

MAJALAH KEDOKTERAN UKI

Medical Journal of the Christian University of Indonesia

DAFTAR ISI

Editorial

- Infeksi oportunistik pada AIDS
Retno Wahyuningsih58-59
- Infeksi Oportunistik pada Pasien Terinfeksi HIV di Rumah Sakit dr. Soedarso,
Pontianak, Kalimantan Barat
Diana Natalia, Wiwi E. Susanti, Afifah Mukarromah.....60-66
- Gambaran Klinis Penderita Demam Dengue di Rumah Sakit Umum UKI
Catharina D.W. Utami, Santa U. Marpaung, Gilbert W.S. Simanjuntak.....67-74
- Profil Otitis Media Supuratif Kronik di RSU Universitas Kristen Indonesia, Jakarta
Dennis Rafi, Manuel M. A. Panjaitan, Bambang S.R. Utomo.....75-79
- Nutrient Composition of Two Edible Indonesian Marine Seaweeds
from Binuangen Coast, Banten
Lili Indrawati, Nugroho Abikusno, Thamrin Wikanta.....80-83
- Laporan Kasus: Otitis Media Supuratif Kronik Tipe Kolestomatoma dengan
Fistel Kutaneus Multipel dan Kelainan Kongenital Telinga Luar Unilateral
Fransiskus Poluan, Arif Dermawan, Lina Lasminingrum, Bogi Soeseno.....84-89
- Tata Laksana Sindrom Nefrotik Resisten Steroid pada Anak
Sudung O. Pardede, Ludi D. Rahmartani.....90-99
- Cryptococcus neoformans*: Ekologi, Faktor Virulensi, Patogenesis dan Identifikasi
Machrumnizar, Wellyzar Sjamsuridzal, Retno Wahyuningsih.....100-111



ISSN No 0216-4752 No.
Tahun XXXII
April - Juni 2016

2



**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. Forman E. Siagian, M.Biomed
dr. Tigor P. Simanjuntak, Sp.OG, M.Kes
Dr. dr. Lili Indrawati, M.Kes
dr. Hildebrand H. V. Watupongoh, Sp.PD
dr. Donnie L. Gaol, Sp.PD
Eva Suarthana, MD.,MSc, Ph.D
(Kanada)

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

Sekretariat :
Tarmini

Alamat Redaksi :
Fakultas Kedokteran UKI
Jl. Mayjen Sutoyo Cawang No. 2
Jakarta Timur 13630
Telepon: (021) 29362026, Ext 2665 Faks. (021) 29362036
E-mail : majalahfk@uki.ac.id
majalah_fkuki@yahoo.com

Penerbit :
Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Indonesia



DAFTAR ISI

Editorial

- Infeksi oportunistik pada AIDS
Retno Wahyuningsih58-59
- Infeksi Oportunistik pada Pasien Terinfeksi HIV di Rumah Sakit dr. Soedarso,
Pontianak, Kalimantan Barat
Diana Natalia, Wiwi E. Susanti, Afifah Mukarromah.....60-66
- Gambaran Klinis Penderita Demam Dengue di Rumah Sakit Umum UKI
Catharina D.W. Utami, Santa U. Marpaung, Gilbert W.S. Simanjuntak.....67-74
- Profil Otitis Media Supuratif Kronik di RSU Universitas Kristen Indonesia, Jakarta
Dennis Rafi, Manuel M. A. Panjaitan, Bambang S.R. Utomo.....75-79
- Nutrient Composition of Two Edible Indonesian Marine Seaweeds
from Binuangen Coast, Banten
Lili Indrawati, Nugroho Abikusno, Thamrin Wikanta.....80-83
- Laporan Kasus: Otitis Media Supuratif Kronik Tipe Kolesteatoma dengan
Fistel Kutaneus Multipel dan Kelainan Kongenital Telinga Luar Unilateral
Fransiskus Poluan, Arif Dermawan, Lina Lasminingrum, Bogi Soeseno.....84-89
- Tata Laksana Sindrom Nefrotik Resisten Steroid pada Anak
Sudung O. Pardede, Ludi D. Rahmartani.....90-99
- Cryptococcus neoformans*: Ekologi, Faktor Virulensi, Patogenesis dan Identifikasi
Machrumnizar, Wellyzar Sjamsuridzal, Retno Wahyuningsih.....100-111

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, atau majalahfk@uki.ac.id 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 atau hewan 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 3 Februari 2007.

Disertasi:

Wila Wiryana 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 SO, 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.

Editorial

Infeksi oportunistik pada AIDS

Retno Wahyuningsih

Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

AIDS merupakan fase akhir infeksi HIV yang terjadi bila pasien terinfeksi HIV tidak mendapatkan pengobatan anti retro viral (ARV) yang memadai. Pada kondisi tersebut pasien rentan untuk mendapatkan infeksi yang disebabkan oleh mikro-organisme lain atau lazim disebut sebagai infeksi oportunistik (IO). Infeksi oportunistik terjadi bila jumlah limfosit CD4 sebagai parameter gangguan kekebalan menurun sampai ke titik kritis < 200 sel/ μ L. Pada kondisi tersebut sejumlah mikro-organisme patogen atau saprofit pada tubuh manusia berpotensi menyebabkan infeksi. Kematian pada AIDS seringkali disebabkan oleh IO dibandingkan oleh virus HIV.

Tuberkulosis yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* merupakan IO yang paling sering ditemukan disusul oleh berbagai mikroba seperti jamur *Cryptococcus* dan protozoa *Toxoplasma gondii*. Keduanya menyebabkan kelainan pada susunan saraf pusat (SSP) yakni meningitis oleh *Cryptococcus* dan ensefalitis oleh *T. gondii*. Selanjutnya *Pneumocystis jiroveci* menyebabkan kelainan paru berat yang sering kali menyebabkan kematian. *Cryptosporidium* golongan protozoa yang hidup di usus, virus sitomegalo yang dapat hidup dalam tubuh manusia selama bertahun-tahun tanpa gejala dan beberapa jenis jamur seperti *Candida* spp., organisme saprofit yang hidup dalam saluran cerna manusia termasuk rongga mulut, sering ditemukan menyebabkan kandidosis orofarings.¹⁻³ Semua mikro-organisme di atas dapat hidup dalam tubuh manusia tanpa menyebabkan penyakit bahkan beberapa di antaranya seperti *Candida* spp. adalah bagian *gut microbiome* yang hidup sebagai komensal.⁴ Penurunan kekebalan dapat mengaktifkan faktor virulensi yang dimiliki mikro-organisme tersebut, yang berada dalam

keadaan *dormant* saat hidup sebagai saprofit atau komensal.

Pemberian obat ARV akan memperbaiki sistem kekebalan sehingga meningkatkan pula kemampuan tubuh menghadapi infeksi secara umum. Sebagai konsekuensi pemberian ARV, prevalensi IO menurun, namun tetap ada pasien terinfeksi HIV yang menderita IO karena berbagai sebab. Pasien kerap tidak menyadari dirinya terinfeksi HIV sampai munculnya IO dan kemudian di diagnosis sebagai HIV-AIDS. Selain itu di wilayah terpencil dengan peralatan terbatas, IO dapat menjadi tanda bahwa seseorang terinfeksi HIV dan sedang memasuki fase AIDS. Infeksi oportunistik dalam hal ini menjadi AIDS *defining illness* atau munculnya IO menunjukkan bahwa pasien terinfeksi HIV telah memasuki fase AIDS. Hal lain yang harus dipertimbangkan adalah kondisi seperti di Uganda, Afrika. Pengaruh pengobatan ARV terhadap penurunan prevalensi IO pada infeksi HIV tidak lah merata. Kandidosis oral dan tuberkulosis memperlihatkan kecenderungan penurunan yang bermakna, namun tidak ada penurunan bermakna pada meningitis akibat *Cryptococcus*.⁵ Sehingga mengetahui IO dan tatalaksananya merupakan hal yang penting.

Laporan tentang IO di Indonesia belum mewakili kejadian di tiap wilayah. Sedikitnya laporan tentang IO di Indonesia agaknya terletak antara lain pada terbatasnya kemampuan diagnostik di berbagai laboratorium yang menangani IO pada infeksi HIV. Di Indonesia ada beberapa laporan tentang IO. Dua laporan dari wilayah Sumatera, yakni dari Padang,⁶ Banda Aceh,⁷ dan dari Bali,⁸ melaporkan tentang berbagai jenis IO di wilayah masing-masing. Imran,⁹ di Jakarta melaporkan tentang IO pada otak penderita AIDS di Rumah Sakit Cipto

Mangunkusumo, Jakarta, sementara Ridhawati *et al.*,¹⁰ melaporkan tentang kriptokokosis di Jakarta sebagai salah satu infeksi penyebab kematian pasien terinfeksi HIV yang sering ditemukan. Yuniastuti *et al.*,¹¹ menjelaskan tentang berbagai IO pada pasien terinfeksi HIV.

Pada penerbitan kali ini Natalia *et al* melaporkan tentang IO di RS. Dr. Sudarso, kota Pontianak Kalimantan Barat. Laporan Natalia *et al.* melengkapi laporan sebelumnya. Luasnya wilayah Indonesia tidak memungkinkan untuk mendapat gambaran menyeluruh dari satu laporan saja, namun diperlukan laporan dari tiap wilayah agar didapat gambaran seutuhnya, sehingga dapat digunakan sebagai landasan dalam pengambilan keputusan.

Infeksi oportunistik pada AIDS menunjukkan kondisi terminal atau mendekati terminal pada pasien AIDS yang tidak seluruhnya dapat diselamatkan. Selain itu tingginya prevalensi IO sedikit banyak menunjukkan bahwa kita masih harus terus memperbaiki diri dalam hal penanganan infeksi HIV. Selain penanganan IO pada pasien AIDS, pencegahan penularan HIV merupakan hal sangat penting yang tidak boleh dilupakan. Diharapkan dengan semakin baiknya pencegahan dan pengobatan infeksi HIV maka IO akan lenyap dan kematian akibat IO pada infeksi HIV dapat dicegah.

Daftar Pustaka

1. Holmes CB, Losina E, Walensky RP, Yazdanpanah Y, Freedberg KA. Review of human immunodeficiency virus type 1-related opportunistic infections in Sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2003; 36:652-62
2. Brooks JT, Kaplan JE, Holmes KK, Benson C, Pau A, Masur H. HIV-associated opportunistic infections—going, going, but not gone: the continued need for prevention and treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2009; 48:609-11.
3. CDC. Opportunistic infection. Diunduh dari: <http://www.cdc.gov/hiv/basics/livingwithhiv/opportunisticinfections.html> 21 Juni 2016
4. Homann OR, Dea J, Noble SM, Johnson AD. A phenotypic profile of the *candida albicans* regulatory network. *PLoS Genet*. 2009; 5(12): e1000783.
5. Rubaihayo J, Tumwesigye NM, Konde-Lule J. Trends in prevalence of selected opportunistic infections associated with HIV/AIDS in Uganda. *BMC Infect Dis*. 2015; 15:187.
6. Putri AJ, Darwin E, Efrida. Pola infeksi oportunistik yang menyebabkan kematian pada penyandang AIDS di RS Dr. M. Djamil Padang tahun 2010-2012. *J Kes Andalas*. 2015; 4(1): 10-6.
7. Jamil KF. Profil kadar CD4 terhadap infeksi oportunistik pada penderita *human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome* (HIV/AIDS) di RSUD Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. *J Kedok Syiah Kuala* 2014; 14: 76-80.
8. Imran D. Infeksi oportunistik otak di RSCM, Jakarta. Diunduh dari: <http://www.temanteman.org/indo/contentpage.php?id=144> , 21 Juni 2016.
9. Sjam R, Mulyati, Adawiyah R, Imran D, Wahyuningsih R. Cryptococcal meningitis among AIDS patients in Jakarta. *Maj Kedokt FK UKI*. 2012; 28: 165-6.
10. Ariani LNAW, Suryana K. Spektrum infeksi oportunistik pada klien klinik merpati RSUD Wangaya periode Januari - Februari 2014. Sumber tidak diketahui .
11. Yuniastuti E, Djauzi S, Djoerban Z. 2005. Infeksi Oportunistik pada AIDS. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. p.3-6

**Infeksi Oportunistik pada Pasien Terinfeksi HIV di Rumah Sakit dr. Soedarso,
Pontianak, Kalimantan Barat**

Diana Natalia,^{1*} Wiwi E Susanti,² Afifah Mukarromah³

¹Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura

²Klinik Melati Rumah Sakit Umum Daerah dr. Soedarso Kota Pontianak

³ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura

Abstrak

HIV menyerang sistem kekebalan tubuh manusia yaitu limfosit CD4. Dengan semakin berkembangnya penyakit di tubuh, jumlah limfosit CD4 juga semakin menurun dan dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi oportunistik. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui prevalensi infeksi oportunistik di Pontianak, Kalimantan Barat. Desain penelitian ini menggunakan studi deskriptif-retrospektif yang dilakukan di Klinik Melati RSUD dr. Soedarso, kota Pontianak tahun 2013 dengan jumlah 85 pasien terinfeksi HIV. Hasil penelitian didapatkan infeksi oportunistik yang tersering adalah tuberkulosis (27,9%), diikuti dengan diare (25,6%) dan kandidiasis orofarings (11,6%). Infeksi oportunistik terjadi pada 71,6% pasien, terutama pada pasien dengan jumlah CD4 < 200 sel/ μ L.

Kata kunci: koinfeksi, Orang dengan HIV/AIDS, prevalensi

**Opportunistic Infection Among HIV Infected Patient in dr. Soedarso Hospital,
Pontianak, West Kalimantan**

Abstract

HIV attacks CD4 lymphocytes immune system. As the disease develops in the body, the number of CD4 lymphocyte also decreases which can increase the risk of opportunistic infections. The purpose of this study was to evaluate the prevalence of opportunistic infections in Pontianak, west Kalimantan. This study use an descriptive-retrospective method. The study was conducted at Klinik Melati RSUD dr. Soedarso in 2013 in 85 HIV infected patients. The results showed the most common opportunistic infection was tuberculosis (27.9%), followed by diarrhea (25.6%) and oropharyngeal candidiasis (11.6%). Opportunistic infection occurred in 71,6 % patients, especially with CD4 count <200cell/ μ l.

Keywords: co-infection, people living with HIV/AIDS, prevalence

*DN: Penulis Koresponden; E-mail: dnat_2005@yahoo.com

Pendahuluan

Human immunodeficiency virus (HIV) adalah virus yang menyerang sistem kekebalan tubuh dan melemahkan kemampuan tubuh untuk melawan penyakit. Kumpulan gejala penyakit akibat lemahnya sistem kekebalan tubuh disebut AIDS.¹

Laporan epidemiologi AIDS global menunjukkan terdapat 34 juta orang terinfeksi HIV di seluruh dunia.² Di Indonesia jumlah kasus HIV dan AIDS yang dilaporkan pada tahun 2013 adalah 29 037 kasus HIV dan 5 608 kasus AIDS. Di Kalimantan Barat laporan tahun 1987 sampai dengan 31 Desember 2013 terdapat 3 973 pasien terinfeksi HIV dan 1 699 penderita AIDS³. Jumlah kasus HIV positif di RSUD dr Soedarso yang dilaporkan dari bulan Januari sampai Juni 2013 sebanyak 124 kasus.⁴ Prevalensi kasus HIV/AIDS adalah 0,027/1000 penduduk Kalimantan Barat dan insidens 8,12%.

Infeksi HIV mengakibatkan kerusakan pada sistem kekebalan tubuh yang antara lain ditandai oleh penurunan jumlah sel CD4, yang merupakan bagian penting sistem kekebalan. Jumlah CD4 darah merupakan salah satu parameter yang digunakan untuk mengetahui apakah pasien telah atau akan memasuki fase AIDS.⁵ Rusaknya sistem kekebalan menjadikan pasien rentan terhadap infeksi yang disebabkan oleh mikro-organisme lain. Infeksi yang disebabkan oleh mikro-organisme lain pada AIDS disebut sebagai infeksi oportunistik.⁶ Penurunan jumlah CD4 merupakan faktor resiko infeksi oportunistik pada AIDS.³ Infeksi oportunistik yang paling umum dijumpai di Indonesia adalah tuberkulosis paru, *pneumonia pneumocystis* (PCP), kandidiasis oral, diare, dermatitis, *herpes zooster*, *herpes simplex*, limfadenopati generalisata persisten, toksoplasmosis dan ensefalopati.⁴

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui prevalensi dan jenis infeksi oportunistik (IO) pada penderita HIV/AIDS di Klinik Melati RSUD dr. Soedarso, Pontianak tahun 2013.

Bahan dan Cara

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif-retrospektif. Penelitian dilakukan di Klinik Melati RSUD dr. Soedarso, kota Pontianak selama bulan Oktober-November 2014. Populasi penelitian ini adalah semua pasien baru rawat jalan HIV/AIDS di Klinik Melati RSUD dr. Soedarso, kota Pontianak pada bulan Januari sampai Desember tahun 2013. Data yang dianalisis berasal dari rekam medik pasien. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien baru dengan rekam medik lengkap.

Hasil

Dari hasil penelusuran rekam medis didapatkan jumlah pasien baru terinfeksi HIV sebanyak 124 orang, tetapi yang memenuhi kriteria inklusi penelitian ini 85 orang. Karakteristik pasien dapat dilihat pada Tabel 1.

Sebanyak 61 dari 85 (71%) pasien mengalami IO. Jenis IO yang ditemukan adalah infeksi jamur parasit, bakteri dan infeksi virus (Tabel 2). Juga ditemukan IO yang tidak diketahui penyebabnya karena diagnosis hanya ditegakkan berdasarkan gejala klinis. Sebanyak 48 dari 61 pasien (78,7 %) mempunyai hitung CD4 <200 sel/ μ l dan 13 pasien (21,3 %) dengan jumlah CD4 >200 sel/ μ l. Dua puluh satu (34,4%) pasien memiliki lebih dari satu IO (Tabel 3).

Dari 85 pasien terinfeksi HIV, delapan pasien (9,4%) telah meninggal dunia. Dari delapan pasien tersebut, empat menderita tuberkulosis, dua orang dengan diare dan dua orang tidak diketahui penyebab

kematiannya. Pasien yang meninggal dengan dua kejadian IO sebanyak satu orang, dengan satu IO sebanyak lima orang dan tanpa IO sebanyak satu orang.

Diskusi

Infeksi HIV menurunkan imunitas yang mengakibatkan penderita rentan terhadap infeksi oportunistik. Pada penelitian ini, kelompok terbanyak yang menderita infeksi HIV adalah laki-laki berusia 26-35 tahun. Menurut Vinay *et al.*,⁷ di India,

disebutkan bahwa usia produktif (21-40 tahun) menduduki prevalensi tertinggi infeksi HIV. Salah satu penyebabnya adalah perubahan pola transmisi HIV yang saat ini terjadi pada usia muda sehingga manifestasi AIDS juga terjadi pada usia tersebut. Sama halnya dengan di Indonesia, penderita HIV kebanyakan adalah laki-laki usia produktif.³ Kementerian Kesehatan menyatakan bahwa faktor risiko infeksi HIV pada laki-laki ialah *man, money* dan *mobile* dan umumnya pada usia produktif (>15 tahun).

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian (n=85)

Karakteristik Sampel	n	(%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	59	69,4
Perempuan	26	30,6
Usia		
6 - 15 tahun	1	1,2
16 - 25 tahun	10	11,8
26 - 35 tahun	45	52,9
36 - 45 tahun	14	16,5
46 - 55 tahun	10	11,8
56 - 65 tahun	4	4,7
Tanpa Keterangan	1	1,2
Pekerjaan		
Pegawai Swasta	44	51,8
Tanpa Keterangan	19	22,4
Ibu Rumah Tangga	16	18,8
PNS	2	2,4
Petani	1	1,2
Pelajar	1	1,2
Wiraniaga	1	1,2
Tidak Bekerja	1	1,2
Sumber Penularan		
Pelanggan Pekerja Seksual	34	40,0
Pasangan Risiko Tinggi	21	24,7
Pengguna Narkoba Suntik (Penasun)	3	3,5
Penularan Ibu ke Anak	2	2,4
Tanpa Keterangan	25	29,4

Tabel 2. Kejadian Infeksi Oportunistik

Penyebab Infeksi Oportunistik	n	%	Jumlah Sel CD4			
			< 200 / μ l	%	> 200 / μ l	%
Bakteri						
Tuberkulosis	24	27,9	21	24,4	3	3,5
Jamur						
Kandidiasis orofaring	10	11,6	6	7,0	4	4,7
Pneumocystis pneumonia (PCP)	4	4,7	3	3,5	1	1,2
Virus						
Hepatitis B	9	10,5	8	9,3	1	1,2
Herpes simplex	4	4,7	3	3,5	1	1,2
Herpes zooster	1	1,2	1	1,2	0	-
Protozoa						
Toksoplasmosis	2	2,3	2	2,3	0	-
Lain						
Diare	22	25,6	16	18,6	6	7,0
Dermatitis	8	9,3	7	8,1	1	1,2
Limfadenopati generalisata	2	2,3	2	2,3	0	-

Tabel 3. Infeksi Oportunistik pada pasien terinfeksi HIV

Kejadian Infeksi Oportunistik	n	%	Jumlah Sel CD4			
			< 200 / μ l	%	> 200 / μ l	%
Satu IO	40	47,1	30	35,3	10	11,8
Dua IO	18	21,2	15	17,6	3	3,5
Tiga IO	3	3,5	3	3,5	0	-
Tidak ada IO	24	28,2	8	9,4	16	18,8
Total	85	100,0	56	65,9	29	34,1

Infeksi oportunistik terjadi seiring menurunnya CD4 pada penderita HIV. Jumlah CD4 <200 sel/ μ l akan meningkatkan resiko IO. Jumlah CD4 yang rendah berkaitan dengan rendahnya respons imun terhadap infeksi dan juga pembentukan antibodi terhadap virus HIV. Penelitian Indah *et al.*, (dikutip dari Karjadi *et al.*⁸) mendapatkan risiko kematian pada penderita HIV dengan CD4 <50 sel/ μ l meningkat tiga

kali lipat dibandingkan dengan CD4 >50 sel/ μ l. Agaknya tinggi angka kematian dengan jumlah CD4 rendah berhubungan dengan IO yang merupakan penyebab kematian penting pada infeksi HIV.

Infeksi oportunistik terbanyak dalam penelitian ini adalah tuberkulosis (TB), yang disebabkan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (27,9 %). Tuberkulosis terutama terjadi pada pasien dengan jumlah sel CD4

<200 sel/ μ l (24,4%). Penelitian Lubis⁹ di Jakarta juga memperlihatkan bahwa tuberkulosis merupakan IO terbanyak pada HIV (67,4%). Infeksi *M. tuberculosis* dapat terjadi karena infeksi primer, reaktivasi infeksi laten ataupun infeksi berulang dari lingkungan. Risiko terjadinya TB pada orang dengan HIV berkisar antara 5–10% per tahun. Pada tahun 2000, beban HIV/TB global menunjukkan bahwa 9% dari 8,3 juta kasus TB pada orang dewasa (15–49 tahun) berhubungan dengan infeksi HIV. Angka ko-infeksi tertinggi terdapat di Afrika sub-Sahara, dan di Asia Tenggara terutama Myanmar dan Thailand.¹⁰ Tuberkulosis mempengaruhi perjalanan klinik penyakit HIV menjadi lebih buruk. Angka tuberkulosis pada pasien terinfeksi HIV 40 kali lebih tinggi dibanding orang yang tidak terinfeksi HIV.⁹

Diare menduduki urutan kedua terbanyak IO pada populasi HIV dalam penelitian ini (25,6%). Diare merupakan salah satu gejala yang paling umum pada infeksi HIV dan dialami oleh lebih dari 90% pasien dengan AIDS. Diare dan penurunan berat badan adalah prediktor independen kematian pada HIV/AIDS.¹¹ Bakteri yang dapat menyebabkan diare pada pasien terinfeksi HIV adalah: *Shigella* spp, *Salmonella* spp, *Campylobacter* spp, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Vibrio cholerae*, *Staphylococcus aureus*, *Pleisiomonas shigelloides*, *Aeromonas hydrophila* dan *Yersinia enterocolitica*.¹² Infeksi parasit oportunistik pada individu yang imunokompeten akan menyebabkan diare yang *self limited*, tetapi pada individu imunokompromis umumnya disertai dengan penurunan berat badan, anoreksia, sindroma malabsorpsi, bahkan demam dan nyeri abdomen bahkan kematian. Infeksi oportunistik oleh parasit *Cryptosporidium parvum*, *Blastocystis hominis* dan *Strongyloides stercoralis* sering dijumpai pada pasien terinfeksi HIV.^{13,14} Dalam

penelitian ini tidak diketahui organisme penyebab diare.

Kandidosis orofarings (KOF) merupakan infeksi *Candida* pada mukosa mulut dan jaringan sekitar. Infeksi pada rongga mulut biasanya berbentuk pseudomembran (*thrush*). Penyebab tersering adalah *C. albicans*, yang merupakan organisme komensal di rongga mulut, akan tetapi juga dapat disebabkan oleh *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* dan *Candida dubliniensis*.⁸ Kandidiasis orofarings merupakan infeksi oportunistik tersering pada penderita HIV. Kandidosis orofarings juga merupakan AIDS *defining illness*, sehingga munculnya KOF bahkan pada kadar CD4 yang masih dalam batas normal perlu diwaspadai karena mengindikasikan bahwa pasien terinfeksi HIV akan memasuki fase AIDS. Sebelum era HIV/AIDS, KOF tidak banyak dilaporkan pada orang non HIV. Kini, penelitian Bandar *et al*,¹⁵ menunjukkan 63,3% pasien terinfeksi HIV di Jakarta menderita KOF yang disebabkan *Candida albicans* (74,58%) dan *Candida* non *C. albicans* (*C. krusei*, *C. parapsilosis*, dan *C. tropicalis*).

Pneumocystis pneumonia (PCP) terjadi pada 20-30% pasien AIDS, bahkan dengan pengobatan sekalipun PCP dikaitkan dengan kematian 20-40% pasien terinfeksi HIV.¹¹ Infeksi PCP terjadi bila jumlah CD4 penderita <200 sel/ μ l. PCP merupakan infeksi oportunistik serius pada penderita HIV. Walaupun insidensnya dilaporkan menurun, PCP meningkat di negara dengan pendapatan per kapita yang rendah sampai sedang.¹⁶ Penelitian di RS. Cipto Mangunkusumo memperlihatkan kejadian PCP 13,4% pada penderita AIDS, namun data tersebut belum didukung dengan pembuktian laboratorium.¹⁷ Dalam penelitian terhadap 55 pasien AIDS dengan kelainan paru yang dirawat di beberapa rumah sakit di Jakarta, ditemukan delapan pasien menderita PCP. Jumlah CD4 pada pasien PCP tersebut <50 sel/ μ l dan lima pasien terbukti mengalami ko-infeksi

dengan TB.¹⁷ Dalam penelitian ini tiga dari empat pasien juga dengan CD4 <50 sel/ μ l, namun tidak disertai ko-infeksi TB.

Dalam hal IO yang disebabkan oleh virus pada penelitian ini didapatkan hepatitis B, *herpes simplex* dan *herpes zooster*. Virus herpes berkontribusi terhadap perkembangan penyakit HIV sebagai ko-faktor, meskipun mekanismenya yang tepat belum diketahui. *Herpes zooster* terjadi pada 8-11% pasien yang terinfeksi HIV.¹¹

Toksoplasmosis juga dapat ditemukan sebagai toksoplasmosis kongenital pada bayi yang dilahirkan oleh ibu dengan toksoplasmosis yang sering kali tidak bermanifestasi klinis pada ibu. Penelitian lain menemukan kadar Ig-antitoksoplasma yang tinggi pada orang Indonesia tanpa disertai manifestasi klinis.¹⁸ Pada pasien terinfeksi HIV toksoplasmosis ensefalitis dapat terjadi karena reaktivasi infeksi kronis. Pada penelitian ini didapatkan dua kasus toksoplasmosis ensefalitis dengan jumlah CD4 15 sel/ μ l dan 8 sel/ μ l.⁵ Toksoplasmosis ensefalitis merupakan infeksi susunan saraf pusat yang cukup sering pada penderita HIV dengan prevalensi 10%. Toksoplasmosis biasanya terjadi pada penderita HIV dengan CD4 <100 sel/ mm^3 dan terutama yang belum mendapat terapi pencegahan (profilaksis) dengan kotrimoksazol.^{7,8}

Penyebab dermatitis pada AIDS bermacam-macam dan prevalensinya berkisar antara 8-21% pada pasien terinfeksi HIV di India.¹¹ Pada penelitian ini didapatkan delapan kasus (10%) dermatitis yang diagnosis hanya ditegakkan berdasarkan effloresensi kulit. Kelainan kulit pada pasien terinfeksi HIV dapat disebabkan karena infeksi oportunistik dan non-infeksi oportunistik. Kelainan kulit karena infeksi oportunistik dapat terjadi oleh karena jamur (kandidiasis, histoplasmosis dan kriptokokosis kulit), bakteri (*S. aureus*) dan virus (*herpes simpleks*, *herpes zooster*, dan *human papilloma virus*). Kelainan kulit yang tidak disebabkan infeksi oportunistik

dapat berupa kelainan pigmentasi, kulit bersisik, erupsi papuler pruritik, dermatitis seboroik, dermatitis numularis, infeksi parasit (tungau, skabies), kelainan akibat alergi obat dan keganasan (sarkoma).¹⁹

Limfadenopati persisten merupakan kondisi yang biasa terjadi pada pasien yang terinfeksi HIV. Penyebab limfadenopati pada infeksi HIV adalah TB, kriptokokosis, histoplasmosis, limfoma dan sarkoma.²⁰ Penelitian ini mendapatkan dua kasus limfadenopati, namun tidak diketahui penyebabnya.

Kesimpulan

Prevalensi IO pada populasi pasien terinfeksi HIV di klinik Melati RSUD dr. Soedarso sebesar 71,8%. Sebanyak 34,4% pasien yang terinfeksi memiliki lebih dari satu penyebab infeksi oportunistik.

Daftar Pustaka

1. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Buku Ajar Patologi. Jilid I: Edisi 7. Jakarta : EGC; 2012
2. UNAIDS Global Report: UNAIDS Report on The Global AIDS epidemic. 2012
3. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Statistik Kasus HIV/AIDS di Indonesia, Dilapor s/d Desember 2013. Update Maret 2014.
4. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Statistik Kasus HIV/AIDS di Indonesia, Dilapor s/d Juni 2013.
5. Sharma S, Dhungana GP, Pokhrel BM, Rijal BP. Opportunistic infections in relation to CD4 level among HIV seropositive patients from central Nepal. Nepal Med Coll J. 2010; 12 (1): 1-4
6. International Association of Providers of AIDS Care. Opportunistic infections. 2013. Diunduh dari http://www.aidsinfonet.org/fact_sheets/view/500. 15 Mei 2014
7. Vinay KV, Sandeep GN, Vishal KBDN. Study of the relationship between CD4 count and clinical features in HIV- infected patients in South Indian Population. Indian J Fundamen Appl Life Sci 2012; 2 (3):153-161

8. Karjadi TH, Yuniastuti E, Pramudita RA, Azizas S, Imran D, Estiasari, Edwar L. Pattern of opportunistic infection of newly diagnosed HIV-infection patients in Cipto Mangunkusumo Hospital 2008-2009. In: Muktiarti D, Karjadi TH *et al* (ed). Abstract and Program book Clinical Research Meeting 2010.
9. Lubis ZD. Gambaran karakteristik individu dan faktor risiko terhadap terjadinya infeksi oportunistik pada penderita HIV/AIDS di Rumah Sakit Penyakit Infeksi Sulianti Suroso Tahun 2011. Jakarta. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia. 2012
10. Lubis R. Ko-infeksi HIV/AIDS dan TB. USU e-journal. 2007;11(1):76-81.
11. Ministry of Health & Family Welfare Government of India. National AIDS Control Organisation (NACO). Guidelines for prevention and management of common opportunistic infections malignancies among HIV-Infected adult and adolescent. 2007.
12. Pawlowski SW, Cirle AW, Richard G. Diagnosis and treatment of acute or persistent diarrhea. *Gastroenterol*.2009; 136(6): 1876-86.
13. Kurniawan A, Wahyuningsih R, Susanto L. Infeksi parasit dan jamur pada pasien terinfeksi HIV. *Maj Kedok FK UKI*. 2008;26(1):33-8.
14. Stark D, Barrat JLN, Hal SV, Marriott D, Harkness J, Ellis JT. Clinical significance of enteric protozoa in the immunosuppressed human population. *Clin Microbiol Rev*. 2009; 22 (4): 634-50.
15. Bandar IN, Widodo D, Djauzi S, Muthalib A, Soegondo S, Wahyuningsih R. Correlation between CD4 count and intensity of *Candida* colonization in the oropharynx of HIV/AIDS infected patients. *Acta Med Indones*. 2006;38:119-25.
16. Fajar MY. *Pneumocystis pneumonia* pada infeksi *human immunodeficiency virus*. *CDK*. 2013;40(4):253-6.
17. Wahyuningsih R. Ancaman infeksi jamur pada era HIV/AIDS. *Maj Kedokt Indones*. 2009; 59(12): 569-72.
18. Laksemi DAAS, Artama WT, Wijayanti MA. Seroprevalensi yang tinggi dan faktor-faktor risiko toksoplasmosis pada darah donor dan wanita di bali (high seroprevalence and risk factors of toksoplasmosis among blood donors and women in bali) *J Veteriner*. 2013; 14: 2014-12
19. Sugianto YFR. Kelainan kulit pada orang dengan HIV-AIDS. Artikel RSUP Kariadi. 2012;10922. Diunduh <http://www.rskariadi.co.id> 9 September 2015
20. Hadadi A, Jafari S, Jebeli ZH, Hamidian R. Frequency and etiology of lymphadenopathy in Iranian HIV/AIDS patients. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2014; 4(1): 171-7

Gambaran Klinis Penderita Demam Dengue di Rumah Sakit Umum UKI

Catharina D.W. Utami, Santa U. Marpaung, Gilbert W.S. Simanjuntak

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia
RS Umum Universitas Kristen Indonesia, Jakarta

Abstrak

Infeksi virus dengue mengakibatkan penyakit *dengue fever* (DF) dan *dengue hemorrhagic fever* (DHF). Penelitian dilakukan untuk mengetahui gambaran infeksi virus dengue sekaligus merupakan kajian audit medis di Rumah Sakit Umum Universitas Kristen Indonesia (RSU UKI). Desain penelitian adalah deskriptif retrospektif dengan melakukan analisis rekam medik. Indikasi perawatan dan tata laksana selama perawatan dievaluasi dan dibandingkan dengan protokol World Health Organization (WHO). Dilakukan evaluasi besaran biaya perawatan dan dibandingkan dengan cakupan Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS). Infeksi virus dengue terbanyak adalah DF (79,5%), lebih sering terjadi pada anak perempuan (54,5%), berusia 5-14 tahun (75,0%), lebih banyak dengan status gizi normal (70,5%). Sebagian besar pasien dirawat atas permintaan keluarga (76,5%) dan datang dengan gejala khas DHF. Pasien DF datang pada hari ke-4 atau ke-5 demam, sedangkan pasien DHF pada hari ke-4 demam. Jumlah trombosit kurang dari 100 000 sel/mm³ ditemukan antara hari ke-3 dan ke-5 demam, sedangkan peningkatan trombosit hingga di atas 50 000 sel/mm³ terdapat antara hari ke-6 dan ke-7 demam. Tata laksana DHF sudah sesuai dengan protokol WHO, akan tetapi indikasi pulang pasien belum sesuai dengan indikasi pulang menurut WHO. Biaya rawat inap sudah sesuai dengan paket BPJS, tetapi biaya pada pasien kelas satu masih perlu dikaji kembali. Disimpulkan bahwa *dengue fever* merupakan kasus terbanyak yang diderita oleh anak usia 5-14 tahun. Demam antara hari ke-3 dan ke-5 perlu mendapat perhatian karena terjadi penurunan trombosit yang signifikan.

Kata kunci : Infeksi virus dengue, hematokrit, trombositopenia, BPJS

Clinical Profile of Patient with Dengue Fever in the Universitas Kristen Indonesia General Hospital

Abstract

Dengue virus infection results in dengue fever (DF) and dengue hemorrhagic fever (DHF) diseases. The study was conducted to evaluate its distributions, as well as for medical audit in Universitas Kristen Indonesia General Hospital (RSU UKI). A retrospective descriptive study was done using medical records of patients diagnosed clinically having dengue infection. Indications for treatment and management of care were evaluated and compared to standard WHO protocols. The cost were also evaluated and compared with the coverage of the social insurance (BPJS). Dengue virus infection is mostly DF (79.5%), and mostly found in children aged 5-14 years (75.0%), with a normal nutritional status (70.5%). The majority of patients were treated at the request of the family (76.5%) and admitted with the typical symptoms of DHF. Patients with DF came on day-4 or day-5 of fever, whereas DHF patients on day-4. Decreased platelet counts <100 000 cell/mm³ was found between day-3 and day-5 of fever, while increased in platelets counts > 50 000 cell/mm³ was found between day-6 and day-7. Management of DHF was in accordance with the standard WHO protocol, but indication for discharging patient was not in accordance with WHO indication. The cost of hospitalization was in concordance with BPJS package, but the cost of the class-1 patients still need to be reviewed. It is concluded that dengue fever was the most frequent dengue virus infection in children aged 5-14 years old. Fever between day-3 and day-5 needs special attention because of a substantial decline in platelet counts.

Keywords : dengue fever, hematocrit, thrombocytopenia, BPJS package

***CD: Penulis Koresponden; E-mail: cdianwu@yahoo.com**

Pendahuluan

Pada tahun 1952 terjadi wabah infeksi virus dengue di Manila, Filipina dan menimbulkan penyakit dengan manifestasi klinis berat, yaitu *dengue hemorrhagic fever* (DHF). Infeksi kemudian menyebar ke negara lain seperti Thailand, Vietnam, Malaysia dan Indonesia. Pada tahun 1968 DHF dilaporkan di Surabaya dan Jakarta dengan jumlah kematian yang sangat tinggi. Dalam kurun waktu 30 tahun sejak virus dengue ditemukan di Surabaya dan Jakarta, terjadi peningkatan yang pesat baik dalam jumlah penderita maupun daerah penyebaran penyakit.¹

Sampai saat ini DHF telah ditemukan di semua provinsi di Indonesia dan 200 kota telah melaporkan kejadian luar biasa. Insidensnya meningkat dari 0,005 per 100 000 penduduk pada tahun 1968 menjadi 6-27 per 100 000 penduduk pada tahun 2004.¹ Dinas Kesehatan DKI Jakarta mencatat jumlah pasien DHF selama tahun 2012 mencapai 6 669 orang dengan angka kematian lima orang. Sementara data semester pertama tahun 2013 dilaporkan 4 793 kasus dengan jumlah pasien meninggal 13 orang.²

Manifestasi klinis DF biasanya timbul mendadak, disertai gejala prodromal nyeri kepala, nyeri berbagai bagian tubuh, anoreksia, menggigil dan malaise. Dijumpai sindrom trias, yaitu demam tinggi, nyeri pada anggota badan, dan ruam (*rash*). Diagnosis DHF ditegakkan berdasarkan kriteria WHO, yakni (1) demam akut 2-7 hari bersifat bifasik; (2) terdapat manifestasi perdarahan yang biasanya berupa uji tourniquet positif, petekia, ekimosis, atau purpura, perdarahan mukosa, saluran cerna, dan tempat bekas suntikan, hematemesis atau melena; (3) hasil pemeriksaan laboratorium memberi gambaran trombositopenia $< 100\ 000\ \text{sel}/\text{mm}^3$, kebocoran plasma yang ditandai oleh peningkatan nilai hematokrit $\geq 20\%$ dari nilai baku sesuai umur dan jenis kelamin,

penurunan nilai hematokrit $\geq 20\%$ setelah pemberian cairan yang adekuat. Nilai hematokrit normal diasumsikan sesuai nilai setelah pemberian cairan, efusi pleura, asites, dan hipoproteinemi.³⁻⁵ Berdasarkan kriteria WHO 2011, infeksi dengue perlu dicurigai jika terdapat demam tinggi ditambah dua gejala dan/atau tanda berikut: sakit kepala, nyeri retro-orbital, mialgia, nyeri tulang, ruam, manifestasi perdarahan, lekopenia $\leq 5.000\ \text{sel}/\text{mm}^3$, trombosit $\leq 150\ 000\ \text{sel}/\text{mm}^3$, dan/atau peningkatan hematokrit 5-10%.³ Kriteria berdasarkan modifikasi WHO/SEARO 2011 adalah kriteria mayor berupa kebocoran plasma (hematokrit meningkat $\geq 20\%$, terdapat asites dan efusi pleura pada pemeriksaan fisik atau radiologi); dan kriteria minor berupa perdarahan atau uji tourniquet dan trombosit $\leq 100\ 000\ \text{sel}/\text{mm}^3$. Pada pasien dengan kebocoran plasma tidak diperlukan tanda perdarahan dengan nilai trombosit $100\ 000\ \text{sel}/\text{mm}^3$.^{3,6}

Indikasi rawat inap pasien DHF adalah jika nilai trombosit $< 100\ 000\ \text{sel}/\text{mm}^3$ dan terjadi syok yang ditemukan antara hari ketiga hingga hari ketujuh.^{4,5} Indikasi pulang pasien DHF adalah bila jumlah trombosit mencapai $> 50\ 000\ \text{sel}/\text{mm}^3$.^{4,5}

Pasien infeksi dengue yang dirawat memerlukan biaya yang dibayarkan oleh pasien atau asuransi. Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) adalah badan hukum yang dibentuk untuk menyelenggarakan program jaminan sosial yang membiayai pengobatan masyarakat.⁷ Besaran biaya yang akan dibayarkan BPJS ditentukan berdasarkan diagnosis dan akan diberikan ke penyelenggara layanan kesehatan termasuk rumah sakit swasta.

Bahan dan Cara

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif untuk mengetahui gambaran klinis infeksi virus dengue pada anak usia satu bulan sampai 15 tahun yang dirawat di RSU-

UKI serta pembiayaannya. Data diambil dari rekam medis pasien bulan Januari sampai Desember 2012 dan merupakan bagian audit medik rumah sakit.

Data meliputi karakteristik pasien, jumlah kasus DF dan DHF, lama rawat inap, tata laksana serta biaya perawatan. Status gizi anak ditentukan berdasarkan skor Z dari median baku rujukan WHO/*National Center for Health Statistics* (WHO-NCHS). Anak tergolong gizi buruk bila skor Z di bawah -3SD; gizi kurang bila skor Z di bawah -2SD, gizi normal bila skor Z antara -2SD sampai +2SD; gizi lebih (gemuk) bila nilai Z skor di atas +2SD; dan gemuk sekali bila skor Z di atas +3SD.⁸ Umumnya indikasi pulang pasien DF adalah tidak demam, tidak dehidrasi, dan nilai trombosit > 150 000 sel/mm³. Indikasi pulang pada DHF adalah tidak demam selama 24 jam tanpa antipiretik, nafsu makan baik, dan secara klinis tampak baik, hematokrit stabil, tiga hari setelah syok teratasi, jumlah trombosit > 50 000/mm³,

dan tidak dijumpai distres pernapasan.^{4,5} Data ditabulasi untuk memperoleh tabel distribusi frekuensi yang digunakan sesuai analisis deskriptif.

Hasil

Gambaran klinis dan demografi

Selama penelitian didapatkan 44 subjek terdiri atas 20 laki-laki dan 24 perempuan, dan sebagian besar (79,5 %) adalah DF. *Dengue hemorrhagic fever* derajat-1 ditemukan pada 4,5 % pasien; DHF derajat-2 dan derajat-3 6,8%, serta DHF derajat-4 2,4%. Populasi terbanyak adalah usia 5-14 tahun (75,0 %), dengan status gizi normal (70,5 %). Median lama rawat inap pasien DF adalah lima hari, DHF derajat-1 dan derajat-2 selama enam hari, DHF derajat-3 selama empat hari, dan DHF derajat-4 selama tujuh hari. Karakteristik anak yang dirawat di bangsal RSU UKI disajikan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik pasien dengan infeksi virus dengue

	Total n (%)	DF n=35	DHF derajat-1 n=2	DHF derajat-2 n=3	DHF derajat-3 n=3	DHF derajat-4 n=1
Jenis kelamin						
Laki-laki	20 (45,5)	17	1	2		
Perempuan	24 (54,5)	18	1	1	3	1
Usia						
< 1 tahun	2 (4,5)	2				
1-5 tahun	7 (15,9)	5		1	1	
5-14 tahun	33 (75,0)	27	1	2	2	1
> 14 tahun	2 (4,5)	1	1			
Status gizi						
Gizi kurang	2 (4,5)	2				
Gizi normal	31 (70,5)	25	1	2	2	1
Gizi lebih	11 (25,0)	8	1	1	1	
Lama rawat inap						
2 hari	5 (11,4)	3		1	1	
3 hari	9 (20,5)	9				
4 hari	5 (11,4)	4			1	
5 hari	4 (9,1)	3	1			
6 hari	10 (22,7)	8		2		
7 hari	7 (15,9)	5			1	1
8 hari	4 (9,1)	3	1			
Median lama rawat		5	6	6	4	7

Tabel 2. Nilai leukosit, hematokrit dan trombosit pada infeksi virus dengue

Diagnosis	Leukosit terendah (sel/mm ³)	Trombosit terendah (sel/mm ³)	Kenaikan hematokrit (5)	Hematokrit tertinggi (%)
DF	1 300	12 000	5,9-9,3	43,3
DHF derajat-1	1 200	24 000	26,0-34,4	47,3
DHF derajat-2	1 900	34 000	22,4-35,6	48,0
DHF derajat-3	4 400	52 000	21,3-33,3	47,2
DHF derajat-4	1 500	15 000	41,5 %	60,0

Keterangan : DF, *dengue fever*; DHF, *dengue hemorrhagic fever*

Pada Tabel 2 didapatkan kadar leukosit pada infeksi virus dengue di bawah 5 000 sel/mm³. Pada kasus DHF nilai trombosit paling rendah dan nilai hematokrit tertinggi didapatkan pada pasien DHF derajat-4.

Penurunan jumlah trombosit <100 000 sel/mm³ terjadi pada hari ke 3-5, dan peningkatan jumlah trombosit >50 000 sel/mm³ terjadi pada hari ke 6-7 (Tabel 3).

virus dengue. Indikasi rawat karena pasien mengalami dehidrasi akibat asupan sulit ditemukan pada (23,5 % kasus).

Berdasarkan audit didapatkan 66,7% pasien DHF derajat 2 dengan indikasi pulang yang tidak sesuai. Pasien dipulangkan dengan nilai trombosit > 150 000 / μ l (Diagram 1).

Tabel 3. Rerata gambaran hari sakit dan trombosit penderita DHF

Diagnosis	Trombosit < 100 000 sel/mm ³	Trombosit > 50 000 sel/mm ³ & Peningkatannya
DHF derajat-1	Hari ke-3	Hari ke-6
DHF derajat-2	Hari ke-4-5	Hari ke-7
DHF derajat-3	Hari ke-4	Hari ke-7
DHF derajat-4	Hari ke-4	Hari ke-7

Keterangan : DHF, *dengue hemorrhagic fever*

Audit medis

Alasan rawat inap terbanyak (76,5 %) pada pasien infeksi dengue adalah permintaan orangtua pasien yang merasa khawatir akan keadaan anak yang demam, menjadi gelisah, kaki dan tangan teraba dingin, serta ketakutan akan bahaya infeksi

Biaya

Komposisi biaya rawat inap menunjukkan bahwa rerata biaya terbesar adalah sewa kamar, diikuti obat-obatan, pelayanan di unit gawat darurat, uji laboratorium, kunjungan dokter, asuhan

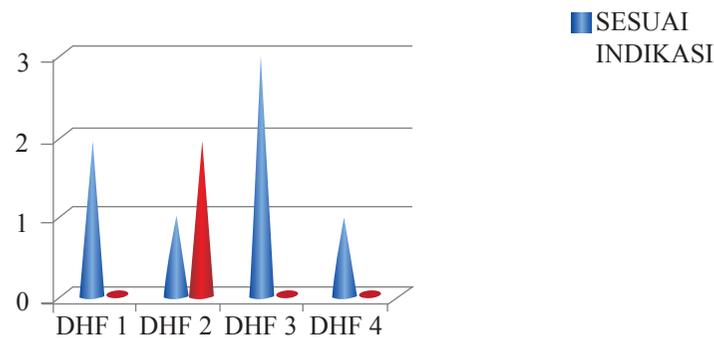


Diagram 1. Kesesuaian indikasi pulang pasien DHF

keperawatan dan biaya lain-lain (Tabel 4). Data juga menunjukkan bahwa paket BPJS dapat memenuhi biaya perawatan infeksi dengue untuk setiap kelas asalkan sesuai dengan kaidah klinis perawatan (Diagram 2a). Biaya perawatan pasien DHF masih bisa dicakup dana paket BPJS, kecuali yang dirawat di kelas 1 (Diagram 2b). Kebetulan

pasien yang dirawat di kelas 1 adalah pasien DHF derajat-4 dengan keadaan klinis yang berat sehingga memerlukan terapi farmasi berupa cairan yang lebih banyak dan laboratorium pemeriksaan darah rutin setiap enam jam. Harga sewa kamar kelas 1 juga lebih besar.

Tabel 4. Distribusi biaya rawat inap

	DF (%)	DHF Derajat-1 (%)	DHF Derajat-2 (%)	DHF Derajat-3 (%)	DHF Derajat-4 (%)	Rerata (%)
Sewa kamar	31	23	31	22	29	27.2
Obat-obatan	21	30	20	18	23	22.4
Pelayanan IGD	13	11	18	26	4	14.4
Uji laboratorium	12	16	11	9	23	14.2
Kunjungan dokter	10	9	9	9	9	9.2
Asuhan keperawatan	8	9	8	10	7	8.4
Lain-Lain	5	2	3	6	5	4.2

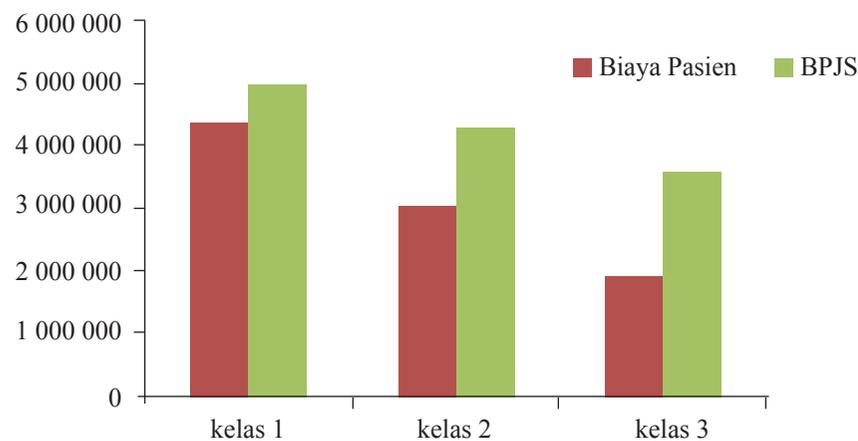


Diagram 2a. Rerata pembiayaan rawat inap DF berdasarkan kelas dan paket BPJS

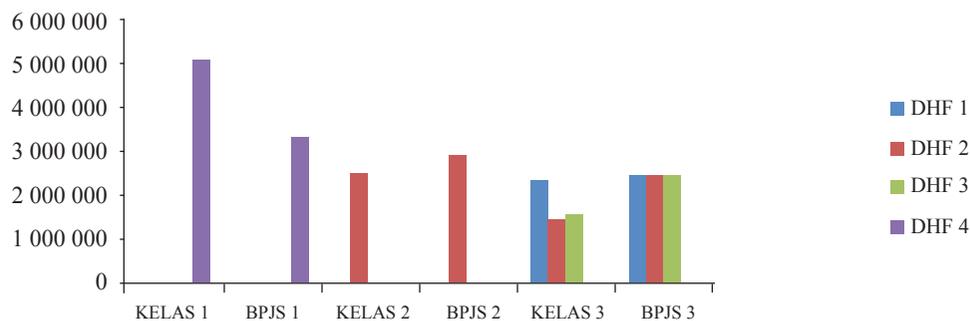


Diagram 2b. Rerata pembiayaan rawat inap DHF berdasarkan kelas dan paket BPJS

Diskusi

Infeksi virus dengue pada manusia memiliki spektrum klinis yang bervariasi berupa DF, DHF dan *dengue shock syndrome* (DSS).^{4,5} Faktor yang memengaruhi peningkatan dan penyebaran kasus infeksi dengue sangat kompleks, antara lain: (1) pertumbuhan penduduk yang tinggi; (2) urbanisasi yang tidak terencana dan tidak terkendali; (3) tidak adanya kontrol terhadap vektor dengue *Aedes aegypti* yang efektif di daerah endemis; dan (4) peningkatan sarana transportasi. Di sisi lain, morbiditas dan mortalitas infeksi virus dengue dipengaruhi berbagai faktor antara lain status imunitas pejamu, kepadatan vektor nyamuk, transmisi virus dengue, keganasan virus dengue dan kondisi geografis setempat.¹

Pola berjangkit infeksi virus dengue dipengaruhi oleh iklim dan kelembaban udara. Pada suhu yang panas (28-32 °C) dengan kelembaban yang tinggi, nyamuk *Aedes* akan bertahan hidup untuk jangka waktu lebih lama. Di Indonesia, karena suhu udara dan kelembaban tidak sama di setiap tempat, maka pola waktu terjangkitnya agak berbeda. Di Jawa pada umumnya infeksi virus dengue terjadi mulai awal Januari dan meningkat terus hingga kasus terbanyak pada

sekitar bulan April-Mei setiap tahunnya.¹ Virus dengue termasuk genus *Flavivirus*.

Berdasarkan sifat antigenik dan biologisnya ada empat jenis tipe virus dengue yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3 dan DENV-4. Infeksi oleh salah satu tipe menyebabkan kekebalan seumur hidup terhadap tipe tersebut. Meskipun ke-empat tipe memiliki kemiripan antigen, terdapat perbedaan dalam perlindungan silang setelah infeksi oleh salah satu dari ke-empat tipe. Infeksi sekunder dengan tipe yang berbeda atau infeksi ganda dengan tipe yang berbeda menyebabkan infeksi berat yaitu dapat terjadi DHF atau DSS.³

Jenis infeksi virus dengue terbanyak yang dirawat di RSUD UKI adalah DF. Sama dengan temuan di negara lain, pasien terbanyak adalah anak usia 5-14 tahun. Pada penelitian ini, diagnosis ditegakkan berdasarkan kriteria WHO 2011. Didapatkan nilai leukosit 1 200 – 4 400 sel/mm³, trombosit terendah 12 000 – 52 000 sel/mm³, dan peningkatan hematokrit 5,90% - 9,26% pada kasus DF dan >20% kasus DHF.

Pada penelitian ini penurunan jumlah trombosit < 100 000 sel/mm³ terjadi antara hari ke-3 dan ke-5, peningkatan trombosit hingga > 50 000 sel/mm³ terjadi pada hari ke-6 dan ke-7.

Keparahan DHF dibagi menjadi derajat 1 dan 2 (DHF), dan derajat 3 dan 4 (DSS).^{6,9} Penelitian Malavige *et al.*,¹⁰ menemukan kadar IL-10, TNF α dan TGF β serum berhubungan dengan tingkat keparahan.

Pada DHF derajat 1 ditemukan demam disertai gejala tidak khas dan satu-satunya manifestasi perdarahan adalah uji tourniquet positif. Derajat 2 adalah derajat 1 disertai perdarahan spontan di kulit dan atau perdarahan lain. Derajat 3 adalah ditemukannya kegagalan sirkulasi, yaitu nadi cepat dan lemah disertai tekanan nadi menurun (≤ 20 mmHg) seiring dengan meningkatnya tekanan diastolik (contoh 100/90 mmHg), atau hipotensi disertai kulit dingin, lembab dan pasien gelisah. Derajat 4 syok berat yang ditandai oleh nadi tidak dapat diraba dan tekanan darah tidak dapat diukur.⁴

Transfusi trombosit tidak rutin diberikan dalam tata laksana infeksi virus dengue. Pemberian transfusi trombosit dilakukan jika kadar trombosit mencapai nilai $< 50\ 000$ sel/mm³ disertai perdarahan. Jika tidak ada perdarahan, trombosit diberikan sebagai profilaksis jika kadar trombosit $10\ 000 - 20\ 000$ sel/mm³ (dosis 10-20 mL/kg atau 4 u/m²).¹¹ Assir *et al.*,¹² menemukan hampir separuh pasien dengan infeksi virus dengue tidak memberikan respons terhadap pemberian transfusi trombosit. Transfusi trombosit tidak mencegah perdarahan hebat atau mempercepat waktu perdarahan, tetapi berhubungan dengan hebatnya reaksi transfusi. Gorlinger *et al.*,¹³ menyatakan reaksi transfusi antara lain menggigil, demam dan reaksi alergi. Transfusi trombosit dapat menyebabkan alo-imunisasi yang menyebabkan pasien menjadi refrakter terhadap transfusi trombosit berikutnya. Sekitar 2% transfusi trombosit berhubungan dengan efek samping yang hebat.¹⁴ Slichte *et al.*,¹⁵ menemukan kasus kematian sekitar 0,015% (20 dari 1 712 transfusi). Lucy *et*

al.,¹⁶ menyimpulkan bahwa pemberian transfusi trombosit sebagai pencegahan tidak memperbaiki status koagulasi pada DHF derajat-4. Pasien yang tidak mendapat transfusi trombosit tidak mengalami perdarahan berat jika syok dapat diatasi dengan baik. Pada penelitian ini didapat nilai trombosit terendah sampai $15\ 000$ sel/mm³ tanpa perdarahan. Pasien DHF derajat-4 tidak mendapatkan profilaksis trombosit, nilai trombosit meningkat dan keadaan umum pasien baik.

BPJS adalah badan hukum yang dibentuk untuk menyelenggarakan program jaminan sosial dan merupakan badan hukum nirlaba.⁷ Besaran biaya ditentukan berdasarkan diagnosis ICD-10. Pemerintah telah menetapkan pemberian paket BPJS untuk peserta Askes, Kartu Jakarta Sehat (KJS), Jamsostek dan Jaminan Kesehatan Nasional (JKN). Besaran cakupan paket yang diberikan pada umumnya belum sesuai dengan anggaran rumah sakit swasta termasuk RSUD UKI. Akan tetapi temuan penelitian ini menunjukkan bahwa paket BPJS mencakup dana yang diperlukan untuk memberikan terapi yang optimal untuk kasus DF dan DHF dengan pengecualian perawatan di kelas 1 (Diagram 2b). Beban biaya sewa kamar rumah sakit swasta dan pemerintah berbeda untuk pasien kelas satu. Selain itu tarif pemeriksaan laboratorium di rumah sakit yang berbeda untuk setiap kelas perawatan. Perbedaan tarif tersebut berdampak terhadap besaran biaya perawatan.

Kesimpulan

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa infeksi virus dengue terbanyak menyebabkan DF, mengenai anak usia 5-14 tahun dengan status gizi normal. Terdapat peningkatan hematokrit yang tinggi sesuai dengan beratnya derajat DHF. Perbaikan

secara klinis terjadi saat demam hari ke-6 dan ke-7 dengan peningkatan jumlah trombosit > 50 000 sel/mm³. Biaya rawat inap sesuai dengan paket BPJS, tetapi biaya pada pasien kelas satu masih perlu dikaji kembali.

Daftar pustaka

- Ahmad HA, Guntur H, Ali IU, Alex C, Akmal S, Amrin A, *et al.* Tata laksana demam berdarah dengue di Indonesia. Departemen Kesehatan RI Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan 2004. h.2
- Syadiyah H. Kasus DBD di Jakarta tahun ini meningkat. Diunduh dari http://m.republika.co.id/berita/nasional/jabodetabek-nasional/13/06/15/mof95i-kasus-dbd-di-jakarta-tahun-ini-meningkat?keepThis=true&TB_iframe=true&height=450&width=950&caption=Republika+Online+RSS+Feed. 2 Desember 2013.
- WHO Regional Office for South-East Asia. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. India, WHO 2011.
- Anonim. Infeksi virus dengue. Dalam: Pudjiadi AH, Hegar B, Handryastuti S, Idris NS, Gandaputra EP, Harmoniati ED. Pedoman Pelayanan Medis. Jakarta: IDAI, 2010. h. 141-5
- Soedarmo SSP, Gama H, Hadinegoro SRS, Merdjani A, Syoeib AA, Tumbelaka AR, dkk. Infeksi virus dengue. Dalam: Soedarmo SSP, Gama H, Hadinegoro SRS, Satari HI, penyunting. Buku Ajar Infeksi dan Pediatri Tropis. Jakarta : IDAI 2010. h. 155-81
- Kalayanarooj S. Clinical manifestations and management of dengue/DHS/DSS. *Trop Med Health.*2011; 39(4):83-7.
- Undang-undang No. 40 Tahun 2004 tentang Sistem Jaminan Sosial Nasional. Jakarta: 2004.
- Gibson RS. Anthropometric assessment. Dalam: Principles of Nutritional. New York: Oxford Univ. Press. Madison Av.1990:h.45-7
- WHO Regional Office for South-East Asia. Guidelines for treatment of dengue fever/dengue haemorrhagic fever in small hospital. New Delhi;1999.
- Malavige GN, Huang LC, Salimi M. Cellular and cytokine correlates of severe dengue infection. *PLoS one.* 2012;:6-8.
- Academy of Medicine of Malaysia. Consensus statement on management of dengue infection in the paediatric population. 2000. Diunduh dari: <http://www.acadmed.org.my/index.cfm?menuid=28>. 8 Desember 2013.
- Assir MZK, Kamran U, Ahmad HI. Effectiveness of platelet transfusion in dengue fever: A randomized controlled trial. *Transfus Med Hemother.* 2013; 40:362-8.
- Gorlinger K, Jambor C, Hanke AA, Dirkmann M, Adamzik M, Hartmann *et al.* Perioperative coagulation management and control of platelet transfusion by point-of-care platelet function analysis. *Transfus Med Hemother* 2007; 34: 396–411.
- The trial to reduce alloimmunization to platelets study group: Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. *N Engl J Med.* 1997;337:1861-9.
- Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med.* 2010;362:600-13.
- Lucy CSL, Mohammad EAAL, Adrian YTG, Patrick WKC, Sai KL. Preventive transfusion in dengue shock syndrome is it necessary? *J Pediatr.*2003;143: 682-4.

Profil Otitis Media Supuratif Kronik di RSUD Universitas Kristen Indonesia, Jakarta

Dennis Rafi, Manuel M. A. Panjaitan, Bambang S. R. Utomo*

Departemen Ilmu Penyakit Telinga Hidung Tenggorok Kepala Leher (THTKL)
Rumah Sakit Umum Universitas Kristen Indonesia Jakarta

Abstrak

Otitis media supuratif kronis (OMSK) adalah infeksi kronis di telinga tengah. Penurunan pendengaran dapat dipengaruhi oleh lama sakit dan luas perforasi membran timpani. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran klinis OMSK di RSUD UKI. Penelitian dilakukan secara observasional dengan pendekatan *cross sectional study*. Hasil penelitian menunjukkan OMSK lebih sering ditemukan pada usia >50 tahun dan usia 18-35 tahun, mengenai telinga kiri, dengan perforasi membran timpani sedang-besar, serta kurang pendengaran derajat sedang-berat. Terdapat hubungan bermakna ($p < 0,05$) antara luas perforasi membran timpani dengan derajat kurang pendengaran. Disimpulkan bahwa OMSK lebih sering ditemukan pada usia > 50 tahun, mengenai telinga kiri, dengan perforasi membran timpani sedang-besar, kurang pendengaran derajat sedang-berat. Terdapat hubungan antara luas perforasi membran timpani pada OMSK dengan derajat kurang pendengaran.

Kata kunci: Luas perforasi membran timpani, derajat kurang pendengaran, otitis media supuratif kronik.

Profile of Chronic Otitis Media in Indonesian Christian University General Hospital, Jakarta

Abstract

Chronic otitis media (COM) is a chronic infection of the middle ear. Loss of hearing could be affected by the duration of the illness and the size of perforation of the tympanic membrane. The aim of this study was to evaluate the COM's profile in the Indonesian Christian University General Hospital, Jakarta. We performed an observational study with a cross sectional design. We found the COM was more frequent in ≥ 50 and 18-35 year-old groups, left ear, with medium-large size of tympanic membrane perforation, degree of hearing loss is moderate to severe. There was a significant ($p < 0.05$) association between the size of tympanic membrane perforation with the degree of hearing loss. This study found that COM was more frequent in people 50 year-old or older, left ear, medium-large perforated tympanic membrane, moderate to severe degree of hearing loss, The size of perforation of tympanic membrane was associated with the severity of hearing loss.

Keywords: Size of tympanic membrane perforation, severity of hearing loss, chronic otitis media

*BS: Penulis Koresponden; E-mail: bambangsuprayogi@rocketmail.com

Pendahuluan

Otitis media supuratif kronis (OMSK) adalah infeksi kronis telinga tengah, yang ditandai oleh sekret yang terus menerus keluar atau hilang timbul selama lebih dari dua bulan disertai perforasi membran timpani. Sekret yang dihasilkan dapat encer atau kental, bersifat bening atau berupa nanah. OMSK dibagi menjadi dua tipe, yaitu otitis media supuratif kronik benigna (OMSKB) dan otitis media supuratif kronik maligna (OMSKM). Proses peradangan pada tipe benigna hanya terbatas sampai mukosa, sedangkan tipe maligna sudah mengenai tulang disertai dengan kolesteotoma.¹

Prevalensi OMSK di dunia diperkirakan 65-330 juta orang, dan 60% di antaranya disertai kurang pendengaran.² Indonesia memiliki prevalensi OMSK sekitar 25% dari semua kasus kunjungan klinik telinga hidung tenggorok (THT).³ Survei Nasional Kesehatan Indera Penglihatan dan Pendengaran tahun 1994-1996 menunjukkan prevalensi OMSKB sekitar 2,1-5,2%.⁴

Salah satu komplikasi OMSK adalah gangguan pendengaran. Otitis media supuratif kronik yang berlangsung lama dapat menyebabkan destruksi telinga tengah, yang akan menambah gangguan pendengaran. Pada infeksi telinga tengah yang berlangsung lama akan terjadi kerusakan struktur sekitarnya termasuk telinga dalam dan tulang pendengaran. Otitis media supuratif kronik (3,2%) dan perforasi membran timpani (2,6%) penyebab gangguan pendengaran.⁵ Kurang pendengaran pada penderita OMSK dapat berupa tuli konduktif, sensorineural maupun campuran. Tuli konduktif biasanya derajat ringan-sedang dapat terjadi pada 50% penderita OMSK. Tanpa penanganan yang baik gangguan pendengaran tersebut dapat mengakibatkan ketulian permanen.^{1,6}

Salah satu faktor yang mempengaruhi gangguan pendengaran pada tuli konduktif adalah luas perforasi membran timpani.

Perforasi yang luas dapat menurunkan fungsi membran timpani yang berfungsi untuk menerima dan meneruskan getaran-getaran suara menuju tulang pendengaran.⁶

Berdasarkan data di atas kelainan ini cukup sering ditemukan, namun hingga kini data tentang OMSK di RSUD UKI sangat terbatas, sehingga dirasa perlu untuk melakukan penelitian tentang prevalensi dan profil klinik pasien OMSK.

Bahan dan Cara

Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan pendekatan potong lintang dan sampel diambil secara *consecutive sampling*. Subyek penelitian adalah pasien OMSK tipe aktif yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pria dan perempuan dengan usia 10-55 tahun, memenuhi kriteria OMSK, dan bersedia berpartisipasi dalam penelitian. Kriteria eksklusi penelitian adalah penderita kurang pendengaran sejak sebelum menderita OMSK. Perforasi membran timpani diartikan kecil jika luas perforasi 0-25% dari luas membran timpani, sedang-besar luas perforasi > 25% dari luas membran timpani. Perforasi membran timpani ditentukan dengan pemeriksaan otoskopi. Gangguan pendengaran diperiksa dengan pemeriksaan audiometri nada murni. Derajat kurang pendengaran diartikan sebagai derajat ringan jika rata-rata ambang pendengaran <40 desibel, sedangkan derajat sedang-berat ≥ 40 desibel. Penelitian dilakukan selama bulan Juli-November 2015 di poliklinik THTKL RSUD UKI dengan besar sampel 20 subyek penelitian. Penelitian ini sudah memperoleh izin penelitian (kaji etik) dari RSUD UKI.

Hasil

Dalam kurun waktu penelitian ini telah diperiksa 490 pasien dan didapat 20 pasien yang sesuai dengan kriteria inklusi, sehingga

Tabel 1. Karakteristik Demografi dan Klinik Pasien OMSK

Variabel	Jumlah (n=20)
Jenis kelamin	
Pria	10/20
Wanita	10/20
Usia	
< 18 thn	3/20
18-35 thn	6/20
36-50 thn	4/20
≥50 thn	7/20
Kelainan pada telinga	
Kanan	9/20
Kiri	11/20
Luas perforasi	
Kecil	5/20
Sedang besar	15/20
Derajat kurang pendengaran	
Ringan	7/20
Sedang berat	13/20

didapat prevalensi OMSK pada penelitian ini sebesar 4,1%.

Pada Tabel 1 terlihat jumlah pria dan wanita sama banyak, usia terbanyak subyek ≥ 50 tahun diikuti oleh kelompok usia 18-35 tahun. Kelainan telinga lebih banyak ditemukan pada telinga kiri, sebagian besar (75%) dengan perforasi sedang-besar. Gangguan kurang dengar terbanyak adalah derajat sedang-berat (65%).

Luas perforasi membran timpani dihubungkan dengan derajat kurang pendengaran, ternyata memiliki hubungan yang bermakna ($p < 0,05$).

Pembahasan

Prevalensi OMSK pada penelitian ini sebesar 4,1%. Hasil penelitian ini agak berbeda dibandingkan dengan hasil penelitian lain. Pasra⁷ menemukan prevalensi OMSK sebesar 3,4% setelah mengadakan survei di wilayah Jakarta Timur. Tidak ada penjelasan rinci tentang subyek penelitian sehingga sulit untuk membandingkannya dengan hasil penelitian ini.

Pada penelitian ini penderita OMSK laki-laki dan perempuan berjumlah sama banyak (Tabel 1). Beberapa peneliti lain

Tabel 2. Hubungan Luas Perforasi Membran Timpani dengan Derajat Kurang Pendengaran

Variabel	Derajat kurang pendengarn		total	p^*
	Derajat ringan	Derajat sedang berat		
Luas perforasi				
Kecil	5	0	5	<0,05
Sedang -besar	2	13	15	

p^* : Fisher's Exact Test

menemukan hal yang sama yakni tidak ada perbedaan jenis kelamin pada OMSK.^{7,8} Dapat disimpulkan bahwa jenis kelamin bukan faktor penentu OMSK.

Rentang usia subyek penelitian ini berkisar antara <18 tahun sampai >50 tahun, dengan prevalensi tertinggi pada usia >50 tahun (Tabel 1). Penelitian Asroel *et al.*,⁹ menemukan bahwa rentang usia penderita OMSK di Medan 10-51 tahun, dengan prevalensi terbesar pada usia 11-20 tahun yakni sebanyak 31,93%. Perbedaan dengan penelitian ini agaknya terletak pada populasi yang diteliti. Pada penelitian ini subyek penelitian terutama orang dewasa, sedangkan penelitian di Medan subyek yang berusia <20 tahun cukup banyak sementara pada penelitian ini hanya tiga orang.

Dua penelitian dari Medan mendapatkan temuan bahwa OMSK terutama terjadi pada telinga kanan.^{9,10} Sementara pada penelitian ini OMSK lebih banyak ditemukan pada telinga kiri (Tabel 1). Tidak jelas apakah ada perbedaan antara kejadian OMSK pada telinga kanan atau kiri, yang jelas OMSK biasanya hanya terjadi pada satu sisi saja (unilateral).

Otitis media supuratif kronik dapat menyebabkan kurang pendengaran mulai derajat ringan hingga derajat sedang-berat. Kurang pendengaran pada pasien OMSK dapat berupa tuli konduktif, sensorineural maupun campuran. Kurang pendengaran tipe konduktif biasanya derajat ringan-sedang dan terjadi pada 50% pasien OMSK.^{1,5,11} Pada penelitian ini OMSK dengan kurang pendengaran ringan sedang ditemukan pada 7 (35%) kasus yang diperiksa. Lebih rendah dibandingkan penelitian di atas.

Pada penelitian ini terlihat OMSK dengan perforasi membran timpani tipe kecil ada lima orang dan semuanya dengan derajat kurang pendengaran ringan. Pasien OMSK dengan perforasi membran timpani tipe sedang-besar ada 15 orang, dua orang

dengan kurang pendengaran derajat ringan dan 13 orang dengan kurang pendengaran derajat sedang-berat. Berdasarkan penelitian ini diketahui bahwa luas perforasi membran timpani berhubungan bermakna dengan gangguan pendengaran. Semakin besar luas perforasi membran timpani maka akan semakin tinggi derajat kurang pendengaran.

Kesimpulan

Pada penelitian ini disimpulkan bahwa OMSK memiliki prevalensi 4,1%, lebih sering ditemukan pada usia ≥ 50 tahun dan usia 18-35 tahun, mengenai telinga kiri, dengan perforasi membran timpani sedang-besar, kurang pendengaran derajat sedang-berat. Terdapat hubungan antara luas perforasi membran timpani pada OMSK dengan derajat kurang pendengaran.

DaftarPustaka

1. Djaafar ZA. Kelainan telinga tengah. Dalam: Soepardi EA, Iskandar N editor. Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Kepala dan Leher. Edisi V. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta 2006:49-62.
2. World Health Organization. Suppurative otitis media burden of illness and management options. Child and adolescent health and development prevention of blindness and deafness. Geneva, Switzerland. 2004
3. Mukhtar M. Otitis media supuratif kronik. 2010. Available from: <http://magnetic.madikah.blogspot.com/2010/09/otitis-media-supuratif-kronik-referat.html>.
4. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.879/Menkes/SK/XI 2006 tentang rencana strategi nasional penanggulangan gangguan pendengaran dan ketulian untuk mencapai sound hearing 2030.
5. Nugroho NI, Naftali Z, Muyassaroh. Kualitas Hidup Penderita Otitis Media Supuratif Kronik. *Medica Hospitalia*. 2013; 1;30-2.
6. Sone M, Kato T, Harumi A, Izawa K, Suzuki Y, Ishida K, Nakashima T. Exploratory findings of audiometry in adult patients with otitis media with high pepsinogen concentrations: A preliminary study. *Acta Oto-Laryngol*. 2013;133:35-41

7. Pasra YW. Prevalensi dan faktor resiko otitis media supuratif kronik di Jakarta. Abstrak. Tesis. FKUI. 2012
8. Desbassarie F, Dermawan A, Hadi S. Profile of patients with complicated chronic suppurative otitis media in Dr. Hasan Sadikin General Hospital, Bandung, Indonesia January-December 21011. *Althea Med J.* 2015; 2 (1):108-13.
9. Asroel HA, Siregar DR, Aboet A. Profil penderita otitis media supuratif kronis. *Kesmas, KesMasNas.* 2013; 7 (12): 567-71.
10. Dewi NP, Zahara D. Gambaran pasien otitis media supuratif kronik (OMSK) di RSUP H. Adam Malik Medan. *E-journal FK USU.* 2013; 1(1).
11. Sone M, Kato T, Harumi A, Izawa K, Suzuki Y, Ishida K, Nakashima T. Exploratory findings of audiometry in adult patients with otitis media with high pepsinogen concentrations: A preliminary study. *Acta Oto-Laryngol.* 2013; 133: 35-41.

Nutrient Composition of Two Edible Indonesian Marine Seaweeds from Binuangen Coast, Banten

Lili Indrawati,^{1*} Nugroho Abikusno,² Thamrin Wikanta³

¹Department of Pharmacology and Therapy, Christian University of Indonesia, School of Medicine, Jakarta, Indonesia, ²InResAge, Trisakti University, Center for Community Health & Population Studies, Jakarta, Indonesia, ³Research Center for Marine and Fisheries Product Processing and Biotechnology

Abstract

Indonesia has a potency to be the biggest producer of seaweed in the world but most of the seaweeds are under-utilized and their health benefits are unknown. Seaweeds can be a very interesting natural source of new compounds with biological activity. This study was conducted to create a nutritional data for two species of seaweeds commonly found in Binuangen coast of south Banten in order to popularize its consumption and utilization. The proximate composition, minerals, protein, fat, carbohydrate profiles of two tropical edible seaweeds, *Ulva fasciata* and *Rhododymenia palmata*, were studied. The protein and carbohydrate content of seaweed were 11.55-17.61 g/100 g and 24.23-25.90 g/100 g dry weight (d.w.) respectively. The seaweeds were low in lipid content on dry weight basis. These seaweeds contain 7.98-11.01% macro-minerals (Na, K, Ca and Mg) and 695.48- 2048.19 ppm trace elements (Fe, Zn, Cu, and Mn). These seaweeds are nutritionally valuable thus making them a potential health ingredient for use as nutrition.

Keywords: nutrient composition, *U. fasciata*, *R. palmata*, Binuangen beach, Banten

Komposisi Nutrisi Dua Jenis Rumput Laut yang Tumbuh di Daerah Binuangen, Banten, Indonesia

Abstrak

Indonesia mempunyai potensi untuk menjadi produsen rumput laut terbesar di dunia tetapi sebagian besar tumbuhan tersebut masih belum dimanfaatkan dan manfaatnya untuk kesehatan belum banyak diketahui. Rumput laut adalah sumber bahan alami yang memiliki aktivitas biologis. Penelitian ini bertujuan mengetahui data kandungan gizi dari dua spesies rumput laut yang banyak ditemukan di pantai Binuangen, Banten dalam rangka mempopulerkan penggunaannya sebagai nutrisi di Indonesia. Profil mineral, protein, lemak dan karbohidrat dari dua jenis rumput laut yang biasa dikonsumsi, yaitu *Ulva fasciata* dan *Rhododymenia palmata* dianalisis. Kandungan protein dan karbohidrat rumput laut tersebut berkisar 11,55-17,61 g/100 g dan 24,23-25,90 g/100 g berat kering. Rumput laut tersebut mengandung lemak yang rendah, mengandung 7,98-11,01% mineral makro (Na, K, Ca dan Mg) dan 695,48- 2048,19 ppm elemen renik (Fe, Zn, Cu, dan Mn). Kandungan gizi kedua rumput laut tersebut bermanfaat untuk menjadi bagian nutrisi.

Keywords: kandungan gizi, *Ulva fasciata*, *Rhododymenia palmata*, pantai Binuangen, Banten

*LI: Penulis Koresponden; E-mail: lili3043@gmail.com

Part of this paper has been presented in National Nutrition Symposium, Yogyakarta 15th October 2011

Indonesia has potency to be a biggest producer of seaweed in the world but unfortunately, most of the Indonesian seaweeds are under-utilized, and its health benefits are unknown. Seaweeds can be a very interesting natural source of new compounds with biological activity.¹

Recently, the demands for seaweed product is increase, both as food and as an ingredient. The aim of this study was to investigate the nutritional composition of two species of seaweeds commonly found in Binuangen coast of south Banten in order to popularize its consumption.

The harvested seaweeds *Ulva fasciata* and *Rhodomenia palmata*, from Binuangen coast of South Banten were used for this study. The collected seaweeds were processed to remove the attached specimens on its surface. Afterward, the samples were washed using tap water, followed by distilled water. To remove the adhered microflora, the seaweeds were washed with 70% alcohol. The processed seaweeds were ready to be analyzed.

Evaluation of mineral contents was done by flame atomic absorption spectroscopy

(AAS). The minerals analyzed were Sodium, Potassium, Calcium and Magnesium and trace elements (Iron, Zinc, Copper and Manganese). Total carbohydrate estimation was done by Phenol-sulphuric acid method. The content of total dietary fibre (TDF) in seaweeds was determined according to the AOAC enzymatic gravimetric method (AOAC official methods of Analysis; 2005: 962 09).² Crude lipids were extracted from the powdered seaweed sample using Soxhlet apparatus. The contents of the crude lipids were determined gravimetrically after oven-drying (80°C) the extract overnight. Estimation of crude protein content was determined by Lowry *et al.*³

Ulva fasciata and *R. palmata* have reasonable levels of proteins and carbohydrate (Table 1). The seaweeds were low in lipid content (below 1%) on dry weight basis. *Ulva fasciata* and *Rhodomenia palmata* contain 7.98 and 11.01% macro-minerals (Na, K, Ca and Mg) respectively, 695.48 and 2048.19 ppm trace elements (Fe, Zn, Cu, and Mn) respectively. The presence of heavy metals such as cadmium and lead was also detected.

Table 1. Nutritional Content of Dry Materials of Two Edible Indonesian Marine Seaweeds

Type	Parameter	Results		Method
		<i>U. fasciata</i>	<i>R. palmate</i>	
Seaweed	Dry material			
	Fe (ppm)	617.95	1876.41	AAS
	Mn (ppm)	45.68	128.20	AAS
	Cu (ppm)	11.48	14.88	AAS
	Zn (ppm)	20.37	28.70	AAS
	Pb (ppm)	0.64	19.13	AAS
	Cd (ppm)	4.73	5.53	AAS
	Co (ppm)	ud	Ud	AAS
	K (%)	2.14	7.70	AAS
	Na (%)	1.01	0.13	AAS
	Ca (%)	2.32	0.63	AAS
	Mg (%)	2.51	2.55	AAS
	Protein (%)	11.55	17.61	Kjedhal
	Water (%)	11.56	7.54	Gravimerti
	Fat (%)	0.63	0.92	Soxhlet
	Carbohydrate (%)	25.90	24.23	Titrimetri

ud: undetectable; AAS: Atomic absorption spectroscopy

The average daily consumption of 5 g of *U. fasciata* is sufficient to meet 2.3-5% of Fe daily requirement (12-26 mg) and 0.1-0.2% of Zn daily requirement (10-16mg) in people. The average daily consumption of 5 g of *Rhodomenia palmata* is sufficient to meet 7.2%-15.6% of Fe daily requirement and 0.1%- 0.2% of Zn daily requirement for adults (age 19 and older).

Garcia-Casal *et al.*⁴ reported that *Ulva* sp. is one of a good sources of Fe.⁴ The bioavailability of Fe in seaweed makes its consumption could help to combat Fe deficiency and anaemia. A human study in 83 subjects received maize- or wheat-based meals containing marine algae (*Ulva* sp., *Sargassum* sp. and *Porphyra* sp.) showed that algae significantly increased Fe absorption in maize- or wheat-based meals, especially *Sargassum* sp., due to its high Fe content. Increases in absorption were dose-dependent and higher in wheat-based than in maize-based meals.

The nutritive value of seaweeds is also due to their polysaccharide and polyunsaturated fatty acid contents. The high levels of non-digestible polysaccharide in their cell wall, causes seaweeds a rich source of dietary fibre (330-500g kg⁻¹, on dry weight basis).⁵ Alamsjah *et al.*⁶ stated that poly unsaturated fatty acid (PUFA) commonly found in *U. fasciata* are hexadeca-4,7,10,13-tetraenoic acid (HDTA), octadeca-6,9,12,15-tetraenoic acid (ODTA) and α -linoleic acid.

The fraction of *U. fasciata* showed very low toxicity to mice (LD₅₀ of 20.66 mg kg⁻¹) and non toxic to its liver and kidney.⁷ These seaweeds are nutritionally valuable despite the presence of heavy metals. Cleaned seaweeds represent a potential food alternative for older people after appropriate processing and environmental remediation to guarantee food safety.

Ulva fasciata also has bioactivity range and potency such as antioxidant, antiviral,

antibacterial and antitumor activity. Since marine algae is a rich source of dietary fibre, minerals, proteins and vitamins, a documented bioactivity data would elevate their value in the human diet as food and pharmaceutical supplements.

Total polyphenol content was 10.84 gallic acid equivalents/g for *Ulva* sp. The polyphenol content found could be partly responsible for the antioxidant potency.⁴

Munifah and Krisnawang⁸ in 2007, found out that the antioxidative assay of each fraction showed that the chlorophyll fractions from green algae (*U. fasciata* and *Caulerpa racemosa*) had higher antioxidative activity against free radicals than three species of brown algae (*Padina australis*, *Sargassum* sp., and *Turbinaria deccurens*). Mendes *et al.*⁹ evaluated the antiviral activity of *U. fasciata*, collected from Rasa beach and Forno beach, Búzios, Rio de Janeiro, Brazil on the replication of human metapneumovirus (HMPV). The results demonstrated that the majority of the extracts (five out of six) has virucidal activity and therefore possess the ability to interact with the extracellular viral particles and prevent the infection.

The secondary metabolites of *U. fasciata* collected from southeast and southwest coast of India, has been tested for biotoxicity potential. The green alga *U. fasciata* exhibited broad-spectrum antibacterial activity whereas the red alga *Hypnea musciformis* showed narrow spectrum antibacterial activity. The brine shrimp cytotoxicity profile indicated that seaweeds were moderately toxic. The overall activity profile indicated that *U. fasciata* contained more biological potency than *H. musciformis*.¹⁰

Alcoholic extracts of *U. fasciata* and *Ulva lactuca* from the Gujarat coast exhibited antiviral and anti-inflammatory activities, respectively. Ethanolic extracts of the Indian marine algae belonged to the Rhodophyceae,

Phaeophyceae, and Chlorophyceae have been tested against *Semiliki forest* (SFV), *Ranikhet disease* (RDV) and *Vaccinia* viruses (VV). The bioactivity of the extracts was significantly exhibited by the green algae *Ulva fasciata* (70%, SFV).¹¹

These Indonesian seaweeds shown high nutritive value, thus making them as a good health ingredient for use in nutrition. More research is needed to establish the nutritional value of these seaweeds, especially, in the fields of biochemical analysis and evaluation of their bioavailability using human and animal feeding studies.

References

1. Matanjun P, Teng CP, Ismail NB, Kassim M, Yi C, editors. Nutrient Composition and Antioxidant Activities of Several Malaysian Tropical Seaweeds. The 12th ASEAN Food Conference; 2011.
2. International A. Official methods of analysis of AOAC International: AOAC International; 2005.
3. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol Chem. 1951; 193(1): 265-75.
4. García-Casal MN, Ramírez J, Leets I, Pereira AC, Quiroga MF. Antioxidant capacity, polyphenol content and iron bioavailability from algae (*Ulva* sp., *Sargassum* sp. and *Porphyra* sp.) in human subjects. Brit J of Nutri. 2009;101(01):79-85.
5. Carvalho A, Portela M, Sousa M, Martins F, Rocha F, Farias D, et al. Physiological and physico-chemical of dietary fibre from the green seaweed *Ulva fasciata* Delile. Brazil J Biol. 2009; 69(3): 969-77.
6. Alamsjah MA, Hirao S, Ishibashi F, Fujita Y. Isolation and structure determination of algicidal compounds from *Ulva fasciata*. Biosci, Biotechno Biochem. 2005; 69(11): 2186-92.
7. Wikanta T. Toksisitas akut dan subkronis *Ulva fasciata*. J Pascapanen Bioteknol Kelautan Perikanan. 2011;3.
8. Munifah I, Krisnawang H. Isolation & Antioxidative Assay of Several Marine Macroalgae Components Within Ethyl-Acetate Fraction International Conference On Chemical Sciences (ICCS-2007), Yogyakarta Indonesia. 2007.
9. Mendes G, Soares A, Martins F, Albuquerque M, Costa S, Yoneshigue-Valentin Y, et al. Antiviral activity of the green marine alga *Ulva fasciata* on the replication of human metapneumovirus. Rev Insti Med Trop São Paulo. 2010;52(1):3-10.
10. Selvin J, Lipton AP. Biopotentials of *Ulva fasciata* and *Hypnea musciformis* collected from the peninsular coast of India. J Marine Sci Technol. 2004;12(1):1-6.
11. Bhakuni DS, Rawat DS. Bioactive marine natural products. New Delhi, India: Springer Science & Business Media; 2006.

Laporan Kasus: Otitis Media Supuratif Kronik Tipe Kolesteatoma dengan Fistel Kutaneus Multipel dan Kelainan Kongenital Telinga Luar Unilateral

Fransiskus Poluan,*Arif Dermawan, Lina Lasminingrum, Bogi Soeseno

Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/ Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung 2016

Abstrak

Otitis media supuratif kronik (OMSK) tipe kolesteatoma sering dijumpai dan dapat menimbulkan komplikasi seperti fistel kutaneus. Kelainan kongenital telinga luar berupa mikrotia dan atresia liang telinga merupakan faktor predisposisi terbentuknya OMSK tipe tersebut. Pada tulisan ini dilaporkan kasus OMSK tipe kolesteatoma yang disertai fistel kutaneus multipel dan kelainan kongenital telinga luar. Seorang perempuan berusia 21 tahun memiliki riwayat nyeri telinga disertai otorea berulang pada telinga kanan sejak tiga tahun yang lalu. Kelainan tersebut disertai keluarnya cairan dari fistel kutaneus pada daerah preaurikular dan retroaurikular. Selain itu, pasien juga menderita kelainan kongenital telinga luar yaitu mikrotia dan atresia kanalis akustikus eksternus. Untuk tata laksana dilakukan mastoidektomi dinding runtuh dan penutupan primer fistel dan kanaloplasti. Kasus ini, OMSK tipe kolesteatoma dengan fistel kutaneus multipel disertai kelainan telinga luar, merupakan kasus yang jarang ditemukan.

Kata kunci: kolesteatoma, mikrotia, mastoidektomi dinding runtuh

Case Report: Chronic Suppurative Otitis Media with Cholesteatoma Accompanied by Unilateral Congenital Anomaly of the External Auricle

Abstract

Chronic suppurative otitis media (CSOM) with cholesteatoma often leads to complications such as cutaneous fistula. Congenital outer ear abnormality such as microtia and aural atresia is a predisposing factor of cholesteatoma formation and middle ear infection. We present a case of 21-year old woman who came with history of pain in her right ear with recurrent otorrhea since 3 years ago and discharge from preauricular and retroauricular fistulae, with microtia and aural atresia. Canal wall down mastoidectomy, primary closing of fistula and canaloplasty were successfully done. Currently, the general condition of the patient is fine. CSOM with cholesteatoma and multiple cutaneous fistula with congenital outer ear abnormality is a rare case, which can be treated with canal wall down mastoidectomy primary closing of cutaneous fistula with edge excision and canaloplasty.

Keywords: cholesteatom, microtia, canal wall down mastoidectomy.

*FP: Penulis Koresponden; E-mail: fransiskuspoluan@gmail.com

Pendahuluan

Otitis media supuratif kronik (OMSK) dibagi atas dua tipe, yaitu tipe dengan dan tanpa kolesteatoma. Otitis media supuratif kronik dengan kolesteatoma sering menimbulkan komplikasi berbahaya, sehingga membutuhkan terapi pembedahan.^{1,2}

Belum pernah dilaporkan kejadian OMSK tipe kolesteatoma dengan multipel fistel kutaneus di Poli THT-KL Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin (RSHS) ataupun dari literatur dalam sepuluh tahun terakhir. Kelainan kongenital telinga luar berupa mikrotia dan atresia liang telinga merupakan kelainan yang jarang terjadi.^{3,4}

Mikrotia dan atresia liang telinga terjadi akibat kegagalan pada perkembangan aurikula dan proses kanalisasi pada minggu ke-4 hingga minggu ke-28. Pada atresia liang telinga, sel epitel mudah terperangkap sehingga berisiko tinggi untuk terbentuknya kolesteatoma dan infeksi telinga tengah.³⁻⁶

Salah satu komplikasi OMSK adalah terjadinya abses retroaurikuler yang bila tidak ditangani akan mengakibatkan terjadinya fistel kutaneus. Fistel di sekitar telinga dapat terjadi kongenital dan didapat. Kelainan kongenital biasanya terjadi di daerah pre aurikuler yang disebabkan kegagalan perkembangan embriologi daun telinga. Fistel yang didapat terjadi akibat tumor atau infeksi seperti mastoiditis. Angka kejadian fistel retroaurikular pada kolesteatoma jarang terjadi: hanya enam kasus yang dilaporkan dalam literatur sedangkan di bagian THT-KL RSHS tahun 2013-2014 terdapat tiga kasus fistel retroaurikular dengan kolesteatom. Multipel fistel yang disebabkan oleh OMSK tipe maligna jarang dilaporkan.⁷⁻⁹

Pseudomonas aeruginosa merupakan bakteri yang paling banyak ditemukan pada kolesteatoma, diikuti oleh *Staphylococcus aureus* dan *Proteus mirabilis*.¹⁰

Kolesteatoma yang luas atau yang mengalami komplikasi memerlukan terapi pembedahan. Prosedur bedah mastoidektomi dinding runtuh merupakan metode yang mempunyai kemampuan tinggi dalam membersihkan kolesteatoma dibandingkan prosedur pembedahan yang lain.^{2,8}

Penutupan fistel dapat dilakukan antara lain dengan penutupan primer tepi fistel yang telah dieksisi, *graft* tulang atau kartilago, penutupan dengan menggunakan epitel mastoid, flap periosteal, *graft fat-free* abdomen, flap kulit rotasional, flap transposisi fascia temporalis superfisial dan flap rotasional otot temporalis.¹⁰⁻¹²

Laporan Kasus

Seorang perempuan berusia 21 tahun datang dengan keluhan nyeri pada telinga kanan disertai otorea berulang sejak tiga tahun terakhir disertai keluar cairan dari fistel kutaneus pada daerah preaurikular dan retroaurikular. Keluhan tersebut tidak disertai wajah mencong, demam, atau pusing berputar dan tidak terdapat riwayat trauma dan riwayat operasi telinga sebelumnya. Terdapat riwayat nyeri pada daerah belakang telinga dan demam yang hilang timbul. Pasien mempunyai kelainan bawaan berupa daun telinga kanan berukuran lebih kecil dibandingkan kiri yang disertai liang telinga kanan yang sempit.

Pada pemeriksaan fisik THT-KL tidak ditemukan adanya gangguan pada daerah kavum nasi, orofaring, maksilofasial dan daerah leher. Pemeriksaan fisik memperlihatkan mikrotia telinga kanan dengan struktur pinna yang masih lengkap, kanalis akustikus eksterna yang sempit dan membran timpani sulit dinilai. Audiometri menunjukkan gangguan dengar campuran derajat berat (nada murni rata-rata di 4 frekuensi adalah 70 dB).

CT-scan temporal menunjukkan kerusakan dinding posterior oleh lesi di

rongga mastoid yang juga menghancurkan tulang-tulang pendengaran dan tegmen timpani. Temuan intra-operatif terdapat lesi berupa fistel pada daerah retroaurikular, supra aurikular dan preaurikula. Selain itu, ditemukan destruksi ekstensif pada berbagai tempat yang disebabkan oleh kolesteatoma yang luas. Pada pasien dilakukan tindakan operasi mastoidektomi dinding runtuh dan penjahitan secara primer dengan eksisi tepi luka fistula yang nekrotik serta dilakukan tindakan kanaloplasti.

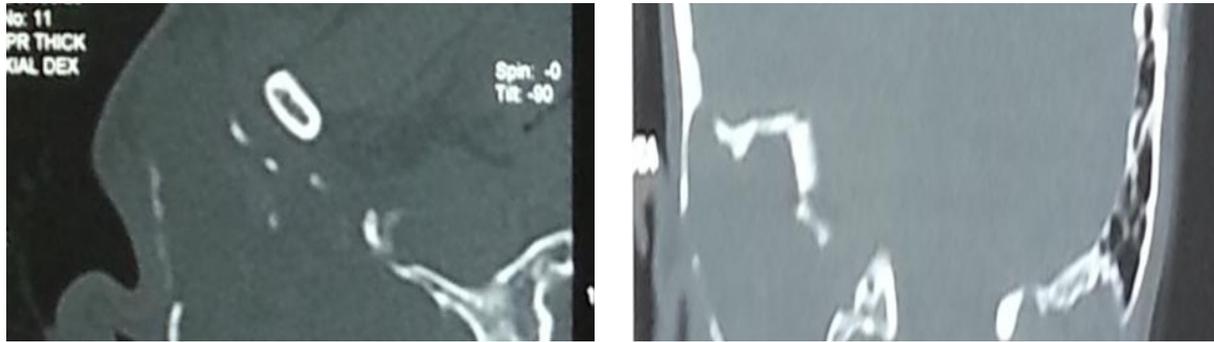
Kultur kuman yang dilakukan pada kolesteatoma ditemukan bakteri *Citrobacter amalonaticus*. Pada pemeriksaan histopatologi ditemukan materi dengan lembaran konsentris yang berasal dari selubung epitel skuamosa. Tindak lanjut pemeriksaan tujuh hari setelah operasi, terdapat otore, tidak terdapat demam dan paralisis saraf fasialis perifer serta fistel menutup dengan baik. Pada pemeriksaan satu bulan kemudian pasien tidak mengalami demam, otorea, nyeri retroaurikular dan fistel mengalami penutupan luka dengan baik tanpa terjadi rekurensi.



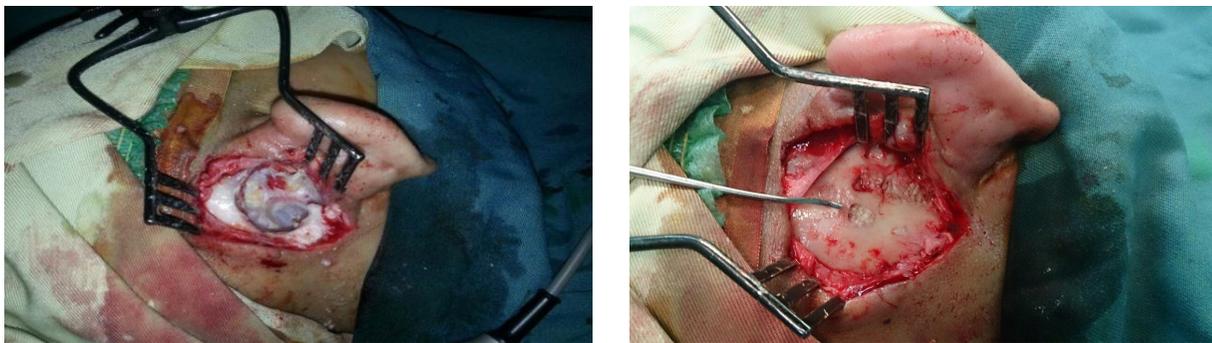
Gambar 1. Kondisi klinis pasien sebelum menjalani operasi. Tampak lesi berupa fistel di daerah pre dan post-aurikuler kanan, serta mikrotia *grade I* dan atresia liang telinga



Gambar 2. Foto schuller mastoid ditemukan mastoiditis dengan kolesteatoma



Gambar 3. Ct scan Mastoid potongan axial dan koronal ditemukan kolesteatom yang luas mendestruksi jaringan sekitarnya



Gambar 4. Foto intra operasi ditemukan kolesteatom yang mendestruksi korteks mastoid dan memenuhi antrum mastoid



Gambar 5. Pasca operasi ditemukan perbaikan pada fistel yang telah dikoreksi dan telah dilakukan kanaloplasti

Diskusi

Dilaporkan OMSK pada pasien perempuan usia 21 tahun. Ditemukan keluar cairan dari telinga sejak tiga tahun lalu yang disertai dengan fistel multipel pada daerah preaurikular dan retroaurikular disertai mikrotia dan atresia liang telinga. Kejadian multipel fistel pada OMSK tipe kolesteatoma

ini yang disertai kelainan kongenital telinga luar jarang dilaporkan

Insidens mikrotia dengan atresia liang telinga adalah 1:10 000 - 20 000 kelahiran dan bersifat unilateral (70%) dan lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan wanita dengan rasio 2,5:1. Pada kasus ini, ditemukan mikrotia unilateral dengan atresia liang telinga pada sisi kanan. Berdasarkan

klasifikasi mikrotia menurut Weerda yang membagi mikrotia ke dalam tiga derajat, mikrotia pada pasien ini termasuk ke dalam derajat 1 pada telinga kanan.^{3,4}

Mikrotia terjadi karena kegagalan pembentukan aurikula pada minggu ke-4 sampai ke-12 kehamilan. Secara embriologis, aurikula berasal dari 6 hillock pada arkus brankial pertama dan kedua. Kanalis akustikus eksternus berasal dari arkus brankial pertama dan kantong faringeal pertama yang terjadi pada minggu ke-6 hingga ke-8 kehamilan. Atresia atau stenosis terjadi bila proses kanalisasi berhenti secara prematur.³⁻⁵

Telah diketahui bahwa sebagian besar kolesteatoma adalah didapat. Hal itu sesuai dengan kasus ini, karena adanya riwayat otitis media kronis dengan otorea sekitar tiga tahun yang terjadi terus-menerus.^{1,2}

Pada temuan intra-operatif terdapat bukti adanya fistel kutaneus yang berada pada daerah preaurikular dan retroaurikular. Fistel yang terjadi di kedua tempat tersebut diawali pada daerah retroaurikular yang diakibatkan destruksi korteks mastoid oleh kolesteatoma yang secara bertahap mencapai jaringan lunak sehingga terjadi infeksi yang mengakibatkan nekrosis jaringan lunak dan terbentuknya abses pada subperiosteal. Abses tersebut mencari jalan ke anterior, yaitu daerah preaurikular melalui daerah zigoma/supraaurikular. Destruksi pada daerah intratemporal disebabkan oleh kolesteatoma tersebut. Penemuan intra-operatif mendukung ciri kolesteatoma yang erosif dan destruktif.⁷⁻⁹

Berdasarkan kultur kuman ditemukan *C. amalonaticus* yang selama ini belum pernah dilaporkan. Kuman yang paling banyak ditemukan pada kolesteatoma adalah *P. aeruginosa* diikuti oleh *S. aureus* dan *P. mirabilis*. Absorpsi tulang pada otitis media kronis dengan kolesteatoma dicetuskan oleh beberapa faktor, di antaranya inflamasi, tekanan lokal, sitokeratin dan keratin

spesifik, yang juga ditemukan pada pasien ini yang mengalami destruksi pada mastoid.⁹

Tatalaksana otitis media kronis adalah tindakan operasi, seperti yang dilakukan pada pasien ini. Tujuannya adalah untuk menyembuhkan penyakit, membuat telinga pasien kering dan mencegah komplikasi. Tujuan lainnya adalah untuk menjaga fungsi pendengaran yang sayangnya tidak dapat dicapai pada pasien ini karena adanya komplikasi patologis yang dimiliki pasien ini.⁸

Telah diketahui bahwa penatalaksanaan kolesteatoma adalah dengan pengangkatan seluruh kolesteatoma beserta jaringan yang rusak, yang juga dilakukan pada pasien ini. Untuk mencapai tujuan ini, tindakan terbaik adalah mastoidektomi dinding runtuh. Teknik operasi mastoidektomi dinding runtuh dilakukan untuk eradikasi dan pencegahan rekurensi, namun tidak dapat mempertahankan anatomi. Sebaiknya tidak dilupakan bahwa operasi dengan teknik ini membuat rongga yang membutuhkan perawatan yang teliti seumur hidup pasien tersebut. Pasien juga harus membatasi kegiatan olahraga, seperti berenang dan menyelam, karena dinding posterior telah dihancurkan sehingga terdapat hubungan dengan dunia luar sehingga mudah terjadi infeksi.⁸

Selanjutnya dilakukan penutupan secara primer pada fistel kutaneus dengan eksisi pada tepi fistula yang nekrotik. Metode ini dipilih karena jaringan sehat masih dapat dipreservasi, walaupun dilaporkan angka keberhasilannya tidak memuaskan.¹⁰

Pada pasien ini juga dilakukan tindakan kanaloplasti untuk membuat liang telinga menjadi lebih lebar sehingga mempermudah pembersihan kavitas operasi. Rekonstruksi daun telinga tidak dilakukan karena masih ditemukan bagian daun telinga yang lengkap.

Secara alami, kesembuhan total membutuhkan jangka waktu pascaoperasi

yang lebih panjang. Pada pasien ini dalam jangka waktu lebih dari 1 bulan pasien tidak mengalami demam, otorea, nyeri retroaurikular dan fistel mengalami penutupan luka dengan baik tanpa terjadi rekurensi.

Kesimpulan

Otitis media supuratif kronik kolesteatoma dengan fistel kutaneus multipel dan kelainan kongenital yang meliputi mikrotia dan atresia kanalis akustikus eksterna merupakan suatu keadaan yang jarang ditemukan. Otitis media supuratif kronik tipe kolesteatoma merupakan penyakit yang menimbulkan komplikasi yang berbahaya, sehingga dibutuhkan penanganan yang tepat yaitu operasi mastoidektomi dinding runtuh untuk dapat mengatasi atau mencegah komplikasi yang lebih berat.

Daftar Pustaka

1. Paparella MM, Adams GL, Levine SC. Disease of the middle ear and mastoid. Dalam: Boeis fundamental of otolaryngology 6th edition. Philadelphia:WB Saunders Company. 1989. pp 88-118.
2. Chole RA, Nason R. Chronic otitis media and cholesteatoma. In: Ballenger's manual of otorhinology head and neck surgery. Connecticut: BC Decker 2009;17. pp 217-27
3. Kelley PE, Scholes MA. Microtia and congenital aural atresia. *Otolaryngol Clin N Am.* 2007; 40: 61-80.
4. Edward Y, Rosalinda R. OMSK tipe Bahaya pada pasien dengan kelainan telinga kongenital. *Bagian Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil Padang.* 2011. Pp.171-8
5. Crabtress JA, Harker LA. Developmental Abnormalities of the Ear. [Updated 2001; <http://www.famona.tripod.com/ent/cummings/cumm151.pdf>. 20 Desember 2010
6. Yamane H, Takayama M, Sunami K, Tochino R, Morinaka M. Disregard of cholesteatoma in congenital aural stenosis. *Acta Otolaryngol.* 2007;127(2):221-4
7. Data morbiditas penderita rawat jalan periode Januari 2012 – Desember 2014. *Bagian Ilmu Kesehatan THT-KL. Universitas Padjajaran, RS Hasan Sadikin Bandung.*
8. Meyer TA, Strunk Jr C, Lambert PR. Cholesteatoma, head & neck surgery – otolaryngology. 5th edition. Johnson JT and Rosen CA, eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2014; pp 2433-45.
9. Frickmann H, Zautner AE. Cholesteatoma – a potential consequence of chronic middle ear inflammation. *Otolaryngology.* 2012; S5:1-8.
10. Dhaliwal J, Daniel M, Shah J, O'Donoghue G, Warner G. Supra-auricular cutaneo-cutaneous fistula. *Grand Round.* 2009; 9: 54-7
11. Choo JC, Shaw CL, Chong YC. Postauricular cutaneous mastoid fistula. *J Laryngol Otol* 2004;118(11): 893-4.
12. Wadhera R, Gulati S, Kalra V, Ghai A, Garg A. A large post-auricular cutaneous mastoid fistula caused by a cholesteatoma. *ENT-Ear, Nose Throat J.* 2010; 80(4): 33-4

Tata Laksana Sindrom Nefrotik Resisten Steroid pada Anak

Sudung O. Pardede,* Ludi D. Rahmartani

Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM Jakarta

Abstrak

Sindrom nefrotik resisten steroid adalah sindrom nefrotik yang tidak mengalami remisi dengan pengobatan prednison dosis penuh 60 mg/m²/hari selama 4 minggu. Sindrom nefrotik resisten steroid merupakan masalah karena risiko progresivitas yang tinggi untuk menjadi penyakit ginjal stadium akhir dan memerlukan immunosupresan selain steroid yang dapat menyebabkan berbagai efek samping. Tata laksana sindrom nefrotik resisten steroid terdiri atas tata laksana suportif dan medikamentosa. Terapi suportif meliputi tata laksana dietetik, pemberian diuretik, mencegah komplikasi seperti infeksi, tromboembolik, hipovolemia, gangguan elektrolit, hipertensi, dan hiperlipidemia. Edukasi kepada pasien dan orangtua, dukungan keluarga, dan kontrol teratur sangat penting karena sindrom nefrotik resisten steroid merupakan penyakit kronik yang sampai saat ini terapi belum memberikan hasil memuaskan. Terapi medikamentosa pada sindrom nefrotik resisten steroid antara lain kortikosteroid dosis tinggi berupa puls metilprednisolon, siklofosfamid, siklosporin-A, takrolimus, mikofenolat mofetil (MMF), dan rituximab. Immunosupresan steroid dan non steroid ini dapat menyebabkan berbagai efek samping. Meski obat ini sudah sering digunakan, hasil penelitian dan laporan kasus menunjukkan bahwa terapi dengan obat ini belum memberikan hasil yang memuaskan.

Kata kunci: sindrom nefrotik resisten steroid, prednison, siklofosfamid, siklosporin

Management of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome in Children

Abstract

Steroid resistant nephrotic syndrome is defined as nephrotic syndrome with no remission within 4 weeks of full dose prednisone therapy of 60 mg/m²/day. Steroid resistant nephrotic syndrome is a serious problem because of high risk of progressivity to become an end stage renal disease and it needs non steroid immunosuppressant drugs that may cause some side effects. The management of resistant steroid nephrotic syndrome consists of supportive and pharmacologic treatment. Supportive treatments include dietetic management, diuretic administration, prevention of complications such as infections, thromboembolic, hypovolemia, electrolyte imbalance, hypertension, and hyperlipidemia. Education for patients and parents, family support, and regular evaluation are important because resistant steroid nephrotic syndrome is a chronic disease with unsatisfying result of treatment. Pharmacologic treatment of steroid resistant nephrotic syndrome consists of high dose corticosteroid (methylprednisolone pulse), cyclophosphamide, cyclosporine A, tacrolimus, mycophenolate mofetil (MMF), and rituximab. Steroid and non steroid immunosuppressants may cause some side effects. Although these drugs have often been used in treatment of such cases, the results of many studies and case reports are varied and unsatisfying.

Keywords: steroid resistant nephrotic syndrome, prednisone, cyclophosphamide, cyclosporine

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

Pendahuluan

Sindrom nefrotik (SN) merupakan penyakit ginjal yang sering dijumpai pada anak dan kortikosteroid merupakan obat lini pertama untuk SN. Berdasarkan respons terhadap steroid, SN dibedakan menjadi SN responsif steroid dan SN resisten steroid. Sebagian besar SN memberikan respons terhadap terapi steroid, sedangkan 10% pasien tidak responsif terhadap steroid dan disebut dengan sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS). Sindrom nefrotik resisten steroid memiliki risiko progresivitas yang tinggi untuk menjadi penyakit ginjal stadium akhir atau *end stage renal disease* pada anak dan dewasa. Selain itu, SNRS memerlukan terapi immunosupresan selain steroid yang dapat menyebabkan berbagai efek samping selain harganya yang relatif mahal. Sebagian pasien SNRS resisten terhadap satu atau lebih obat immunosupresan, sedangkan pasien lain responsif tetapi menderita berbagai efek samping. Sampai saat ini, pengobatan SNRS masih merupakan masalah di bidang nefrologi anak karena belum ada terapi yang memberikan hasil yang memuaskan, dan masih memerlukan penelitian agar dapat memberikan terapi pilihan bagi anak dengan SNRS.¹⁻⁴

Definisi

Sindrom nefrotik adalah suatu sindrom klinis akibat perubahan selektivitas permeabilitas dinding kapiler glomerulus, sehingga protein dapat keluar bersama urin.^{1,2} Sindrom nefrotik terdiri atas proteinuria masif atau proteinuria nefrotik (>40 mg/m²/jam atau >50 mg/kg/24 jam atau rasio protein/kreatinin pada urin sewaktu >2 mg/mg atau dipstick $\geq +2$), hipoalbuminemia ($<2,5$ g/dL), edema, dan hiperlipidemia atau hiperkolesterolemia (>200 mg/dL).^{1,3,4}

Sindrom nefrotik resisten steroid adalah sindrom nefrotik yang tidak mengalami remisi dengan pengobatan prednison dosis penuh 60 mg/m²/hari (2 mg/kg/hari) (maksimal 80 mg/hari), setiap hari selama 4 minggu,¹⁻³ dan belakangan ini definisi tersebut yang sering digunakan. Definisi sebelumnya adalah SN yang tidak mengalami remisi dengan pengobatan prednison dosis penuh 60 mg/m²/hari (2 mg/kg/hari) dan dosis maksimal 80 mg/hari setiap hari selama 4 minggu diikuti dosis 40 mg/m²/hari selama 4 minggu.⁵

Epidemiologi

Insidens SN pada anak berusia kurang dari 18 tahun berkisar antara 2-7 kasus per 100 000 anak per tahun. Sebanyak 80-90% kelainan histopatologik yang umumnya dijumpai pada SN idiopatik pada anak adalah tipe kelainan minimal, sementara insidens SNRS mencapai 10-20% kasus dari anak yang menderita SN.^{6,7}

International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) pada tahun 1981 melaporkan kelainan histopatologi yang banyak ditemukan pada SNRS, yakni glomeruloskelosis fokal segmental (GSFS) sebanyak 47,5%, glomerulonefritis mesangial proliferatif (GNMP) sebanyak 44,5%, dan kelainan minimal sebanyak 7%.⁵

Sindrom nefrotik responsif steroid memiliki prognosis jangka panjang yang lebih baik, sementara SNRS menyebabkan lebih dari 10% anak SN mengalami penyakit ginjal stadium akhir. Terdapat perbedaan progresivitas SNRS pada ras yang berbeda. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tipe histopatologi SNRS tidak berhubungan dengan terapi immunosupresif yang diberikan.⁷

Patogenesis

Selama masa embriogenesis, bagian luar membran basal glomerulus dibentuk

oleh podosit. Podosit, membutuhkan protein untuk membangun struktur yang kompleks serta untuk memberikan sinyal. Fungsi podosit adalah penahan terhadap tekanan kapiler glomerulus. Kerusakan fungsional maupun trauma yang mengakibatkan hilangnya podosit akan berakibat pada fungsi filtrasi dan akan bermanifestasi sebagai proteinuria.⁴

Sindrom nefrotik resisten steroid terjadi karena proses imunologi yaitu adanya sitokin yang meningkatkan permeabilitas membran basalis glomerulus terhadap protein yang dalam keadaan normal tidak difiltrasi. Faktor yang memengaruhi proses filtrasi ini meliputi karakteristik molekul itu sendiri, karakteristik barrier filtrasi, dan faktor hemodinamik. Hasil akhir gangguan filtrasi pada glomerulus adalah proteinuria, hipoalbuminemia dan edema.^{4,8}

Pada SNRS yang didapat, gangguan utama juga terjadi pada podosit. Kerusakan podosit akan mengarah pada podositopenia. Pasca cedera, podosit akan mengalami apoptosis, melepaskan perlekatannya dari membran basal glomerulus, atau gagal berproliferasi. Akibatnya akan terjadi podositopenia yang menyebabkan glomerulosklerosis progresif.⁸

Hipotesis terbaru membuktikan bahwa terdapat mutasi gen pada SNRS. Mutasi pada gen NPHS1 yang bertugas menyandi protein nefrin, diketahui berperan dalam terjadinya SNRS dan diturunkan secara autosomal resesif.^{4,8,9} Nefrin yaitu komponen protein utama pada slit diafragma di lapisan epitel glomerulus yang berperan dalam pembentukan lapisan anion. Abnormalitas gen lain yaitu NPHS2 yang berlokasi pada kromosom 1q25-31 dan menyandi podosin, ditemukan pada 46% pasien dengan SNRS yang diturunkan secara autosomal resesif.⁴

Satu penelitian melaporkan temuan mutasi terbaru, yaitu pada gen NPHS3, produk gen tersebut adalah *phospholipase c epsilon (PLCE1)*. Mutasi pada gen itu

menyebabkan SN dengan awitan dini berkembang cepat menjadi penyakit ginjal stadium akhir. Hoyer *et al*,⁴ menyebutkan mutasi pada gen ACTN4 yang menyandi aktinin-4, diturunkan secara autosomal dominan, serta gen WT1 yang berhubungan dengan SN kongenital pada sindrom Denys-Drash dan sindrom Frasier.

Manifestasi klinis

Sindrom nefrotik resisten steroid tidak memiliki tanda maupun gejala yang khas. Manifestasi klinis anak dengan SNRS sama seperti halnya anak dengan SN. Pasien SN biasanya datang dengan edema palpebra atau pretibial. Pada kasus yang lebih berat akan disertai asites, efusi pleura, dan edema skrotum.^{2,3,6}

Pada pemeriksaan fisik didapatkan edema di kelopak mata, tungkai, skroum atau labia mayora, atau asites. Tekanan darah umumnya normal, namun dalam laporan ISKDC, dapat ditemukan 15-20% SN disertai hipertensi.⁵

Pada urinalisis dapat ditemukan proteinuria masif. Hal itu pada umumnya bersifat selektif, terutama terdiri atas albuminuria dan protein dengan berat molekul rendah. Pada SNRS, urin tidak hanya mengandung albumin namun terdapat pula protein dengan berat molekul besar. Hematuria makroskopik jarang ditemukan pada SNRS (hanya meliputi 3% kasus), sedangkan hematuria mikroskopik lebih sering terjadi (hampir 60% kasus), khususnya pada GSFS.^{3,6} Laporan lain menyebutkan 22% SNRS disertai hematuria mikroskopik, dan 32% dengan peningkatan kadar kreatinin dan ureum darah yang bersifat sementara.⁵

Lebih dari 80% anak dengan SN adalah SN kelainan minimal (SNKM) sehingga biopsi ginjal tidak perlu dilakukan. Pasien yang menunjukkan gambaran klinis dan laboratorium yang tidak sesuai dengan

gejala SNKM, sebaiknya dilakukan biopsi ginjal sebelum terapi steroid dimulai. Biopsi ginjal dengan analisis mikroskop cahaya memperlihatkan bahwa pasien SNRS umumnya mempunyai tiga pola morfologi, yaitu SNKM, proliferasi mesangial difus dan GSFS. *International Study of Kidney Disease in Children* melaporkan bahwa di antara 55 pasien yang tidak responsif terhadap prednison, 45,5% adalah SNKM, 47,5% adalah GSFS, dan 7% adalah proliferasi mesangial difus. Studi ini juga melaporkan bahwa dari 363 pasien SNKM, 6,9% adalah non-responder, sedangkan di antara 37 pasien GSFS, 70,3% adalah non-responder.⁵

Tata laksana

Tata laksana SNRS meliputi tata laksana suportif dan medikamentosa. Terapi suportif pada SNRS sama dengan pasien SN lain, yakni meliputi rekomendasi diet, pemberian diuretik untuk edema, pencegahan komplikasi infeksi, tromboembolik akibat hiperkoagulabilitas, hipovolemia, gangguan elektrolit, hipertensi, dan hiperlipidemia. Edukasi kepada pasien dan orang tua penting dilakukan karena SNRS merupakan penyakit kronik yang sampai saat ini belum ada terapi yang memberikan hasil memuaskan, sehingga banyak kasus berakhir dengan gagal ginjal. Diperlukan kontrol teratur untuk mendeteksi timbulnya relaps setelah remisi dan penanggulangan komplikasi secara dini. Dukungan keluarga diharapkan akan membantu keberhasilan terapi pada SNRS.^{3,10}

Pemberian diet tinggi protein merupakan kontraindikasi karena akan membebani glomerulus untuk mengeluarkan sisa metabolisme protein dan dapat menyebabkan terjadinya sklerosis pada glomerulus. Namun bila diberi diet rendah protein dapat menyebabkan malnutrisi energi protein dan hambatan pada pertumbuhan anak.

Rekomendasi diet pada pasien dengan SN adalah diet dengan protein normal sesuai *recommended daily allowances* (RDA) yakni 1,5-2 g/kgbb/hari. Diet rendah garam (1-2 g/hari) diperlukan selama anak menderita edema atau hipertensi.^{3,6,10}

Pada anak dengan edema anasarka dianjurkan untuk tirah baring, namun bila edema telah berkurang maka aktivitas tidak perlu dibatasi lagi.¹⁰ Pemberian diuretik pada sebagian pasien dengan edema ringan biasanya tidak diperlukan. Pada pasien dengan edema nyata tanpa depleksi volume intravaskular dapat diberikan furosemid 1-3 mg/kgbb/hari dua kali sehari, bila perlu dikombinasikan dengan spironolakton 2-4 mg/kg/hari. Bila belum ada respon, dosis furosemid dapat dinaikkan sampai 4-6 mg/kgbb/hari, pemberian furosemid bolus atau infus atau penambahan thiazid. Pada pemakaian diuretik lebih dari 1 minggu diperlukan pemantauan terhadap hipovolemia dan kadar elektrolit serum. Pada edema refrakter, biasanya terjadi karena hipovolemia atau hipoalbuminemia berat, sehingga dapat diberikan infus albumin 20-25% dengan dosis 1g/kgbb selama 2-4 jam untuk menarik cairan dari jaringan interstisial diikuti pemberian furosemid intravena 1-2 mg/kgbb. Bila diperlukan, albumin dapat diberikan selang sehari untuk memberi kesempatan pergeseran cairan dan mencegah *overload* cairan. Bila didapatkan asites yang berat dan mengganggu pernapasan dapat dilakukan pungsi asites.³

Deteksi dini dan penanganan komplikasi, misalnya infeksi, tromboemboli akibat hiperkoagulabilitas, hiperlipidemia, hipertensi dan gagal ginjal, merupakan hal yang perlu diperhatikan dalam tata laksana anak dengan SNRS.

Pencegahan infeksi berat penting dilakukan, karena pasien SNRS biasanya mendapat terapi steroid dan terapi immunosupresan jangka waktu lama sehingga rentan terhadap infeksi. Pada setiap kunjungan

pasien SNRS, sebaiknya dilakukan pemeriksaan fisik yang seksama untuk mencari tanda atau gejala infeksi dan fokus infeksi. Uji Mantoux juga diperlukan dan sebaiknya dilakukan sebelum terapi dengan steroid dan immunosupresan. Setiap infeksi perlu dieradikasi dan pemberian antimikroba secara dini. Bila hasil uji Mantoux positif, profilaksis INH perlu diberikan bersama dengan terapi steroid, dan bila ditemukan tuberkulosis, diberikan obat antituberkulosis (OAT). Anak dengan SN dianjurkan untuk mendapat imunisasi terhadap infeksi pneumokokus dan varisela,³ namun pasien SNRS dengan immunokompromi akibat pemakaian steroid dan immunosupresan jangka panjang hanya boleh mendapatkan vaksin virus mati. Setelah pemberian steroid dihentikan selama 6 minggu, pasien dapat diberikan vaksin virus hidup.^{3,11}

Biasanya anak dengan SN akan mengurangi aktivitasnya sendiri sesuai dengan kemampuannya.¹⁰ Untuk mencegah kejadian tromboemboli akibat hiperkoagulabilitas, pasien disarankan mobilisasi, membatasi penggunaan akses vena dalam, dan pemberian heparin jika diperlukan.¹¹ Bila diagnosis trombosis telah ditegakkan dengan pemeriksaan fisik dan radiologis, heparin dapat diberikan secara subkutan dan dilanjutkan dengan pemberian warfarin selama 6 bulan atau lebih.^{1,3}

Pada pasien SNRS terjadi peningkatan kadar LDL (*low density lipoprotein*), VLDL (*very low density lipoprotein*), kolesterol, trigliserida dan lipoprotein- A, sedangkan kolesterol HDL menurun atau normal. Zat tersebut bersifat aterogenik dan trombogenik sehingga dapat meningkatkan morbiditas kardiovaskular dan progresivitas glomerulosklerosis. Pasien SNRS dianjurkan mempertahankan berat badan normal sesuai tinggi badannya, diet rendah lemak jenuh, dan dapat dipertimbangkan penggunaan antidiislipidemia seperti statin.³

Hipertensi dapat ditemukan pada pasien SN akibat penggunaan steroid jangka panjang. Penggunaan antihipertensi golongan penghambat enzim konversi angiotensin (*angiotensin converting enzyme inhibitor/ACE-I*) dan penghambat reseptor angiotensin (*angiotensin reseptor blocker/ARB*) dianjurkan karena kombinasi keduanya dapat mengurangi proteinuria lebih banyak. Selain itu ACE-I juga bersifat renoprotektor melalui penurunan sintesis *transforming growth factor* (TGF)- β 1 dan *plasminogen activator inhibitor* (PAI)-1. Keduanya merupakan sitokin penting yang berperan dalam terjadinya glomerulosklerosis. Pada SNRS, kadar TGF- β 1 urin tinggi, sehingga memiliki risiko tinggi untuk terjadinya glomerulosklerosis. Jenis obat ACE-I yang biasa digunakan adalah kaptopril 0,3 mg/kgbb/kali diberikan 2-3x sehari, enalapril 0,5 mg/kgbb/hari dibagi 2 dosis dan lisinopril 0,1 mg/kgbb dosis tunggal. Sementara jenis obat ARB yang biasa digunakan adalah losartan 0,75 mg/kgbb dosis tunggal.³

Pada SNRS yang mendapat steroid lebih dari tiga bulan dianjurkan pemberian suplementasi kalsium 250-500mg/hari dan vitamin D 125-250 IU.³ Jika terjadi gangguan elektrolit lain dapat dikoreksi berdasarkan kelainan yang ditemukan.

Pilihan terapi

Terapi alternatif yang dapat diberikan pada SNRS antara lain kortikosteroid dosis tinggi (puls metilprednisolon), siklofosamid (CPA), siklosporin-A (CyA), vinkristin, klorambusil, takrolimus, mikofenolat mofetil (MMF), dan rituksimab. Penelitian dan laporan kasus yang ada saat ini menunjukkan bahwa berbagai pilihan terapi itu memiliki respons yang berbeda-beda dan belum memberikan hasil yang memuaskan.

Puls metilprednisolon

Protokol puls metilprednisolon pertama dibuat oleh Mendoza *et al.*,¹¹ pada tahun 1990 (Tabel 1) menunjukkan remisi total 65% dan komplikasi ESRD 5% pada akhir observasi 6 tahun. Pada awal penggunaan puls metilprednisolon sebagai terapi SNRS, terapi dengan kortikosteroid dosis tinggi ini memperlihatkan efektivitas yang cukup tinggi.^{11,12} Pada studi selanjutnya, menunjukkan hasil pengobatan yang tidak konsisten.^{13,14} Tahun 2004, Mori *et al.*,¹³ memperbaiki protokol metilprednisolon yang dipelopori oleh Mendoza *et al.*,¹¹ dengan mengubah waktu pemberian dan menambahkan heparin, namun tidak mengubah dosis metilprednisolon total. Metilprednisolon diberikan dengan dosis 30 mg/kgbb/hari dan ditambahkan heparin selama tiga hari, dan siklus ini dilakukan sebanyak 14 kali dalam dua tahun. Pada akhir studinya, semua pasien SNRS dengan SNKM menjadi remisi total, sedangkan pasien SNRS dengan FSGS hanya 16% yang mengalami remisi total.¹⁴

Dosis yang digunakan adalah 30 mg/kgbb (maksimum 1000 mg) dilarutkan dalam 50-100 mL glukosa 5% diberikan dalam 2-4 jam. Dosis maksimum prednison oral 60 mg. Jika masih terdapat proteinuria masif, siklofosfamid (2-2,5 mg/kgbb/hari) atau klorambusil (0,18-0,22 mg/kgbb/hari) dapat diberikan 8-12 minggu setelah pemberian metilprednisolon selama 10 minggu.³

Siklofosfamid (CPA)

Pemberian siklofosfamid (CPA) oral pada SNRS dilaporkan dapat menimbulkan remisi total, dan pada SNRS relaps yang pernah remisi dengan CPA oral, pemberian prednison dapat diberikan kembali karena dapat kembali sensitif dengan steroid. Siklofosfamid merupakan obat *alkilating* yang lebih sering digunakan dibandingkan dengan klorambusil, karena klorambusil mempunyai potensi lebih tinggi untuk menimbulkan efek samping risiko infeksi, keganasan, dan kejang.^{3,6}

Dosis pemberian CPA oral adalah 2-3 mg/kgbb/hari dosis tunggal selama 3-6 bulan, sementara CPA puls diberikan dengan dosis 500-750 mg/m² diberikan melalui intravena satu kali dalam satu bulan dan dapat dilanjutkan sesuai dengan keadaan pasien. Selama pemberian CPA, prednison dosis *alternating* (AD) dapat diberikan dengan dosis 40 mg/m²LPB/hari, kemudian diturunkan dengan dosis 1 mg/kgbb/hari selama 1 bulan, dilanjutkan dengan dosis 0,5 mg/kgbb/hari selama 1 bulan (lama *tapering off* dua bulan).^{3,15}

Remisi total atau parsial pada pemberian CPA lebih tinggi ditemukan pada pasien SNRS dengan SNKM bila dibandingkan dengan pasien SNRS dengan FSGS. Pemberian CPA terhadap SNRS dengan FSGS dilaporkan mempunyai nilai remisi total maupun parsial yang berbeda-beda. *International Study of Kidney Disease in*

Tabel 1. Protokol metilprednisolon dosis tinggi (Mendoza *et al.*,)¹¹

Minggu ke-	Metilpredisolon	Jumlah	Prednison oral
1-2	30 mg/kgbb, 3x seminggu	6	Tidak diberikan
3-10	30 mg/kgbb, 1x seminggu	8	2 mg/kgbb, dosis tunggal
11-18	30 mg/kgbb, 2 minggu sekali	4	Dengan atau tanpa <i>taper off</i>
19-50	30 mg/kgbb, 4 minggu sekali	8	<i>Taper off</i> perlahan-lahan
51-82	30 mg/kgbb, 8 minggu sekali	4	<i>Taper off</i> perlahan-lahan

Children melaporkan pada suatu studi acak terkontrol terhadap SNRS dengan FSGS tidak terdapat efek positif CPA. Hal itu ditandai oleh 25% kasus remisi total pada pasien kontrol yaitu yang mendapatkan steroid, sedangkan pasien kasus yaitu dengan pemberian CPA dan steroid terdapat 28% kasus dengan remisi total.^{3,7} Efek samping CPA meliputi sistitis hemoragik, supresi sumsum tulang, infertilitas, alopecia, infeksi, karsinogenik, serta keluhan pada traktus gastrointestinal.^{2,7,10}

Siklosporin A (CyA)

Studi metaanalisis pada pasien SNRS dengan FSGS, tanpa diketahui adanya mutasi gen, mendapatkan hasil bahwa CyA memberikan remisi penuh pada hampir sepertiga dari jumlah anak yang diteliti. Sebaliknya, pemberian CPA oral maupun IV tidak memberikan efek remisi.^{6,11}

Siklosporin A merupakan inhibitor kalsineurin yang bekerja lebih selektif terhadap sel limfosit T tanpa menekan seluruh imunitas tubuh. Siklosporin A merupakan terapi alternatif lain steroid. Dosis siklosporin yang digunakan adalah 5-6 mg/kgbb/hari.^{3,11}

Dalam terapi SNRS, CyA dilaporkan dapat menimbulkan remisi total sebanyak 20% pada 60 pasien dan remisi parsial pada 13%. Sebagian besar anak dalam terapi CyA akan mengalami relaps lagi setelah terapi dihentikan.^{11,16} Efek samping CyA adalah hipertensi, hiperkalemia, hipertrofi gusi dan juga bersifat nefrotoksik yaitu menimbulkan lesi tubulointerstitial. Oleh karena itu, pada pemakaian CyA perlu pemantauan terhadap kadar CyA dalam darah yang dipertahankan antara 100-200 ng/mL, fungsi ginjal berkala serta biopsi ginjal setiap dua tahun. Penggunaan CyA pada SNRS telah banyak dilaporkan dalam literatur, tetapi karena harga obat yang mahal maka pemakaian CyA jarang atau sangat selektif.¹⁶

Takrolimus

Takrolimus merupakan jenis baru inhibitor kalsineurin yang banyak digunakan sebagai terapi substitusi CyA dan dikabarkan memiliki efek immunosupresif yang lebih kuat serta secara signifikan mengurangi efek samping nefrotoksik dibandingkan CyA.¹⁷ Dosis takrolimus untuk terapi pada SNRS sebesar 0,1 mg/kg/hari sebagai inisiasi dan dosis ditingkatkan hingga dengan mencapai kadar 5-10 g/L.¹¹

Pada studi yang membandingkan CyA dengan takrolimus, dilaporkan tidak ada perbedaan bermakna pada kontrol proteinuria. Frekuensi terjadinya nefrotoksik, hipertensi, dan diabetes mellitus tidak berbeda pada penggunaan CyA dan takrolimus, namun efek samping hipertrikosis dan hiperplasia gusi dikabarkan lebih sering ditemukan pada pasien dengan CyA dibandingkan dengan takrolimus.^{17,18}

Mikofenolat mofetil (MMF)

Pada sindrom nefrotik terjadi disfungsi limfosit T sistemik yang mengeluarkan sitokin yang toksik terhadap membran basalis glomerulus sehingga terjadi perubahan muatan dan ukuran membran basalis dan peningkatan permeabilitas dinding glomerulus sehingga menyebabkan protein keluar melalui urin. Mikofenolat mofetil (*mofetil mycophenolate*, MMF) merupakan immunosupresan yang bekerja dengan menghambat enzim *inosine monophosphate dehydrogenase* (IMPDH) pada metabolisme purin dan dapat menginhibisi proliferasi limfosit B dan T.¹⁹

Mikofenolat mofetil sebagai terapi SNRS atau relaps, pertama kali digunakan oleh Briggs *et al*,²⁰ pada tahun 1998 untuk mengobati pasien dewasa.²⁰ Pemakaian MMF sebagai terapi SN pada anak pertama kali dilaporkan oleh Chandra *et al*,²¹ pada

tahun 2000. Pada terapi SNRS, pemberian MMF monoterapi diharapkan dapat menyebabkan remisi total dan mengubah keadaan SNRS menjadi responsif steroid.¹⁸ Beberapa peneliti melaporkan bahwa terdapat berbagai respons pada pasien SNRS yang mendapat MMF, ada yang mengalami remisi total, remisi parsial, resisten MMF, bahkan yang tetap berlanjut menjadi gagal ginjal kronik.¹⁹

Mikofenolat mofetil biasanya diberikan dengan dosis 500-1200 mg/m²/LPB/hari 2 kali sehari dengan dosis maksimum 1g/dosis diberikan dua kali sehari atau 2 g per hari. Mikofenolat mofetil dapat ditoleransi dan efek samping yang timbul biasanya ringan tanpa memerlukan pengobatan. Efek samping MMF yang paling sering adalah gangguan gastrointestinal seperti muntah, diare, dan kelainan hematologi seperti leukopenia.¹⁹

Rituximab

Rituximab merupakan antibodi monoklonal yang bekerja melawan antigen CD20.²² Pada pasien dengan SNRS yang resisten terhadap terapi kortikosteroid dosis tinggi, obat *alkilating*, serta inhibitor kalsineurin, rituximab dilaporkan menginduksi remisi dari proteinuria pada pasien dengan SNRS dan GSFs.²²⁻²⁵

Rituximab berperan langsung dalam patogenesis SN dengan menyebabkan deplesi sel B secara langsung atau menghambat interaksi antara sel B dan sel T. Beberapa mekanisme farmakologi rituximab antara lain, sitotoksitas yang dimediasi antibodi tergantung sel, sitotoksitas tergantung komplemen, induksi apoptosis, inhibisi proliferasi sel, rekrutmen sel efektor, dan aktivasi sitokin. Secara *in vitro* maupun *in vivo*, diduga aksi predomanan antibodi adalah melalui *cell-mediated lysis*.²³

Dosis yang digunakan untuk terapi pada anak dengan SNRS umumnya 375 mg/m²/dosis/minggu selama 4 minggu. Dianjurkan pemberian tambahan satu kali bila kadar CD 19+ naik > 1 x 10⁹/L. Efek sampingnya sampai saat ini masih dianggap minimal karena masih belum banyak digunakan. Efek samping demam, menggigil, mual hipotensi ortostatik (jarang; biasanya pada infus pertama), hipogammaglobulinemia, pneumosistis preumonia (PCP) dan fibrilasi atrium (satu kasus) namun tidak berulang. Rituximab dapat dianggap sebagai *rescue therapy* pada pasien yang mendapat terapi immunosupresan multipel.²³ Di Indonesia, sampai saat ini rituximab masih belum banyak digunakan untuk terapi SNRS karena masih diindikasikan sebagai terapi keganasan dan harganya yang sangat mahal.

Komplikasi

Komplikasi SNRS dapat terjadi melalui penyebab langsung perjalanan penyakitnya ataupun efek samping pengobatan yang diberikan. Komplikasi yang paling sering terjadi antara lain edema, infeksi, tromboembolik akibat hiperkoagulabilitas, malnutrisi, anemia, gangguan elektrolit, gangguan pertumbuhan, gagal ginjal akut, hipertensi, dan insufisiensi ginjal kronik.^{24,26} Komplikasi akibat efek samping pengobatan berbeda-beda sesuai dengan pilihan terapi yang digunakan pada pasien SNRS. Secara umum komplikasi akibat efek samping pengobatan antara lain hipertensi, gangguan pertumbuhan, gangguan elektrolit, gangguan gastrointestinal, rambut rontok, katarak, infertilitas, hipertrofi gusi, hipertrikosis, osteoporosis, hepatotoksik, nefrotoksik, kelainan hematologi, hingga bersifat karsinogenik.²⁷ Banyaknya komplikasi yang mungkin timbul, mengharuskan pasien dan keluarganya mendapatkan edukasi yang baik mengenai penyakit dan pengobatannya.

Prognosis

Gambaran histopatologi glomerulus menentukan perjalanan penyakit, respons pengobatan, dan prognosis pasien SN. Prognosis pada pasien SNRS kurang memuaskan. Pada anak dengan SNRS, risiko untuk menjadi insufisiensi ginjal kronik meningkat hingga 40% dalam jangka waktu lima tahun sejak diagnosis awal.¹⁰ Tidak banyak penelitian yang membahas mengenai luaran klinis jangka panjang SNRS dan faktor prognostik yang mempengaruhi. Beberapa faktor prognostik yang telah diteliti di antaranya tipe histologi, resistensi, maupun usia awitan.

Pasien SNRS dengan gambaran histologi SNKM memiliki kemungkinan lebih besar untuk remisi dibandingkan dengan non SNKM dan memiliki prognosis jangka panjang yang lebih baik. Oleh karena itu, hasil biopsi ginjal memiliki faktor prognostik yang bermakna pada SNRS. Pasien dengan resisten steroid sejak awal akan memiliki luaran yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien yang mengalami resisten pada perjalanan penyakit yang lebih lanjut. Usia saat awitan >10 tahun mempunyai prognosis luaran fungsi ginjal yang lebih buruk.^{10,28}

Penutup

Sampai saat ini terdapat beberapa pilihan terapi SNRS, antara lain kortikosteroid dosis tinggi (puls metilprednisolon), siklofosfamid, siklosporin-A, takrolimus, mikofenolat mofetil, dan rituximab. Penelitian dan laporan kasus yang ada menunjukkan bahwa berbagai pilihan terapi ini memiliki respons yang berbeda-beda sehingga belum dapat memberikan hasil yang memuaskan.

Daftar pustaka

1. Bagga A, Mantan M. Nephrotic syndrome in children. *Indian J Med Res* 2005;122:13-28
2. Trihono PP. Sindrom nefrotik pada anak. Dalam: Rauf S, Albar H, Taufiq MA, Pelupessy NM, penyunting. Kumpulan makalah kegawatan pada penyakit ginjal anak. Simposium dan workshop sehari. Makasar: UKK Nefrologi IDAI Cabang Sulawesi Selatan; 2006. h. 7-16.
3. Trihono PP, Alatas H, Tambunan T, Pardede SO. Konsensus tata laksana sindrom nefrotik idiopatik pada anak. Edisi ke-2. Jakarta: UKK Nefrologi IDAI; 2012.
4. Hoyer PF, Vester U, Becker JU. Steroid-resistant nephrotic syndrome. Dalam: Geary D, Schaefer F, penyunting. *Comprehensive pediatric nephrology*. Edisi ke-1. Burlington: Elsevier; 2008. 257-67.
5. International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC). A report of the International Study of kidney disease in children. The primary nephrotic syndrome in children: Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr*. 1981; 98: 561-4.
6. Noer MS. Sindrom nefrotik idiopatik. Dalam: Noer MS, Soemyarso NA, Subandiyah K, Prasetyo RV, Alatas H, Tambunan T, dkk, penyunting. *Kompendium nefrologi anak*. Jakarta: UKK Nefrologi IDAI; 2011. h. 72-88.
7. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM, Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International study of kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol*. 1997; 8: 769-76.
8. Mundel P, Shankland SJ. Podocyte biology and response to injury. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:305-15.
9. Bagga A. Management of steroid resistant nephrotic syndrome. *Indian Pediatr*. 2009; 46: 35-47.
10. Alatas H. Diagnosis dan penanggulangan sindrom nefrotik pada anak. Simposium penyakit ginjal kronik dan glomerulopati. Jakarta 2003.
11. Mendoza SA, Reznik VM, Griswold E. Treatment of steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol*. 1990; 4: 303-7.

12. Tune BM, Kirpekar RK, Reznik VM. Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long-term follow up. *Clin Nephrol.* 1995; 43: 84-8.
13. Mori K, Honda M, Ikeda M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19:1232-6.
14. Hidayati EL, Pardede SO, Trihono PP. Comparison of oral and intravenous cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Paediatr Indones.* 2011; 51: 266-71.
15. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W. Cyclosporine A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 1483-93.
16. Ghiggeri GM, Catarsi P, Scolari F, Caridi G, Bertelli R, Carrea A, *et al.* Cyclosporine in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome: An open-label, nonrandomized, retrospective study. *Clin Ther.* 2004; 26:1411–18
17. Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Kumar A, Gupta A, Baburaj VP. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23: 910-3.
18. Wang W, Xia Y, Mao J, Chen Y, Wang D, Shen H, *et al.* Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27: 2073-9.
19. Pardede SO. Mikofenolat mofetil sebagai terapi sindrom nefrotik relaps sering dan resisten steroid pada anak. *Sari Pediatri.* 2007; 9: 23-31.
20. Briggs A, Choi MJ, Scheel PJ Jr. Successful treatment of glomerular disease with mycophenolate mofetil. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 213-7.
21. Chandra M, Susin M, Abithol C. Remission of relapsing childhood nephrotic syndrome with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 224-6
22. Bagga A, Sinha A. Rituximab in patient with steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 2007; 26: 2751-3.
23. Pardede SO, Bonardo DK. Rituximab: apakah efektif dalam tata laksana sindrom nefrotik? *Sari Pediatri.* 2011;13:285-92.
24. Alatas H. Rituximab: dapatkah dipakai sebagai terapi “rescue” pada sindrom nefrotik dependen steroid berat dan dependen siklosporin serta resisten steroid pada anak?. *Sari Pediatri.* 2010;12:260-4
25. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A: Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: Multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 2207–12
26. Lombel RM, Hodson EM, Gipson DS. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol.* 2012.
27. Park SJ, Shin JI. Complications of nephrotic syndrome. *Korean J Pediatr.* 2006; 43: 55-60.
28. Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B, Yu A, Bessenay L, Girardin E, *et al.* Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 1525-32.

***Cryptococcus neoformans*: Ekologi, Faktor Virulensi, Patogenesis dan Identifikasi**

Machrumnizar,^{1,4*} Wellyzar Sjamsuridzal,² Retno Wahyuningsih^{3,4}

¹Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran Trisakti, Jakarta

²Departemen Biologi, Fakultas MIPA-UI, Jakarta

³Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran UKI, Jakarta

⁴Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran UI, Jakarta

Abstrak

Cryptococcus spp. merupakan khamir berkapsul tebal yang tersebar di seluruh dunia dan bertanggung jawab sebagai etiologi kriptokokosis pada manusia dengan predileksi utama di SSP. Jamur Basidiomycota ini menjadi patogen oportunistik pada manusia adalah *C. neoformans* dan *C. gattii*. *Cryptococcus neoformans* lebih banyak menginfeksi individu imunokompromi, sedangkan *C. gattii* menginfeksi individu imunokompeten. Habitat utama *Cryptococcus* spp. di lingkungan terutama pada kotoran burung merpati dan lapukan kayu di lubang pohon. Infeksi pada manusia terjadi melalui inhalasi basidiospora atau sel khamir kering yang tersebar di lingkungan. Penentuan spesies *Cryptococcus* dari lingkungan dapat dilakukan melalui pemeriksaan laboratorium secara konvensional dan molekular.

Kata kunci: *Cryptococcus* spp., lingkungan

***Cryptococcus neoformans*: Ecology, Virulence Factors, Pathogenesis and Identification**

Abstract

Cryptococcus spp. is an encapsulated yeasts of world wild distribution and responsible as the etiology of cryptococcosis in humans which CNS is a primary predilection. Basidiomycota which is opportunistic pathogens in humans are *C. neoformans* and *C. gattii*. *Cryptococcus neoformans* commonly infects immunocompromised individual, whereas *C. gattii* usually infects immunocompetent persons. Natural habitat of *Cryptococcus* spp. in the environment, especially is pigeon droppings and decayed wood in the tree hollow. Humans infection occurs through inhalation of basidiospores or deccicated yeasts fram the environment. *Cryptococcus* spp. identificatian from the environment can be done through conventional and molecular laboratory tests.

Keyword: *Cryptococcus* spp, environment

*RW: Penulis Koresponden; E-mail: retnet@hotmail.com

Pendahuluan

Genus *Cryptococcus* terdiri atas ~ 37 spesies dan termasuk ke dalam filum *Basidiomycota* yang pada manusia untuk pertama kali ditemukan pada tahun 1890-an oleh Busse dan Buschke. Keduanya berhasil mengidentifikasi bentuk seperti jamur pada pemeriksaan lesi tibia dan mengisolasi jamur dari lesi tersebut, yang awalnya disebut sebagai *Saccharomyces*.¹ Isolasi pertama *Cryptococcus* dari lingkungan dilaporkan pada tahun 1894 oleh Sanfelice yang mengisolasinya dari buah persik dan dinamakan *Saccharomyces neoformans*. Pada tahun 1901 Vuillemin mengganti nama jamur itu menjadi *Cryptococcus hominis* untuk membedakannya dari bentuk *Saccharomyces* spp.^{2,3}

Dua spesies yang sangat penting sebagai patogen manusia adalah *Cryptococcus neoformans* dan *Cryptococcus gattii*.⁴ *Cryptococcus neoformans* spesies kompleks pada awalnya diklasifikasikan berdasarkan variasi struktur kapsul polisakarida ekstraselular yang dapat dibedakan menggunakan uji aglutinasi berdasarkan reaksi antigen-antibodi. Pada 1950-an dan 1960-an, *C. neoformans* diklasifikasikan menjadi empat serotipe, yakni serotipe A sampai D.^{5,6} Pada tahun 1975, Kwon-Chung⁷ menemukan bentuk seksual *C. neoformans* yang dinamakan *Filobasidiella neoformans* sebagai hasil perkawinan dua galur serotipe D.⁸ Hasil perkawinan antara dua galur lain (serotipe B dan C) memproduksi teleomorf berbeda yang dinamakan *Filobasidiella bacillispora*. Bentuk aseksual *F. bacillispora* dinamakan *Cryptococcus bacillispora*, yang diduga sebagai variasi dari *C. neoformans*.⁹

Cryptococcus gattii awalnya diklasifikasikan sebagai varian *C. neoformans*, dengan nama *C. neoformans* var. *gattii* atau var. *bacillispora*.¹⁰ Pada tahun 2002, *C. neoformans* var. *gattii* diusulkan sebagai spesies yang berdiri sendiri

yakni *Cryptococcus gattii*.¹¹ Klasifikasi *Cryptococcus* spesies kompleks kini menjadi *C. neoformans* (serotipe A, D, dan hibrid AD) dan *C. gattii* (serotipe B dan C). Kelima serotipe tersebut memiliki perbedaan karakteristik ekologi, molekular, morfologi; epidemiologi, patogenisitas, dan distribusi geografik.¹² Akhirnya pada tahun 2003 seluruh genom *Cryptococcus* dapat ditentukan.

Ekologi dan Epidemiologi *Cryptococcus*

Cryptococcus, terutama *C. neoformans* tersebar luas di berbagai bagian dunia. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* ditemukan lebih banyak di lingkungan dibandingkan *C. neoformans* var. *neoformans*. Habitat utama jamur ini adalah tanah yang mengandung material tanaman yang membusuk, lapukan kayu pada celah/lubang pohon dan kotoran burung.¹³ Jamur dapat ditemukan pada lubang pohon *Syzygium jambolana*, *Cassia grandis*, *Senna multijuga* dan *Ficus microcarpa*.¹⁴ Jamur juga dapat ditemukan dalam sampel kotoran atau kloaka dari berbagai spesies burung, terutama burung merpati.¹⁵ *Cryptococcus neoformans* dapat bertahan hidup selama dua tahun atau lebih dalam kotoran burung merpati segar atau kering.^{15,16} Habitat alamiah *C. neoformans* merangsang perkembangbiakan jamur secara ekstensif, baik dalam bentuk khamir atau spora, terutama bila terlindung dari pajanan sinar matahari.¹⁷ Kondisi lingkungan yang lembab juga mendukung perkawinan *C. neoformans* var. *grubii* dan *C. neoformans* var. *neoformans*.¹⁸ Kotoran beberapa burung lainnya (misal: burung beo, burung kenari) dapat mendukung pertumbuhan khamir.¹⁹

Distribusi *C. gattii* lebih terbatas di daerah tropis dan subtropis, serta terdapat hubungan ekologi spesifik dengan *Eucalyptus camaldulensis* dan *Eucalyptus tereticornis*.²⁰ Jamur juga dapat tumbuh

pada jenis pohon lainnya seperti *Syzygium cumini* (pohon jambu air), almond (*Prunus dulcis*), golden shower (*Cassia fistula*), cemara, cedar dan maple.²¹ Selain itu, jamur dapat diisolasi dari udara, air tawar, air laut, serta tanah.²² *Cryptococcus gattii* juga dapat diisolasi dari sampel kotoran atau kloaka burung dan bentuk aseksual hanya ditemukan pada kotoran burung.¹⁵

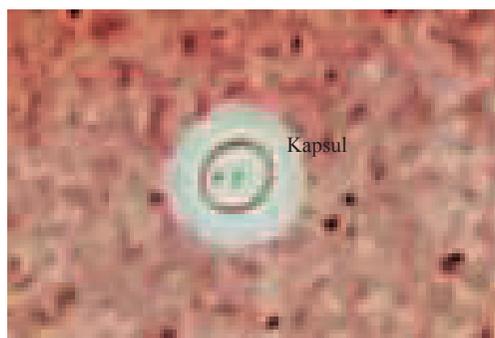
Cryptococcus spp. berproliferasi dan berkembangbiak di permukaan tanaman. Diduga bahwa material yang terkandung dalam tanaman (misal: hormon tanaman, indole-3-acetic acid, myo-inositol) memicu perubahan morfologi dan menstimulasi reproduksi seksual selama siklus hidup *Cryptococcus* di alam, tetapi hal tersebut dapat dihambat oleh pajanan sinar matahari. *Cryptococcus* di alam, bersifat responsif terhadap faktor lingkungan, seperti suhu, tingkat keasaman tanah, sumber nitrogen dan karbondioksida, air serta besi. Contohnya, ukuran dan ketebalan kapsul dipengaruhi faktor genetik dan kondisi lingkungan. Suhu dan tekanan CO₂ tinggi di lingkungan akan menyebabkan kapsul hidrofilik kolaps untuk melindungi jamur dari dehidrasi, sehingga ukuran kapsul yang relatif kecil/tipis mudah terhirup ke saluran napas.^{17,23}

Faktor virulensi

Cryptococcus neoformans adalah organisme dimorfik, bersifat saprofit di

dalam tubuh manusia namun dapat menjadi patogen bila suasana menguntungkan.²⁴ Berdasarkan variasi kapsul, diameternya bervariasi dari 2 µm sampai 80 µm.¹ Basidiospora yang dihasilkan fase seksual berukuran lebih kecil yaitu 1,8 µm sampai 3,0 µm dan dapat membentuk sel khamir pada suhu 37°C atau hifa dikariotik pada suhu 24°C. Secara mikroskopis *C. neoformans* di dalam jaringan atau cairan spinal berbentuk bulat sampai oval dengan diameter 3 µm-10 µm, sering bertunas dan dikelilingi oleh kapsul yang tebal.^{24,25}

Penyebab kriptokokosis diklasifikasikan kedalam dua spesies, *C. neoformans*, yang mempunyai dua varietas: *C. neoformans* var. *grubii* (serotipe A) dan *C. neoformans* var. *neoformans* (serotipe D), serta hibrida (AD), dan *C. gattii* (serotipe B dan C).^{26,27} Pembagian kelima serotipe *Cryptococcus* spp. tersebut didasarkan pada reaksi imunologi antara antibodi dengan komponen kapsular utama, yakni *glucuronoxylomannan* (GXM). Identifikasi konvensional hanya dapat membedakan antara *C. gattii* dengan *C. neoformans* var. *grubii* dan *C. neoformans* var. *neoformans*. Perbedaan tersebut berdasarkan kemampuan *C. gattii* yang memiliki resistensi alamiah terhadap L-canavanine, sehingga mampu hidup dan menggunakan glisin sebagai sumber karbon satu-satunya sedangkan *C. neoformans* var. *grubii/neoformans* tidak mampu karena sensitif terhadap L-canavanine.^{15,28,29}



Gambar 1. Pewarnaan tinta india: sel khamir *Cryptococcus neoformans* dengan kapsul.

Banyak faktor yang berperan pada virulensi *C. neoformans* antara lain ukuran spora, kapsul polisakarida, sifat termotoleran, *mating type* dan produksi melanin. Sifat lain yang berkontribusi terhadap patogenesis adalah produksi mannitol, mampu terlarut dalam cairan ekstraselular, *phenotypic switching*, toleransi terhadap pH rendah dan kadar garam tinggi. Kapsul polisakarida merupakan faktor virulensi utama dan berperan dalam kemampuan untuk bertahan dalam tubuh pejamu maupun lingkungan. Hal itu merupakan kunci utama virulensi, yang mungkin terkait dengan interaksi antara *Cryptococcus*, lingkungan dan organisme lainnya (misal: amoeba, nematoda, serangga, tanaman dan jamur lain).³⁰

a. Ukuran spora

Ukuran spora yang diproduksi oleh bentuk seksual lebih mudah terhirup ke dalam saluran napas karena ukurannya yang kecil yakni sekitar 1,8 μm -3,0 μm , sehingga lebih efisien memasuki saluran bronkus dan ruang alveolar. Selain itu, dibandingkan sel khamir, spora tidak memerlukan opsonisasi untuk fagositosis oleh makrofag.^{30,31} Khamir dalam makrofag dapat mati karena proses pembunuhan oleh makrofag atau tetap hidup dan justru berkembang biak.

b. Kapsul Polisakarida

Kapsul *Cryptococcus* di alam sangat tipis.²⁴ Setelah invasi paru, *Cryptococcus* mengalami rehidrasi dan membentuk kapsul tebal yang kaya karbohidrat, yang tersusun dari 90%-95% polisakarida GXM, 9% GalXM, dan 1% mannoprotein.^{28,32} Kapsul polisakarida berperan sebagai barier kimia dan fisik terhadap pengenalan jamur oleh makrofag, menghindari perlekatan makrofag dan mengganggu fungsi makrofag setelah fagositosis.²⁹

Sebanyak 20% dari populasi sel *C. neoformans* memiliki kemampuan untuk menjadi sel titan dengan diameter yang bervariasi dari 50 – 100 μm , yang terlalu besar untuk difagositosis.³³⁻³⁵

Kapsul juga menyebabkan supresi respons imun pejamu melalui berbagai mekanisme. Supresi sistem imun dilakukan dengan cara mengganggu proses fagositosis, menghambat migrasi sel inflamasi (neutrofil, sel dendritik, makrofag) dari sirkulasi ke tempat inflamasi sehingga memudahkan invasi jamur dan berkembangnya infeksi. Kapsul juga berperan dalam deplesi komplemen, menurunkan respons antibodi, disregulasi sekresi sitokin oleh monosit dan makrofag.^{24,28} Di alam, kapsul diduga dapat melindungi sel jamur dari penghancuran oleh amoeba dan melindungi jamur terhadap kondisi stres, seperti dehidrasi.²⁴

c. Melanin

Melanin pada dinding sel membuat jamur mampu beradaptasi terhadap perubahan lingkungan misalnya terhadap radiasi ultraviolet dan temperatur yang ekstrim.^{28,36} Melanin berperan sebagai antioksidan yang melindungi jamur dari pengaruh *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS) dalam tubuh manusia.³ Melanin juga berperan dalam integritas dinding sel, yang penting dalam proteksi terhadap agen antijamur yang bekerja pada permukaan sel dan menggagalkan fagositosis. *Cryptococcus* mempunyai jalur sederhana untuk melanogenesis. *Cryptococcus* membutuhkan substrat difenolik dari lingkungan sekitar karena jamur kekurangan enzim *tyrosinase*.³⁷ Fenoloksidase atau *laccase* adalah enzim yang mengandung tembaga dan berperan pada konversi difenolik menjadi melanin.³⁸

d. Faktor lain

Kemampuan tumbuh pada suhu fisiologis (37°C) dalam atmosfer dengan konsentrasi CO₂ sekitar 5% dan pH > 7,0 akan berkontribusi terhadap kelangsungan hidup jamur dalam tubuh pejamu. Pada suhu 37°C, jamur mampu bertahan dari imunitas pejamu.²⁸ Infeksi SSP yang disebabkan *C. neoformans* berkaitan dengan produksi *hexitol D-mannitol* dalam jumlah besar.³⁹ Manitol mampu melindungi jamur dari kerusakan oksidatif oleh PMN atau *cell-free oxidants* dan membantu jamur untuk bertahan dari stress lingkungan, seperti panas dan stress osmotik. Manitol meningkatkan osmolaritas cairan LCS, sehingga menyebabkan edema otak dan meningoensefalitis.^{40,41}

Peningkatan faktor transkripsi STE12 α , hanya terdapat pada *alpha mating type*, menyebabkan sintesis *diphenol oxidase* yang berperan pada pembentukan melanin.⁴² *Cryptococcus* memproduksi dan mensekresi enzim hidrolitik (misal: protease, fosfolipase) yang mampu merusak jaringan untuk mendapatkan nutrisi. Enzim *phospholipase B* (PLB), *lysophospholipase* (LPL), dan *lysophospholipase-transacylase* (LPTA) menyebabkan destabilisasi dan destruksi membran dan surfaktan paru, lisis sel dan pelepasan *lipid second messenger*. Fosfolipase juga meningkatkan perlekatan adesi sel *C. neoformans* pada epitel paru.^{43,44} Hal lain yang membantu proses infeksi adalah *phenotypic switching*, yaitu perubahan komposisi dan ukuran kapsul.⁴⁵

Patogenesis

Pada sampel klinik, *Cryptococcus* sebagian besar ditemukan dalam bentuk sel khamir bertunas, sedangkan di lingkungan dapat terlihat sebagai filamen saat *mating* dan *monokaryotic fruiting*.

Selama reproduksi seksual, sel khamir haploid dari dua *mating type* berbeda, α dan a , akan berfusi dan menghasilkan filamen dikariotik. Perkembangan basidium terjadi setelah migrasi inti dari induk ke sel hifa utama. Inti mengalami fusi dan meiosis dilanjutkan dengan mitosis dan produksi basidiospora haploid dengan cara membentuk tunas. *Cryptococcus* juga dapat mengatasi keterbatasan nutrisi dengan cara *monokaryotic fruiting*. Hifa monokariotik diploid dihasilkan dari endoduplikasi dan fusi inti sel khamir dengan sel yang mempunyai *mating type* yang sama. Meiosis terjadi selama perkembangan basidium dan tak lama kemudian memproduksi basidiospora. Basidiospora matang tersebar ke lingkungan dan bertunas menghasilkan sel khamir haploid.^{46,47} Sel tersebut dianggap sebagai salah satu bentuk infeksi.

Infeksi *Cryptococcus* spp. hampir selalu diperoleh dari lingkungan, terutama melalui inhalasi. Jamur akan bereplikasi di paru-paru setelah inhalasi basidiospora atau sel khamir kering, yang infeksi dan cukup kecil untuk masuk ke dalam alveoli paru. Jamur kemudian berinteraksi dengan makrofag alveolar, sel yang bertanggungjawab melindungi pejamu dari patogen potensial dengan fagositosis dan menghancurkan benda asing. Interaksi awal antara basidiospora dan sistem imun bawaan dalam hal ini makrofag alveolar penting karena menentukan perkembangan penyakit selanjutnya.

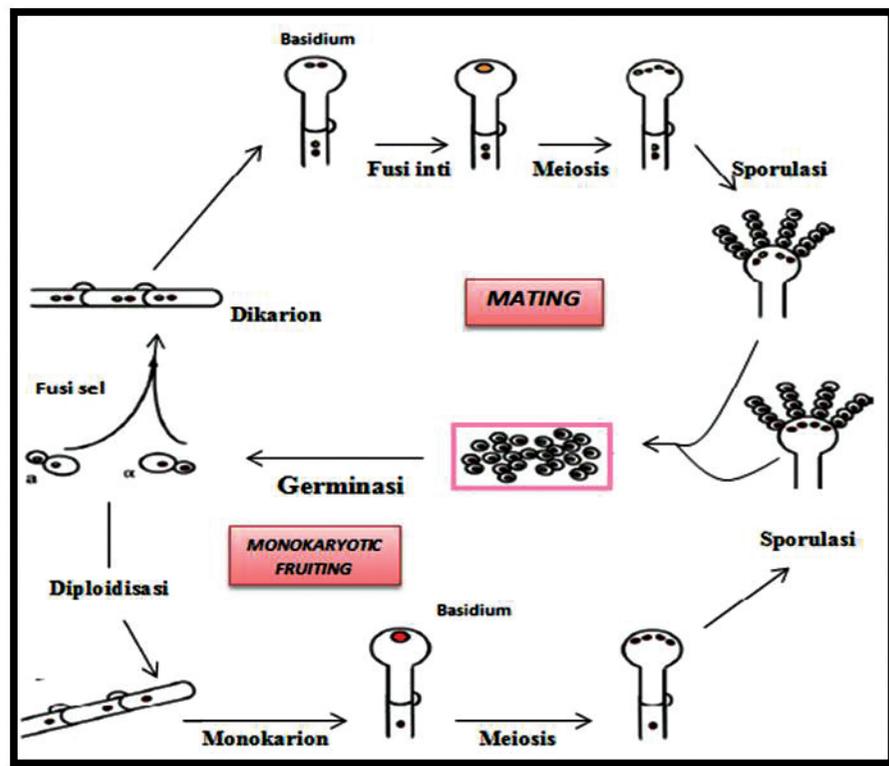
Cryptococcus neoformans dan *C. gattii* mengembangkan mekanisme untuk “mengelabui” makrofag, sehingga makrofag tetap utuh dan jamur dapat keluar (ekspulsi) atau dorman dalam makrofag. Infeksi laten atau dorman dilaporkan terjadi pada manusia dan hewan, yaitu sejumlah kecil sel khamir yang *viable* difagositosis oleh makrofag yang berada pada granuloma di paru atau kelenjar getah bening, selanjutnya dapat menjadi fokus infeksi pada pejamu

imunokompromi. Bentuk dorman tersebut dapat mengalami reaktivasi dan menyebar melalui darah ke organ lain, terutama SSP.⁴⁸⁻⁵⁰

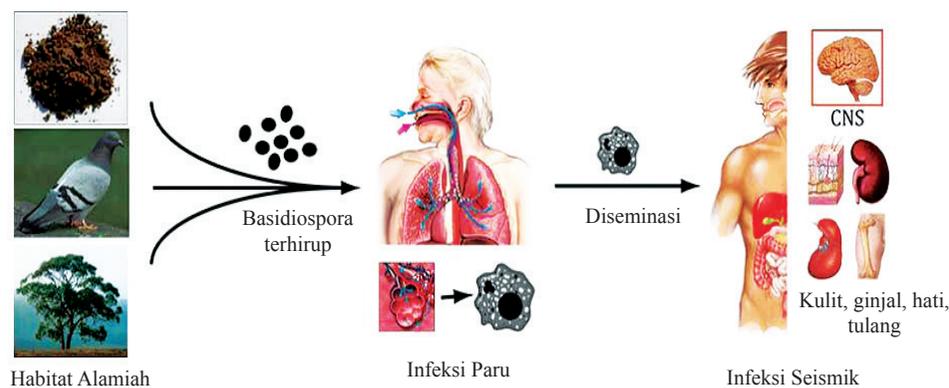
Infeksi kriptokokus di SSP didahului dengan adesi jamur pada *human brain microvascular endothelial cells* (HBMEC), diikuti *transcellular crossing* pada sawar darah otak tanpa mengganggu integritas membran. Produksi urease oleh sel *C. neoformans* memfasilitasi perlekatan mikrokapiler dan gangguan sel endotel, menyebabkan sel *C. neoformans* dapat melintasi sawar darah otak melalui mekanisme paraselular. Sel *C. neoformans* juga dapat menginvasi SSP melalui infeksi sel imun yang dapat membawa sel jamur melalui sawar darah otak, disebut mekanisme *trojan horse*. Fagositosis sel *C. neoformans* setelah

masuk ke dalam jaringan otak menyebabkan sel jamur mampu menghindari fagosit, melanjutkan invasi dan terjadi kerusakan jaringan akibat pengasaman lingkungan dan aktivasi fosfolipase ekstraseluler.^{51,52}

Cryptococcus memiliki kemampuan untuk menghindari makrofag dengan menginduksi lisis makrofag dan melalui proses non litik yang dikenal sebagai *vomocytosis*, yaitu proses ekspulsi jamur dari makrofag tanpa menyebabkan lisis sel inang.⁵³ Di otak kelangsungan hidup jamur meningkat, diduga selain akibat kemampuannya memodulasi aktivitas makrofag juga karena neurotransmitter dapat digunakan sebagai prekursor untuk sintesis melanin, yang merupakan salah satu faktor virulensi penting.



Gambar 2. Skema Siklus Hidup *Cryptococcus*. Keterbatasan nutrisi menyebabkan *mating* dan *monokaryotic fruiting*. Saat reproduksi seksual, pasangan *mating* yang berbeda akan berfusi membentuk filamen dikariotik. Setelah membentuk basidium akan terjadi fusi inti dan meiosis/mitosis selanjutnya memproduksi basidiospora secara bertunas. Pada *monokaryotic fruiting*, sel khamir dari salah satu *mating type* membentuk hifa monokariotik diploid, yang akan berkembang menjadi basidium dan bersporulasi setelah proses meiosis/mitosis selesai. (dimodifikasi dari Voelz¹)



Gambar 3. Skema patogenesis infeksi *Cryptococcus*. (dimodifikasi dari Voelz¹)

Selain otak yang merupakan organ predileksi utama, kadang-kadang, *Cryptococcus* dapat menginfeksi organ lain termasuk kulit. Kelainan kulit dapat merupakan proses diseminasi dari infeksi sistemik, namun juga dapat terjadi akibat inokulasi jamur melalui luka di kulit, dan menyebabkan infeksi lokal.³⁸

Identifikasi *Cryptococcus* spp.

Identifikasi adalah proses membandingkan organisme yang belum diketahui identitasnya dengan organisme yang telah diketahui identitasnya. Identifikasi *Cryptococcus* dapat dilakukan secara konvensional dan molekular.

a. Identifikasi konvensional

Identifikasi secara konvensional dilakukan berdasarkan karakter fenotipik. Karakter fenotipik terdiri atas karakter morfologi (makroskopik dan mikroskopik), fase reproduksi seksual dan aseksual, dan karakter fisiologi biokimia. Morfologi makroskopik yang diamati antara lain warna koloni, profil koloni, tekstur koloni, tepi dan permukaan koloni (dikutip dari Maulana⁵⁴). Pada medium agar Sabouraud yang diinkubasi

pada suhu kamar, koloni *Cryptococcus* yang terbentuk berwarna kekuningan, mengkilat, dan mukoid. Pada agar *niger seed* yang diperam dalam suhu kamar, *Cryptococcus* membentuk koloni khamir yang berwarna coklat kehitaman, mengkilat, dan mukoid.⁵⁵

Karakter morfologi mikroskopik yang diamati adalah ukuran dan bentuk sel. Di laboratorium, pemeriksaan secara mikroskopik dilakukan menggunakan pewarnaan *lacto phenol cotton blue* (LPCB) untuk identifikasi morfologi semua jenis koloni (filamen, ragi, dan koloni seperti ragi). Sementara itu, pewarnaan tinta india digunakan untuk identifikasi *Cryptococcus* dengan melihat bentuk kapsul yang terlihat jelas pada latar belakang tinta yang berwarna gelap. Jamur akan terlihat sebagai sel ragi yang dikelilingi kapsul, yang tampak sebagai zona terang yang mengelilingi sel khamir. Sel khamir mungkin berbentuk bulat atau oval. Sel khamir *Cryptococcus* dapat tunggal tanpa tunas atau bertunas tunggal, namun jarang multipel.^{56,57}

Karakter fisiologi / biokimia *Cryptococcus* dibedakan berdasarkan kemampuan fermentasi gula tertentu, asimilasi karbon dan nitrogen, dan pertumbuhan pada suhu 37°C (dikutip

dari Maulana⁵⁴). *Cryptococcus* memiliki kemampuan untuk tumbuh dengan baik pada medium yang mengandung sumber karbon raffinosa, melezitosa, D-xylosa, L-arabinosa. *Cryptococcus* merupakan *cellulolytic yeasts* dan mempunyai kemampuan merombak selulosa menjadi glukosa.⁵⁸ Kemampuan *Cryptococcus* tumbuh pada suhu 37°C merupakan karakter fisiologi yang penting pada proses infeksi dalam tubuh manusia.²⁸

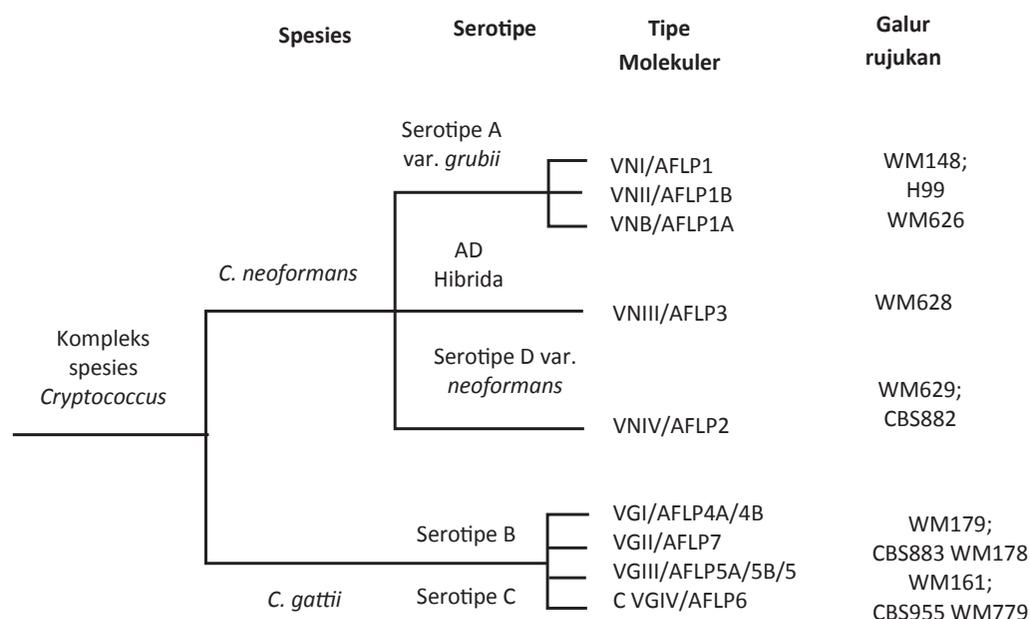
Identifikasi fenotipik memiliki beberapa kekurangan dan seringkali tidak dapat digunakan untuk membedakan spesies dan membutuhkan waktu lebih lama karena tergantung pada pertumbuhan jamur.

b. Identifikasi molekular

Identifikasi molekular dilakukan berdasarkan karakter genotipik. Genotipe

kedua spesies *Cryptococcus* pada tingkat subspecies menyediakan informasi yang relevan untuk memahami bagaimana jamur ini menyebar di seluruh dunia, sifat struktur populasi, dan bagaimana jamur berkembang menjadi patogen. Berdasarkan senotipe saat ini, terdapat sembilan jenis jenis galur yakni: VNI, VNII, VNB, VNIII, dan VNIV untuk *C. neoformans*, dan VGI, VGII, VGIII, dan VGIV untuk *C. gattii*.⁵⁹

Klasifikasi terbaru *Cryptococcus* berdasarkan *genetic typing* menggunakan PCR *fingerprinting*, RFLP, RAPD, AFLP, MLST, MLMT dan analisis MALDI-TOF.^{59,60} Dari semua metode tersebut hanya tiga metode yang telah terbukti memberikan hasil yang dapat dibandingkan: PCR *fingerprinting*, AFLP, dan MLST. PCR *fingerprinting* didasarkan pada amplifikasi sekuens DNA yang diapit oleh pengulangan



Gambar 4. Skema filogenetik kompleks spesies *Cryptococcus*. Diagram terdiri atas spesies, serotipe, tipe molekular dan referensi strain. Kompleks spesies terdiri dari dua spesies, *C. neoformans* dan *C. gattii*. *Cryptococcus neoformans* selanjutnya dibedakan menjadi serotipe A varietas *grubii* dengan tipe molekular VNI, VNII, VNB, hybrid AD (VNIII) dan serotipe D varietas *neoformans* tipe molekular VNIV. *Cryptococcus gattii* dibedakan menjadi serotipe B dan C dengan tipe molekular VGI, VGII, VGIII, VGIV.^{1, 61}

DNA sederhana yang digunakan sebagai primer tunggal pada PCR. Amplifikasi menghasilkan profil pita yang mampu membedakan jauh pada tingkat subspecies. Primer yang digunakan dalam PCR *fingerprinting* termasuk sekuens inti spesifik minisatelit M13 *wild-type* dan primer spesifik mikrosatelit GACA₄.⁵⁹

Prinsip dasar teknik AFLP adalah digesti/pemotongan sampel DNA oleh enzim endonuklease yang dikombinasikan dengan amplifikasi menggunakan adaptor yang menghasilkan spesifisitas di situs restriksi. Tahap PCR selanjutnya mampu memilih profil khusus tergantung pada jumlah nukleotida yang ditambahkan ke primer. Fragmen berlabel fluoresen dipisahkan oleh *sequencer* kapiler otomatis dan divisualisasikan sebagai profil pita.⁶² Selanjutnya, MLST adalah teknik identifikasi berdasarkan analisis sekuens dari serangkaian lokus yang polimorfik. Kombinasi dari jenis alel yang berbeda dari lokus yang dipilih menentukan genotipe.⁶³

Genotipe nomenklatur antara tiga metode utama (PCR *fingerprinting*, AFLP, dan MLST) dibandingkan dan distandarisasi seperti yang terlihat pada gambar 4.

Penutup

Cryptococcus spp. sebagai penyebab kriptokokosis adalah khamir berkapsul yang tersebar luas di dunia. Habitat utama *Cryptococcus* adalah lingkungan baik di tanah yang mengandung busukan material tanaman, kotoran burung merpati ataupun pepohonan. Di alam dapat terjadi sehingga dihasilkan bentuk seksual. Kriptokokosis pada manusia terjadi melalui inhalasi basidiospora atau sel khamir kering yang tersebar di lingkungan. Identifikasi spesies *Cryptococcus* spp. dapat dilakukan melalui pemeriksaan laboratorium secara konvensional dan

molekular. Identifikasi konvensional dilakukan berdasarkan karakter fenotipik, dan fisiologi jamur. Identifikasi molekuler dilakukan berdasarkan karakter genotipik. Tiga metode utama *genetic typing* yaitu PCR *fingerprinting*, AFLP, dan MLST. Saat ini, *Cryptococcus* spp terdapat sembilan jenis molekuler utama: VNI, VNII, VNB, VNIII, dan VNIV untuk isolat *C. neoformans*, dan VGI, VGII, VGIII, dan VGIV untuk isolat *C. gattii*.

Daftar pustaka

1. Voelz, K. Macrophage-Cryptococcus interaction during Cryptococcosis. *Thesis*. Birmingham, College of Life and Environmental Sciences, School of Biosciences: University of Birmingham. 2010.
2. Zhang T, Victor TR, Rajkumar SS, Li X, Okoniewski JC, Hicks AC, *et al*. Mycobiome of the bat white nose syndrome affected caves and mines reveals diversity of fungi and local adaptation by the fungal pathogen *Pseudogymnoascus destructans*. *Plos One*, 2014; 9 (9), e108714.
3. Mesquita da Costa M, Teixeira FM, Schalcher TR, Magalhaes de Brito MTF, Valerio ES, Monteiro MC. Cryptococcosis, A risk for immunocompromised and immunocompetent individuals. *Open Epid J*. 2013; 6: 9-17.
4. Sjam R, Mulyati, Adawiyah R, Imran D, Wahyuningsih R. Cryptococcal Meningitis among AIDS Patients in Jakarta. *Maj Kedokt FKUKI*. 2012; 28(4), 160-6.
5. Gupta G, Fries BC. Variability of phenotypic traits in *Cryptococcus* varieties and species and the resulting implications for pathogenesis. *Future Microbiol*. 2010; 5(5): 775-87.
6. Yauch LE, Lam JS, Levitz SM. Direct inhibition of T-cell responses by the *Cryptococcus* capsular polysaccharide glucuronoxylomannan. *PLoS Pathog*. 2006; 2(11): 1060-68.
7. Kwon-Chung KJ. A New species of *Filobasidiella*, the sexual state of *Cryptococcus neoformans* B and C serotypes. *Mycologia*. 1976; 68 (4): 942-6
8. Kwon-Chung KJ. A new genus, *filobasidiella*, the perfect state of *Cryptococcus neoformans*. *Mycologia*. 1975; 67(6):1197-200
9. Kwon-chung KJ, Bennett JE, Theodore TS. *Cryptococcus bacillisporus* sp. nov: Serotype B-C of *Cryptococcus neoformans*. *Int J Syst*

- Bacteriol. 1978; 28: 616-20.
10. Meyer W, Aanensen DM, Boekhout T, Cogliati M, Diaz MR, Esposto MC, *et al.* Consensus multi-locus sequence typing scheme for *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. *Med Mycol.* 2009; 47(6): 561-70.
 11. Kwon-chung KJ, Boekhout T, Fell JW, Diaz M. Proposal to Conserve the name *Cryptococcus gattii* against *C. hondurianus* and *C. bacillisporus* (Basidiomycota, Hymenomycetes, Tremellomycetidae). *Taxon.* 2002; 51(4): 804-6.
 12. Yan Z, Li X, Xu J. Geographic distribution of mating type alleles of *Cryptococcus neoformans* in four area of the United States. *J Clin Microbiol.* 2002; 40(3): 965-72.
 13. Kozubowski L, Lee SC, Heitman J. Signalling pathways in the pathogenesis of *Cryptococcus*. *Cell Microbiol.* 2009; 11(3): 370-80.
 14. Lazera MS, Cavalcanti MAS, Londero AT, Trilles L, Nishikawa MM, Wanke B. Possible primary ecological niche of *Cryptococcus neoformans*. *Med Mycol.* 2000; 38: 379-83.
 15. Leite-Jr DP, Amadio JVR, Martins ER, Simoes SAA, Yamamoto ACA, Leal-Santos FA, Takahara DT, Hahn RC. *Cryptococcus* spp isolated from dust microhabitat in Brazilian libraries. *J of Occup Med Toxic.* 2012; 7: 11.
 16. Takahara DT, Lazera MS, Wanke B, Trilles L, Dutra V, Paula DAJ, *et al.* First Report on *Cryptococcus neoformans* in pigeon excreta from public and residential locations in the metropolitan area of cuiaba, State of Mato Grosso, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2013; 55(6): 371-6.
 17. Xue C, Tada Y, Dong X, Heitman J. The human fungal pathogen *Cryptococcus* can complete its sexual cycle during a pathogenic association with plants. *Cell Host Microbe.* 2007; 1(14): 263-73.
 18. Kobayashi CCBA, Souza LKH, Fernandez OFL, Brito SCA, Silva AC, Sousa ED, Silva MRR. Characterization of *Cryptococcus neoformans* isolated from urban environmental sources in Guiania, Goias State, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2005; 47(4): 203-7.
 19. Hashemi SJ, Jabbari AG, Bayat M, Rafiei SM. Prevalence of *Cryptococcus neoformans* in domestic birds referred to veterinary clinics in Tehran. *Euro J Exp Biol.* 2014; 4(1):482-6.
 20. Elis DH, Pfeiffer TJ. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. *J Clin Microbiol.* 1990; 28(7): 1642-44.
 21. Kaocharoen S, Ngamskulrungraj P, Firacative C, Trilles L, Piyabongkarn D, Banlunara W, Poonwan N, Chaiprasert A, Meyer W, Chindamporn A. Molecular epidemiology reveals genetic diversity amongst isolates of the *Cryptococcus neoformans/C. gattii* species complex in Thailand. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7(7): e2297.
 22. Kidd SE, Chow Y, Mak S, Bach PJ, Chen H, Hingston AO, *et al.* Characterization of environment sources of the human and animal pathogen *Cryptococcus gattii* in British Columbia, Canada, and the Pacific Northwest of the United States. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73(5): 1433-43.
 23. Liu TB, Perlin DS, Xue C. Molecular mechanisms of cryptococcal meningitis. *Virulence.* 2012; 3(2), 173-81.
 24. Karkowska-Kuleta J, Rapala-Kozik M, Kozik A. Fungi pathogenic to humans: molecular bases of virulence of *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* and *Aspergillus fumigates*. *Acta Biochim Pol.* 2009; 56(2):211-24.
 25. Prince Y. Improving laboratory diagnostic techniques to detect *M. tuberculosis* complex and *C neoformans* as the causative agents of chronic meningitis in the cerebrospinal fluid of adult patients [Tesis]. Stellenbosch University; 2010.
 26. Ma H, May RC. Virulence in *Cryptococcus* Species. In: Laskin AI, Sariaslani S, Gadd GM, editors. *Advances in Applied Microbiology*, vol. 67. Burlington: Academic Press; 2009; pp. 131-90. ISBN: 978-0-12-374802-7.
 27. Wozniak KL, Levitz SM. Isolation and purification of antigenic components of *Cryptococcus*. *Methods Mol Biol.* 2009; 470: 71-83.
 28. Buchanan KL and Murphy JW. What makes *Cryptococcus neoformans* a pathogen? *Emerg Infect Dis.* 1998; 4(1): 71-83.
 29. Bose I, Reese A, Ory J, Janbon G, Doering T. A Yeast Under Cover: The capsule of *Cryptococcus neoformans*. *Eukaryot Cell.* 2003; 2: 655-63.
 30. Springer DJ, Phadke S, Billmyre B, Heitman J. *Cryptococcus gattii*, no longer an accidental pathogen?. *Curr Fungal Infect Rep.* 2012; 6(4): 245-56.
 31. Lin X, Heitman J. Chlamydospore formation during hyphal growth in *Cryptococcus neoformans*. *Eukaryot Cell.* 2005; 4(10): 1746-54.
 32. Gilbert AS, Wheeler RT, May RC. Fungal pathogens: Survival and Replication within Macrophages. 11 November 2014. Diunduh dari: www.perspectivesinmedicine.org. 23 Maret 2015.
 33. Okagaki LH, Strain A, Nielsen J, Charlier C, Baltés N, Chretien F, Heitman J, Dromer F, Nielsen K. Cryptococcal cell morphology affects host cell interactions and pathogenicity. *PLoS Pathog.* 2010; 6: e1000953.

34. Okagaki L, Nielsen K. Titan cells confer protection from phagocytosis in *Cryptococcus neoformans* infection. *Eukaryot Cell*. 2012; 11: 820-26.
35. Zaragoza O, Nielsen K. Titan cells in *Cryptococcus neoformans*: Cells with a giant impact. *Curr Opin Microbiol*. 2013; 16: 409-13.
36. Plonka PL, Grabacka M. Melanin Synthesis in Microorganisms-Biotechnological and Medical Aspects. *Acta Biochim Pol*. 2006; 53(3): 429-43.
37. Polacheck I, Kwon-chung KJ. Melanogenesis in *Cryptococcus neoformans*. *J Gen Microbiol*. 1988; 134: 1037-41.
38. Williamson PR. Laccase and Melanin in the Pathogenesis of *Cryptococcus neoformans*. *Frontier in Bioscience*. 1997; 2: e99-107.
39. Liappis AP, Kan VL, Richman NC, Yoon B, Wong B, Simon GL. Mannitol and inflammatory markers in the cerebral spinal fluid of HIV-infected patients with Cryptococcal meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008; 27: 477-79.
40. Wong B, Perfect JR, Beggs S, Wright KA. Production of the Hexitol D-Mannitol by *Cryptococcus neoformans* in vitro and in rabbits with experimental meningitis. *Infect Immun*. 1990; 58(6): 1664-70.
41. Chaturvedi V, Flynn T, Niehaus WG, Wong B. Stress tolerance and pathogenic potential of a mannitol mutant of *Cryptococcus neoformans*. *Microbiology*. 1996; 142: 937-43.
42. Dixit A, Carroll SF, Qureshi ST. *Cryptococcus gattii*: An emerging cause of fungal disease in North America. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. Canada: Hindawi Publishing Corporation. 2009.
43. Chen SCA, Wright LC, Golding JC, Sorrell TC. Purification and characterization of secretory phospholipase B, lysophospholipase and lysophospholipase/transacylase from a virulent strain of the pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans*. *Biochem J*. 2000; 347: 431-39.
44. Ghannoum MA. Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis. *Clin Microbiol*. 2000; 13: 122-43.
45. Jain N, Fries BC. Phenotypic switching of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. *Mycopathol*. 2008; 166(4): 181-8.
46. Idnurm A, Bahn YS, Nielsen K, Lin X, Fraser JA, Heitman J. Deciphering the model pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans*. *Nat Rev Microbiol*. 2005; 3: 753-764.
47. Hull C and Heitman J. Genetics of *Cryptococcus neoformans*. *Annu Rev Genet*. 2002; 36: 557-615.
48. Voelz K, Lammas DA, May RC. Cytokine signaling regulates the outcome of intracellular macrophage parasitism by *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun*. 2009; 77: 3450-57.
49. Velagapudi R, Hsueh YP, Geunes-Boyer S, Wright JR, Heitman J. Spores as infectious propagules of *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun*. 2009; 77: 4345-55.
50. Johnston SA, May RC. The human fungal pathogen *Cryptococcus neoformans* escapes macrophages by a phagosome emptying mechanism that is inhibited by Arp2/3 complex-mediated actin polymerization. *PLoS Pathog*. 2010; 6(8): e1001041.
51. Charlier C, Nielsen K, Daou S, Brigitte M, Chretien F, Dromer F. Evidence of a role for monocytes in dissemination and brain invasion by *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun*. 2009; 77(1): 120-27.
52. Chang YC, Stins MF, McCaffery MJ, Miller GF, Pare DR, Dam T, *et al*. Cryptococcal yeast cells invade the central nervous system via transcellular penetration of the blood brain barrier. *Infect Immun*. 2004; 72(9): 4985-95.
53. Johnston SA, May RC. *Cryptococcus* interactions with macrophages: evasion and manipulation of the phagosome by a fungal pathogen. *Cell Microbiol*. 2013; 15: 403-11.
54. Maulana I. Identifikasi isolat khamir dari saluran pencernaan *Apis cerana* (Fabricus, 1793) di apiari berdasarkan data sequence daerah ITS rDNA. Skripsi. Depok, Jawa Barat Indonesia: Departemen Biologi, Fakultas MIPA Universitas Indonesia. 2011.
55. Chakrabarti A, Jatana M, Kumar P, Chatha L, Kaushal A, Padhye AA. Isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* from Eucalyptus camaldulensis in India. *J Clin Microbiol*. 1997; 35(12): 3340-42.
56. Zerpa R, Huicho L, Guillén A. Modified India ink preparation for *Cryptococcus neoformans* in cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol*. 1996; 34(9): 2290-91.
57. Shashikala, Kanungo R, Srinivasan S, Mathew R, Kannan M. Unusual morphological forms of *Cryptococcus neoformans* in cerebrospinal fluid. *Indian J Med Microbiol*. 2004; 22(3): 188-90.
58. Kanti A. Identifikasi jenis khamir yang diisolasi dari tanah gambut Taman Nasional Bukit Duabelas, Jambi. *BioSMART*. 2004; 6(1): 10-14. ISSN: 1411-321X.
59. Cogliati M. Global molecular epidemiology of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus*

- gattii*: An atlas of the molecular types. Scientifica. 2013, Article ID 675213. Diunduh dari <http://dx.doi.org/10.1155/2013/675213>. 20 Maret 2015
60. Boekhout T, Theelen B, Diaz M, Fell JW, Hop WCJ, Abeln ECA, Dromer F, Meyer W. Hybrid genotypes in the pathogenic yeast *Cryptococcus neoformans*. Microbiology. 2001; 147: 891-907.
 61. Meyer M, Castañeda A, Jackson S, Huynh M, Castañeda E, and the IberoAmerican Cryptococcal Study Group. Molecular typing of Iberoamerican *Cryptococcus neoformans* isolates. Emerg Infect Dis. 2003; 9(2): 189 – 195.
 62. Vos P, Hogers R, Bleekeretal M. “AFLP: a new technique for DNA fingerprinting” Nucleic Acids Res. 1995; 23(21): 4407–14.
 63. Taylor JW and Fisher MC. “Fungal multilocus sequence typing—it’s not just for bacteria”. Curr Op Microbiol. 2003; 4(6): 351–56.