasiswa yang merupakan pendekatan pembelajaran pilihan yang menunjang prinsip *student-centered*, *active learning*, dan sudah diterapkan sejak tahun 90-an di Indonesia. Baru pada tahun 2005 banyak institusi pendidikan dokter di Indonesia memanfaatkannya sebagai suatu pendekatan pembelajaran pilihan yang menunjang prinsip *student-centered*, *active learning*. Kebijakan tersebut terkait dengan dicanangkannya kurikulum berbasis kompetensi oleh Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi (Dirjen Dikti) Kementerian Pendidikan Nasional.

Terdapat tiga elemen penting dalam PBL, yang salah satunya adalah pemicu. Elemen penting lainnya adalah fasilitator dan diskusi kelompok mahasiswa. Keberhasilan implementasi PBL tergantung pada kualitas disain pemicu.<sup>1</sup> Prinsip dasar PBL adalah sekelompok mahasiswa yang menentukan kebutuhan belajarnya setelah mahasiswa mendiskusikan sebuah masalah/pemicu.<sup>1</sup> Diskusi dilakukan dalam sekelompok kecil mahasiswa yang terdiri atas 8-10 orang dan dilakukan dua kali seminggu dengan durasi dua jam/sesi. Selama diskusi pertama, mahasiswa mengeksplorasi masalah dan menghasilkan berbagai pertanyaan yang belum terjawab. Berdasarkan berbagai pertanyaan tersebut, disusun *learning issues* yang menjadi kebutuhan pembelajaran mahasiswa. Hal itu akan memicu mahasiswa belajar mandiri (selama 2-3 hari) untuk memperoleh jawaban atas pertanyaan yang timbul pada sesi pertama.<sup>2</sup> Selanjutnya, pada diskusi sesi kedua, mahasiswa berkumpul untuk berbagi dan membandingkan pengetahuan, serta mengidentifikasi cakupan materi yang telah diperoleh selama belajar mandiri.<sup>1</sup> Mahasiswa menjelaskan fenomena yang terdapat dalam pemicu dan mengaitkan dengan masalah yang terdapat dalam pemicu sesuai dengan pengetahuan yang

telah dimiliki sebelumnya.<sup>2</sup> Dalam PBL, mahasiswa belajar keterampilan dan sikap yang sesuai dengan praktik kedokteran dan kehidupan mahasiswa, termasuk cara berkomunikasi dengan sejawat dan orang awam; bekerja dalam tim, membangun inisiatif, berbagi informasi, dan menghargai sesama.<sup>1</sup>

Dari uraian di atas dapat ditarik simpulan betapa pentingnya sebuah masalah/pemicu dalam diskusi PBL. Masalah merupakan motor dan pemicu proses pembelajaran,<sup>2,3</sup> namun, agar suatu proses pembelajaran terjadi secara nyata, dibutuhkan partisipasi aktif mahasiswa yang difasilitasi oleh seorang fasilitator. Dalam hal ini, fasilitator berperan mendorong mahasiswa untuk memperoleh pengetahuan yang mendalam, berpartisipasi aktif, serta memotivasi mahasiswa untuk belajar.<sup>2</sup> Masalah yang terdapat dalam pemicu secara tidak langsung akan memandu mahasiswa kepada sasaran pembelajaran yang telah ditetapkan.<sup>1</sup> Tujuan penulisan makalah ini adalah untuk memandu staf pengajar dalam menyusun pemicu yang baik. Tulisan ini akan menguraikan karakteristik, tipe, format, cara pemilihan, panduan perancangan, proses perancangan dan evaluasi pemicu.

### Karakteristik pemicu

Pemicu atau masalah dapat berupa deskripsi alamiah tentang suatu fenomena. Fenomena dapat berupa fenomena fisiologis, biologis, psikologis, dan sosial.<sup>2</sup> Pemicu seyogyanya disusun berdasarkan pengetahuan yang telah dimiliki mahasiswa sebelumnya (*prior knowledge*) dan kompleksitasnya sesuai dengan tingkat pendidikan mahasiswa. Selain itu, pemicu hendaknya berupa masalah yang relevan, seperti kehidupan profesional mahasiswa kelak di kemudian hari. Masalah hendaknya tepat sasaran, sehingga dapat selalu diingat dan membuka jalan untuk mencari pengetahuan lebih lanjut (memotivasi

mahasiswa untuk menggali pengetahuan). Di samping itu pemicu harus ditulis dengan baik, jelas, menarik dan ringkas; terstruktur, realistik sehingga memandu mahasiswa untuk dapat mencapai sasaran pembelajaran dengan mengintegrasikan ilmu dasar dan klinik. Sebuah pemicu diharapkan mampu memotivasi mahasiswa untuk belajar mandiri, berpikir kritis, dan belajar aktif dengan fokus pada pasien atau keluarganya.<sup>1,2,4,5</sup> Sebuah studi mengungkapkan bahwa kualitas pemicu yang baik berkorelasi secara signifikan dengan perolehan nilai mahasiswa.<sup>6</sup>

### Tipe pemicu

Kualitas pemicu sangat tergantung dari sasaran pembelajaran yang akan dicapai, tipe pemicu, dan format pemicu. Terdapat beberapa tipe pemicu yaitu:<sup>2</sup> (1) **Explanation problem** ditujukan agar mahasiswa memahami dan mampu menjelaskan struktur dan mekanisme yang mendasari masalah dalam pemicu. Pada umumnya pemicu jenis ini diterapkan pada mahasiswa tingkat 1 dan 2 dengan fokus pada fungsi normal manusia. (2) **Discussion problem** untuk mendorong mahasiswa memahami berbagai aspek dari suatu isu tertentu. Mahasiswa tidak diharapkan untuk memperoleh pemecahan masalah, oleh karenanya, pemicu jenis ini harus disusun dengan pernyataan yang jelas, familiar, namun dapat pula berupa pernyataan yang kontroversial (mahasiswa dapat memiliki beragam ide tentang isu yang diberikan). (3) **Strategy problem** ditujukan agar mahasiswa belajar keterampilan penalaran klinis yang rasional dan pengambilan keputusan berdasarkan pemahaman dan pengetahuan mengenai proses yang mendasari terjadinya suatu masalah. (4) **Application problem** bertujuan untuk menerapkan pengetahuan yang telah diperoleh mahasiswa pada simulasi situasi praktis. Melalui masalah tersebut, mahasiswa dapat mengintegrasikan pengetahuan dalam berbagai konteks.

(5) **Multilevel problem** menggambarkan perjalanan penyakit pasien secara rinci yang diberikan dalam beberapa tahap. Pada setiap tahap, mahasiswa diberi informasi tambahan mengenai pasien, sehingga mahasiswa dapat mempelajari patogenesis penyakit secara mendalam.<sup>2</sup>

### Format pemicu

Format pemicu dapat disajikan dalam bentuk narasi (tertulis), SOEP (*subjective, objective, evaluation, planning*), fenomena, *problem pack, sign pack, verbatim*, atau korespondensi.<sup>1,2</sup> Format pemicu dapat berupa beberapa kalimat atau cuplikan teks yang lebih panjang. Pemicu dapat pula berupa cuplikan rekaman audio/video, pasien nyata,<sup>7</sup> simulasi pasien,<sup>8</sup> rekam medik, gambar (*flow chart*), dan tugas. Selanjutnya, struktur pemicu meliputi judul, badan teks, atau materi audio visual.<sup>1</sup> Penggunaan pasien sebagai pemicu PBL bermanfaat oleh karena memperkuat kontekstualisasi dan relevansi proses pembelajaran, menarik, serta menggambarkan tujuan yang jelas. Manfaat lainnya mencakup: fokus terhadap isu penting, mendorong timbulnya tanggung jawab, menumbuhkan perasaan mahasiswa sebagai profesi kesehatan, empati, menghargai, dan lain sebagainya.<sup>7</sup> Format pemicu yang lebih terstruktur dapat diberikan pada awal masa studi dan kepada mahasiswa diberikan masalah klinik yang paling sederhana, sedangkan format yang kurang terstruktur akan lebih efektif jika diberikan setelah mahasiswa memperoleh pengalaman klinik dan sudah terbiasa dengan PBL.<sup>8</sup>

### Pemilihan pemicu

Dalam memilih masalah dalam pemicu, hendaknya mempertimbangkan beberapa hal berikut:<sup>1,3,8</sup> (1) Insiden/prevalensi menurut statistik kesehatan masyarakat. Dalam memilih pemicu, diupayakan memilih pemicu untuk

penyakit dengan insidens atau prevalensi yang tinggi karena penyakit inilah yang akan sering dihadapi oleh para mahasiswa jika kelak mereka terjun ke masyarakat, misalnya tentang diare, pneumonia, diabetes melitus, dan sebagainya. (2) Keparahan suatu kondisi, sesuatu yang membutuhkan perhatian atau perbaikan segera. Pemicu tentang keparahan kondisi tertentu akan membuat mahasiswa lebih terampil menghadapi keadaan kegawatan atau kondisi yang parah, misalnya tentang sesak nafas, kejang, atau penurunan kesadaran oleh berbagai penyakit. (3) Akurasi dan nilai prediksi suatu uji diagnostik. Pemicu tentang akurasi uji diagnostik membuat mahasiswa mengenal pemeriksaan penunjang diagnostik dengan akurasi dan nilai prediksi yang paling baik, misalnya pemeriksaan urinalisis, biakan bahan, atau pencitraan untuk mendiagnosis penyakit tertentu. (4) Kemampulaksanaan pemantauan kualitas pelayanan kesehatan yang tersedia. Dalam menentukan pemicu, kemampulaksanaan kualitas pelayanan kesehatan perlu menjadi pertimbangan agar mahasiswa dapat menyesuaikan tindakan yang akan dilakukan dengan kualitas layanan kesehatan yang tersedia, misalnya dalam menentukan jenis pemeriksaan radiologi atau laboratorium. (5) Kondisi yang memungkinkan intervensi atau pencegahan, terapi, rehabilitasi, kemungkinan perbaikan kualitas hidup. Berbagai keadaan atau penyakit dapat dicegah, dan jika tidak ditatalaksana dengan adekuat akan menyebabkan kecacatan seperti meningitis purulenta atau meningitis tuberkulosis yang dapat menyebabkan kecacatan yang memerlukan rehabilitasi. Penyakit ini dapat dicegah dengan berbagai upaya. (6) Kondisi yang memungkinkan integrasi multidisiplin. Dalam menentukan pemicu, perlu dipikirkan pemicu berupa kasus yang bersifat lintas bidang keilmuan sehingga mahasiswa dapat mengintegrasikan pemecahan beberapa masalah pada pemicu, misalnya diare pada pasien yang juga mengalami masalah

radang paru dan gizi kurang atau obesitas. (7) Kondisi yang menekankan pada konsep dasar. Dalam menghadapi masalah yang terjadi pada pasien, petugas kesehatan sering dihadapkan dengan berbagai pilihan karena kemajuan teknologi, misalnya dalam menentukan pemeriksaan pencitraan atau pemberian terapi. Untuk mengatasi hal tersebut, perlu memperhatikan konsep dasar atau indikasi pemeriksaan atau terapi yang akan diberikan. (8) Prototipe masalah. Berbagai masalah dapat dikelompokkan menjadi berbagai prototipe yang disesuaikan dengan kemampuan pelaksanaan. (9) Masalah yang diharapkan dapat diatasi oleh lulusan. Seorang lulusan hendaknya dapat mengatasi masalah pasien yang umum ditemukan pada masyarakat seperti masalah kegawatan keadaan pasien seperti pertolongan pertama pada kecelakaan, masalah yang menjadi masalah umum seperti masalah demam berdarah, dan sebagainya. (10) Merupakan tugas aktual/nyata. Pemicu seperti ini menekankan kepada mahasiswa akan tugas nyata ketika mereka melakukan tugas melayani pasien. (11) Kegagalan atau malfungsi suatu sistem. Kegagalan atau malfungsi sistem dapat digunakan sebagai pemicu seperti gagal jantung, gagal nafas, gagal ginjal, gagal hati, dan lain sebagainya. (12) Merupakan jalan yang lebih baik atau baru dalam melakukan sesuatu atau kebutuhan akan penemuan/disain baru. Perkembangan ilmu kedokteran yang pesat memunculkan berbagai kecanggihan teknologi dalam menegakkan diagnosis dan tata laksana pasien, namun sering menimbulkan masalah karena ketidak siapan petugas kesehatan atau biaya yang sangat mahal. Mahasiswa diharapkan dapat menentukan pilihan yang lebih baik di antara berbagai temuan teknologi yang baru tersebut. (13) Fenomena yang tidak dapat dijelaskan. Berbagai penyakit diketahui terjadi karena proses imunologis, tetapi bagaimana mekanismenya belum dapat dijelaskan, sehingga menimbulkan berbagai

pendapat. (14) Kesenjangan antara informasi dan pengetahuan. Tidak jarang bahwa dalam praktik kedokteran, ada kesenjangan antara informasi yang sudah diketahui masyarakat namun belum dapat dijelaskan secara menyeluruh. (15) Kondisi yang membutuhkan pengambilan keputusan. Hal tersebut dapat dipertimbangkan dalam pemilihan pemicu agar mahasiswa dapat mengambil keputusan dalam menghadapi pasien, misalnya kasus keadaan gawat darurat seperti kejang-kejang atau perdarahan.

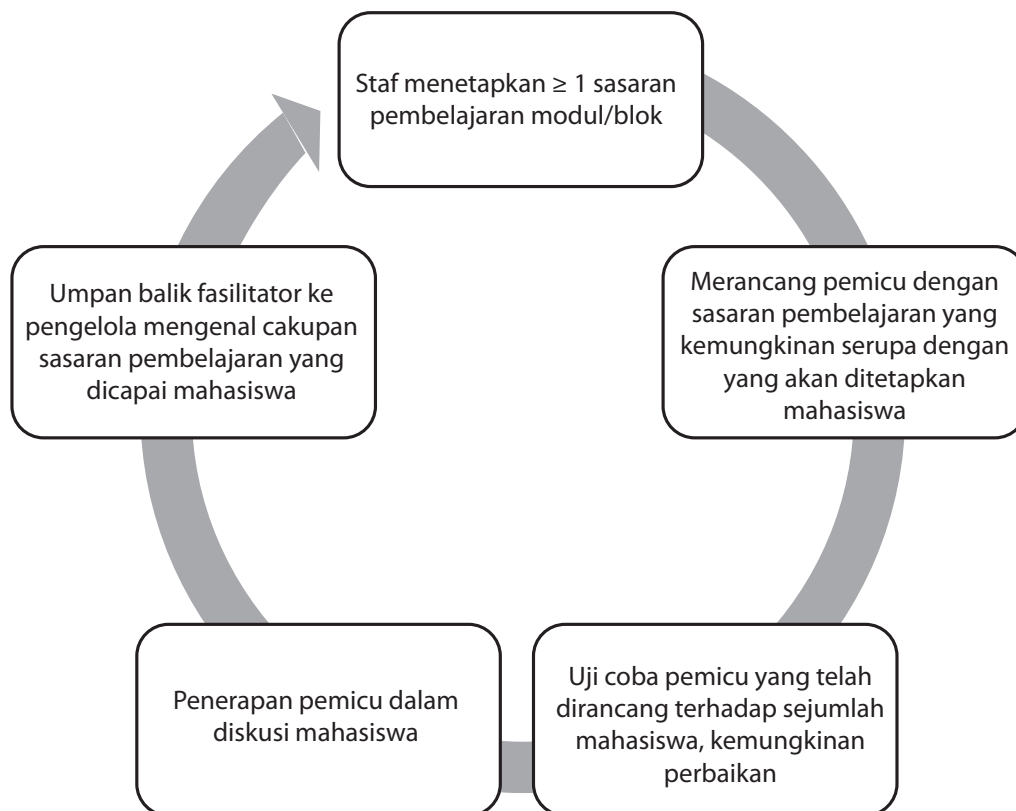
### Panduan perancangan pemicu

Pada penyusunan pemicu yang harus diingat adalah, masalah yang digunakan harus merupakan masalah dalam dunia nyata. Kemampuan pendidik dalam menggunakan

masalah secara kreatif merupakan hal yang penting dalam inovasi pendidikan. Rancangan pemicu harus dapat membangkitkan pengenalan terhadap masalah tertentu, pertimbangan terhadap kemungkinan adanya kesenjangan pada pengetahuan mahasiswa, keinginan mahasiswa untuk memecahkan masalah, dan persepsi mahasiswa bahwa mereka mampu memecahkan masalah. Pada beberapa kasus, mahasiswa dapat menerapkan pemecahan masalah tersebut.<sup>3</sup> Perlu diingat bahwa PBL bukan *problem solving*, namun merupakan pendekatan pembelajaran yang digunakan untuk memicu proses pembelajaran.<sup>9</sup>

### Proses perancangan pemicu

Proses perancangan pemicu berjalan secara sinambung, dimulai dari menetapkan



**Gambar 1.** Proses perancangan pemicu  
 Sumber: diadaptasi dari David *et al.*<sup>1</sup>

sasaran pembelajaran modul/blok dan dilanjutkan dengan perancangan pemicu. Setelah rancangan selesai, dilakukan uji coba pada sekelompok mahasiswa. Dengan melakukan uji coba, pengelola diberi kesempatan untuk dapat memperbaiki pemicu. Selanjutnya pemicu yang telah diperbaiki, diterapkan pada diskusi mahasiswa. Langkah terakhir adalah umpan balik dari fasilitator tentang capaian sasaran pembelajaran mahasiswa.<sup>1</sup>

### Evaluasi

Selama proses penyusunan, pemicu dikaji secara berkesinambungan sebelum akhirnya disampaikan kepada mahasiswa dan fasilitator. Setelah pemicu digunakan, langkah selanjutnya adalah umpan balik dari mahasiswa dan fasilitator. Untuk memperoleh umpan balik dari mahasiswa dapat digunakan kuesioner melalui media elektronik, sedangkan umpan balik dari fasilitator dapat diperoleh dari hasil pertemuan dengan fasilitator. Umpan balik dititikberatkan pada kesesuaian capaian sasaran pembelajaran yang telah ditetapkan pengelola pendidikan dengan sasaran pembelajaran yang teridentifikasi oleh mahasiswa.<sup>10</sup>

### Daftar Pustaka

1. David D, Patel L, Burdett K, Rangachari. Dalam: *Problem base learning in medicine: A practical guide for students and teachers*. London: Royal Society of Medicine Press; 2003.
2. Dolmans D, Ballendong HS. *Problem construction: A series on problem-based medical education*. Maastricht University; 2000.
3. Tan O. *Problem-based learning innovation: Using problems to power learning in the 21<sup>st</sup> century*. Singapore: Thomson Learning Asia; 2003.
4. Amin Z, Khoo HE. The tutor and the case writer. Dalam: *Basic in medical education*, edisi ke-2, Singapore: World Scientific Publishing; 2009:h.193-201.

5. Sefton AE. Problem-based learning. Dalam: Dent JA, Harden RM, penyunting. *A practical guide for medical teachers*, edisi ke-3, Edinburgh/Toronto: Churcill Livingston; 2009:h.174-80.
6. Sockalingam N, Rotgans J, Schmidt HG. Student and tutor perceptions on attributes of effective problems in problem-based learning. *Higher Educ*. 2011; 62: 1-16.
7. Dammers J, Spencer J, Thomas M. Using real patients in problem-based learning: students' comments on the value of using real patients as opposed to paper cases, in a problem-based learning module in general practices. *Med Educ*. 2001; 35 : 27-34.
8. Albanese MA. Problem-based learning. Dalam: Swanwick T, penyunting. *Understanding Medical Education: Evidence, Theory and Practice*. London: ASME, Wiley-Blackwell; 2010; 37-52.
9. Hendry GD, Lyon PM, Prosser M, Sze D. Conceptions of problem-based learning: the perspectives of students entering a problem-based medical problem. *Med Teach*. 2006; 28 : 573-5.
10. Azer SA, Peterson R, Guerrero APS, Edgren G. Twelve tips for constructing problem-based learning cases. *Med Teach* 2012; 34: 361-7.



## Apoptosis pada Penyakit Neurodegeneratif

Chyntia M. Sahetapi,<sup>1\*</sup> June M. M. Luhulima,<sup>2</sup> Abraham Simatupang,<sup>3,4</sup>  
Marwito Wiyanto,<sup>2,4</sup> Jan S. Purba<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Departemen Neurologi FKUKI, <sup>2</sup>Departemen Biomedik Dasar FKUKI,  
<sup>3</sup>Departemen Farmakologi Terapi FKUKI, <sup>4</sup>Pusat Penelitian Neurosains FKUKI

### Abstrak

Apoptosis atau kematian sel yang terencana adalah komponen normal perkembangan dan kesehatan organisme multiselular. Kematian sel merupakan respons dari berbagai rangsangan, yang selama proses apoptosis hal itu berjalan secara terkendali. Faktor genetik dan lingkungan yang bertanggung jawab terhadap penyakit neurodegeneratif, telah terbukti memiliki jalur yang sama dengan apoptosis, melibatkan stres oksidatif, homeostasis kalsium yang terganggu, disfungsi mitokondria, dan aktivasi protease sistein yang disebut kaspases. Kaskade kematian tersebut dapat dicegah oleh sinyal sintas, yang menekan radikal bebas dan menstabilkan homeostasis kalsium dan fungsi mitokondria. Sel di dalam sistem saraf pusat ikut mati pada penyakit neurodegeneratif akut maupun kronis. Hal itu mendasari gejala gangguan neurologis pada manusia, termasuk Alzheimer, Parkinson dan penyakit Huntington, stroke dan *amyotrophic lateral sclerosis*.

**Kata kunci:** apoptosis, homeostasis, mitokondria, penyakit neurodegeneratif

## Apoptosis on Neurodegenerative Disorder

### Abstract

Apoptosis or programmed cell death is a normal component of the development and health of multicellular organisms. Cells die in response to a variety of stimuli and during apoptosis they do so in a controlled, regulated fashion. The identification of specific genetic and environmental factors responsible for these diseases has bolstered evidence for a shared pathway of apoptosis, involving oxidative stress, perturbed calcium homeostasis, mitochondrial dysfunction, and activation of cysteine proteases called caspases. These death cascades are counteracted by survival signals, which suppress oxyradicals and stabilize calcium homeostasis and mitochondrial function. By the identification of mechanisms that either promote or prevent neuronal apoptosis come new approaches for preventing and treating neurodegenerative disorders. Cells within the central nervous system die during both acute and chronic neurodegenerative disorders and underlie the symptoms of many human neurological disorders, including Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases, stroke, and amyotrophic lateral sclerosis.

**Key words:** apoptosis, homeostasis, mitochondria, neurodegenerative disorder

\*CMS: Penulis koresponden; E-mail : chyntiams@ymail.com

## Pendahuluan

Apoptosis atau *programmed cell death* untuk pertama kalinya digambarkan oleh Kerr *et al.*,<sup>1</sup> yang menyimpulkan bahwa apoptosis dapat terjadi secara lokal tanpa mengakibatkan kerusakan pada sel yang berdekatan (sel tetangga). Keadaan tersebut berbeda dengan nekrosis yang merupakan kematian sel sebagai respons patologis yang mengakibatkan peradangan jaringan.<sup>2</sup> Apoptosis bertujuan mengatur proses pendewasaan organisme yaitu dalam tahap embriogenesis, homeostasis, serta untuk menghilangkan sel yang tidak berguna termasuk sel tua atau rusak, tanpa mengubah struktur anatomi organ.<sup>3,4</sup>

Kematian neuron akan memunculkan beberapa penyakit pada sistem saraf termasuk penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, penyakit Huntington, *stroke*, dan *amiotrophic lateral sclerosis*. Dalam konteks fisiologis, apoptosis terjadi kalau ada kerusakan pada sel atau sel yang tidak membutuhkan pertumbuhan serta *remodeling*. Dalam hal pertumbuhan dan *remodeling*, sel membutuhkan berupa neurotrofik.<sup>5,6</sup>

## Peran Apoptosis dalam Mengatur Homeostasis

Proses apoptosis diawali di mitokondria sebagai sumber protein seperti sitokrom C dan retikulum endoplasmik (RE) sebagai sumber Kalsium.<sup>7</sup> Kalsium berperan untuk pengaturan homeostasis serta pertahanan tubuh atau sistem imun. Apoptosis tidak hanya terjadi dalam mempertahankan stabilitas baik dalam jumlah dan besar sel pada jaringan yang berproliferasi seperti kulit, mukosa intestinal, dan sistem imun, akan tetapi juga berperan dalam proses pertumbuhan sistem saraf baik perifer maupun sentral. Peran apoptosis dalam sistem saraf dimulai dari saat genesis sinapsis dan selanjutnya pada masa pertumbuhan

maupun pada proses degenerasi.<sup>8</sup> Pada penyakit degenerasi seperti penyakit Alzheimer dan penyakit Parkinson, apoptosis merupakan proses yang tidak patologis.<sup>7</sup> Apoptosis pada penyakit neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer terjadi secara lokal dan selektif hanya pada neuron yang mengakibatkan kehilangan konektivitas antar sinapsis. Diperkirakan kejadian tersebut yang mengawali proses degenerasi.<sup>9</sup> Apoptosis juga berperan dalam mengatur pertumbuhan serta menginduksi kematian jaringan embrio dan pertumbuhan jaringan spesifik seperti peningkatan sensitivitas kearah pembentukan tumor. Stimulasi apoptosis pada tumor sangat penting diketahui sebagai dasar strategi terapi.<sup>8</sup>

## Beberapa Faktor yang Berperan dalam Apoptosis Neuron

Apoptosis dapat dipicu oleh berbagai ragam stimuli termasuk aktivitas jalar *death receptor* (DR) oleh sitokin seperti *tumor necrosis factor* (TNF- $\alpha$ ) dan protein Fas, insufisiensi hormon pertumbuhan *growth hormone* (GH), toksin, stres oksidatif, influks kalsium melalui kanal ion di selaput membran, atau keluarnya kalsium dari RE.<sup>7</sup>

Proses apoptosis terjadi melalui dua jalur utama yakni: jalur ekstrinsik atau *death receptor pathway*, dan jalur intrinsik atau jalur mitokondria. Pada jalur ekstrinsik, apoptosis dimulai setelah DR pada membran plasma berikatan dengan protein Fas, suatu *glycosylated cell-surface protein* dengan berat molekul 42-52 kDa atau dengan TNF- $\alpha$  yang diproduksi oleh limfosit T atau makrofag yang mengalami sensitisasi. Reaksi tersebut akan diikuti oleh *apoptotic pathway* yang terdiri atas seperangkat enzim seperti *Fas-associated death domain* (FADD), *tumor necrosis factor receptor* (TNFR)-associated *death domain* (TRADD), kaspase 8 dan 10, sebagai penggerak efektor apoptosis. Sebagian induksi yang berasal dari TNF- $\alpha$

juga akan menstimulasi mitokondria.<sup>10,11</sup>

Pada jalur intrinsik yang terjadi intraselular, akan muncul inisiasi apoptosis oleh produksi biokimia yang berasal dari stres intraselular, seperti stres oksidatif, perubahan redoks, ikatan kovalen dan peroksidasi lipid.<sup>12</sup> Pada beberapa penelitian hewan coba ditemukan relevansi sinyal intrinsik terhadap apoptosis pada sel saraf.<sup>13</sup> Kerusakan DNA baik terjadi herediter maupun karena induksi mengakibatkan peningkatan supresi ekspresi tumor p53 (protein yang berfungsi menekan tumor, dan mengatur bagian-bagian sel untuk mencegah sel berkembang dan membagi terlalu cepat dengan cara yang tidak terkontrol), peningkatan influks kalsium akibat stimulasi berlebihan terhadap reseptor glutamat, kerusakan komponen membran plasma, formasi radikal bebas (stres oksidatif), dan stres metabolik (hipoksia dan hipoglikemia). Keadaan itu menyebabkan kerusakan membran mitokondria yang mengakibatkan keluarnya sitokrom C dan *apoptosis-inducing factor* yang berakhir pada kematian sel.<sup>14</sup> Kalsium akan memberikan sinyal terhadap mitokondria yang menyebabkan perubahan pada mitokondria, dimulai dengan terbukanya membran bagian luar, diikuti pembengkakan matriks, dan hilangnya potensial membran hingga keluarnya berbagai jenis protein mitokondria termasuk sitokrom C sebagai aktivator kaspase. Selanjutnya sitokrom C mengaktifasi kaspase 9 yang menggerakkan efektor apoptosis.<sup>15</sup> Pada proses tersebut terjadi kerusakan membran RE hingga kalsium keluar dari RE yang mengakibatkan penumpukan kalsium di area intraselular. Apoptosis akan menghasilkan *apoptotic bodies* yang terdiri atas fragmen sisa sel, dan akan difagosit oleh sistem retikuloendotelial di sekitarnya.<sup>11</sup>

Proses apoptosis terdiri atas tiga tahapan dan sangat sulit dibedakan satu dengan yang lainnya, yakni tahap induksi, efektor, dan

degradasi. Tahap induksi tergantung pada *death-inducing signal* untuk mengaktifkan *proapoptotic signal transduction cascade*. Sinyal yang menginduksi apoptosis antara lain *reactive oxygen species* (ROS), *nitrogen intermediate*,  $Ca^{2+}$ ,<sup>16</sup> TNF- $\alpha$ , protein famili Bcl-2 (Bax dan Bad).<sup>17</sup> Tahapan efektor atau eksekusi dilaksanakan oleh *cysteinyll aspartate-specific proteinases* (*Caspases*), keluarga protease yang mengandung sistein pada sisi aktifnya. Pada degradasi, komponen sel yang sudah “hancur” akan mengalami autofagi termasuk vakuolisasi, degradasi isi sitoplasma dan kondensasi kromatin.

### Peran Kalsium pada Apoptosis

Strategi penanggulangan penyakit pada umumnya bersifat simptomatik, karena etiologi yang bervariasi sehingga target utama sangat sulit untuk ditemukan dan diketahui. Pada penelitian molekular ditemukan bahwa apoptosis, berkontribusi terhadap kehilangan neuron pada penyakit neurodegeneratif.<sup>7</sup> Apoptosis pada penyakit neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer dapat dipicu oleh keberadaan amiloid yang dianggap sebagai bahan toksik. Bahan toksik itu memicu terbentuknya stres oksidatif intraselular yang berlanjut pada peningkatan  $Ca^{2+}$  terutama pada sel yang sangat peka terhadap toksin.<sup>18</sup> Dengan demikian pengetahuan tentang proses apoptosis ini penting untuk mengatur strategi pengobatan melalui interupsi sinyal jaringan yang mengarah pada kerusakan sel, baik sel saraf, sel sistem imun, maupun yang lainnya. Pengendalian proses apoptosis secara mendasar diharapkan dapat mencapai target maksimum dalam hal terapi baik memperlambat proses (misalnya pada penyakit degeneratif) maupun menghentikan proses pertumbuhan seperti terapi tumor. Kalsium berfungsi sebagai pembawa pesan kedua sehingga konsentrasinya di beberapa

komponen sel harus dikontrol secara tepat. Jika konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  sitosol meningkat, maka masuknya ion  $\text{Ca}^{2+}$  ke mitokondria juga meningkat, sementara kecepatan untuk keluar dari sel stabil. Sebaliknya jika konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  sitosol menurun, maka pemasukan juga menurun hingga laju pengeluaran melebihi laju pemasukan. Mitokondria seperti halnya dengan RE, juga berfungsi sebagai tempat penyimpanan kalsium.

Peran kalsium begitu penting terutama karena bertanggungjawab dalam pengaturan berbagai proses fisiologis serta terlibat dalam mempertahankan homeostasis pada keadaan patologis penyakit kardiovaskular, sistem imun, dan susunan saraf.<sup>7</sup> Disebutkan juga bahwa mitokondria berfungsi sebagai dapar terhadap konsentrasi ion kalsium. Hasil penelitian membuktikan bahwa keluarnya kalsium dari RE bersamaan dengan keluarnya sitokrom C dari mitokondria yang merupakan fenomena apoptosis. Boehning *et al.*,<sup>19</sup> mengidentifikasi Kalsium sebagai pembawa pesan yang mengatur mitokondria dan ER untuk berinteraksi atas terjadinya apoptosis melalui aktivitas kaspase dan sitokrom C serta enzim lain seperti nuklease.

## Penutup

Apoptosis merupakan kematian sel yang terprogram dan bertujuan mengatur homeostasis kehidupan sel, yaitu mengatur keseimbangan penyesuaian masa pertumbuhan akibat kerusakan ataupun penuaan sel, dan tidak terbatas pada satu jenis penyakit. Peran mitokondria dalam pengaturan sekresi protein sitokrom C, dan peran RE sebagai sumber kalsium menentukan saat terjadinya apoptosis. Kerusakan DNA baik secara hereditas maupun akibat induksi akan menyebabkan influx kalsium yang berdampak pada kerusakan mitokondria serta sekresi sitokrom C sebagai penggerak

apoptosis. Pada keadaan kalsium berlebihan atau kerusakan kompartemen sel, kalsium intraselular menyebabkan sitotoksitas sebagai pemicu apoptosis maupun nekrosis. Hal itu yang terjadi pada penyakit neurodegeneratif, penyakit autoimun, tumor berbasis pada resistensi terhadap apoptosis, infeksi dan beberapa penyakit lainnya.

## Daftar Pustaka

1. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972; 26: 239-57.
2. Mitchell RN, Cotran RS. Cell injury, death and adaptation. In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (eds.). *Basic Pathology*, Philadelphia : WB Saunders, 1997: h. 4-16.
3. Grodzicky T, Elkon KB. Apoptosis: A case where too much or too little can lead to autoimmunity. *Mt Sinay J Med*. 2002; 69: 208-19.
4. Wyllie AH. Apoptosis. *Br J Cancer*. 1993; 67: 205-8.
5. Barde YA. Trophic factors and neuronal survival. *Neuron*. 1989; 2: 1525-34.
6. Mattson MP, Lindvall O. Neurotrophic factor and cytokine signaling in the aging brain. In: Mattson MP, Geddes JW (eds). *The aging brain*. Greenwich: JAI Press; 1997. 299-345.
7. Mattson MP, Chan SL. Calcium orchestrates apoptosis. *Nat Cell Biol*. 2003; 5: 1041-3.
8. Mattson MP. Apoptosis in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2000; 1: 120-9.
9. Cotman CW, Anderson AJ. The brain's microenvironment, early functional loss, and the conversion to Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci*. 2000; 924: 112.
10. Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell*. 1997; 88: 355-65.
11. Yoon JG, Gores GJ. Death receptor-mediated apoptosis and the liver. *J Hepatol*. 2002; 37: 400-10.
12. Kaplowitz N. Biochemical and cellular metabolisms of toxic liver injury. *Semin Liver Dis*. 2002; 22: 137-44.
13. Yuan J, Yankner BA. Neuronal apoptosis sculpts the developing brain and has a potentially important role in neurodegenerative disease. *Nature*. 2000; 407: 802-9.

14. Kermer P, Liman J, Weishaupt AH, Baer M. Neuronal apoptosis in neurodegenerative disease: from basic research to clinical application. *Neurodegenerative Dis.* 2004; 1: 9-19.
15. Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science.* 1998; 281: 1309-12.
16. Gibson GE, Zang H, Xu H, Park LCH, Jeitner TM. Oxidative stress increase internal calcium stores and reduces a key mitochondrial enzymes. *Biochem Biophys Acta.* 2001; 1588: 177-89.
17. Esposti MD, Hatzinisirou I, McLennan H, Ralph S. Bcl-2 and mitochondrial oxygen radicals: New approaches with reactive oxygen species-sensitive probes. *J Biol Chem.* 1999; 98: 134-43.
18. Haslett C, Savill J. Why is apoptosis important to clinicians?. *Br Med J.* 2001; 322: 1499-500.
19. Boehning D, Patterson RL, Sedaghat L, Glebova NO, Snyder SH. Cytochrom binds inositol (1,4,5) trisphosphate receptors, amplifying calcium-dependent apoptosis. *Nat Cell Biol.* 2003; 5: 1051-61.

