



MAJALAH KEDOKTERAN

I. e. 3
FAKULTAS KEDOKTERAN



Medical Journal of the Christian University of Indonesia

DAFTAR ISI

Editorial

Retno Wahyuningsih

Profil Bayi dan Anak Penderita Diare di Instalasi Rawat Inap RS Cikini
Helena P. Turnip, Persadaan Bukit

1-7

Diabetes Melitus Tergantung Insulin dengan Ketoasidosis pada Anak Usia 12 Tahun
Mei Dwi Rahajeng, Ida Bagus Eka, Leopold Simanjuntak

8-16

Peran Cacing Usus dalam menekan kejadian Atopi
Freggy S Joprang, Taniawati Supali

17-23

Microscopic Agglutination Test (MAT) untuk Diagnosis Leptospirosis pada Manusia
I Made Setiawan

24-32

Infeksi Parasit dan Jamur pada Pasien terinfeksi HIV
Agnes Kurniawan, Retno Wahyuningsih, Lisawati Susanto

33-38

Efikasi dan Efek Samping Ramelteon untuk Pengobatan Insomnia Kronik
Abraham Simatupang

39-47

Petunjuk Untuk Penulis

48-50

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

Penasehat :

Rektor UKI
Dekan FK. UKI
Direktur RSUD FK. UKI

Pimpinan Umum :

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

Pimpinan Redaksi :

Dr. dr. Retno Wahyuningsih, MS, SpParK

Anggota Dewan Redaksi :

Dr.Dra Yovita Harmiyatun, MS
Dr. dr. Carmen M. Siagian, MS
dr.Tigor P. Simanjuntak, SpOG, M.Kes
Dra. Endang Darniati. MSc
dr.Forman Erwin Siagian, M.Biomed

Sekretariat :

dr.Rockland P. Sitorus, AIFM
Lamria Sianturi

Alamat Redaksi :

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

DAFTAR ISI

Editorial

Retno Wahyuningsih

- Profil Bayi dan Anak Penderita Diare di Instalasi Rawat Inap RS Cikini
Helena P. Turnip, Persadaan Bukit.....1-7
- Diabetes Melitus Tergantung Insulin dengan Ketoasidosis pada Anak Usia 12 Tahun
Mei Dwi Rahajeng, Ida Bagus Eka, Leopold Simanjuntak.....8-16
- Peran Cacing Usus dalam menekan kejadian Atopi
Freggy S Joprang, Taniawati Supali.....17-23
- Microscopic Agglutination Test (MAT)* untuk Diagnosis Leptospirosis pada Manusia
I Made Setiawan..... 24-32
- Infeksi Parasit dan Jamur pada Pasien terinfeksi HIV
Agnes Kurniawan, Retno Wahyuningsih, Lisawati Susanto.....33-38
- Efikasi dan Efek Samping Ramelteon untuk Pengobatan Insomnia Kronik
Abraham Simatupang..... 39-47
- Petunjuk Untuk Penulis..... 48-50

Editorial

Para Pembaca Yth.

Diare pada anak merupakan masalah kesehatan yang penting karena kekerapan dan pengaruhnya terhadap proses tumbuh kembang. Dalam terbitan kali ini disampaikan tentang profil diare pada bayi dan anak oleh Turnip dan Bukit.

Rahajeng *et al*, dalam laporan kasus menyampaikan tentang diabetes pada anak. Diperlukan penanganan komprehensif dengan mempertimbangkan pengaruh kelainan metabolik tersebut terhadap berbagai organ agar didapat luaran klinik yang baik.

Hal lain yang perlu mendapat perhatian kita adalah perkembangan ilmu kedokteran yang sangat pesat. Seorang dokter perlu terus belajar sepanjang hayat agar dapat menangani pasien dengan baik. Terbitan kali ini menyajikan tinjauan pustaka yang membahas berbagai hal yang mudah-mudahan merupakan sumbangan dalam pembelajaran tersebut. Joprang dan Supali akan menyampaikan perkembangan baru tentang pengaruh infeksi cacing usus dalam proses atopi, sedangkan Setiawan menyampaikan cara diagnosis leptospirosis dengan uji aglutinasi mikroskopik. Kurniawan *et al.*, menyampaikan tentang infeksi oportunistik pada penderita terinfeksi HIV yang seringkali justru menjadi penyebab kematian pada golongan pasien tersebut. Insomnia merupakan bagian gaya hidup masa kini, sehingga perlu bagi seorang dokter untuk mengetahui hal tersebut. Simatupang menulis tentang penggunaan ramelteon untuk insomnia kronik. Mekanisme, cara pemberian dan efek samping yang mungkin terjadi dibahas dalam tulisan tersebut.

Akhirul kalam, selamat membaca.

Profil Bayi dan Anak Penderita Diare di Instalasi Rawat Inap RS Cikini

Helena P. Turnip*, Persadaan Bukit**

* Bagian Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Cikini

** Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

Abstrak

Diare merupakan penyebab tersering morbiditas dan mortalitas anak di negara berkembang. Karakteristik dan etiologi diare perlu diketahui untuk pedoman pencegahan dan tatalaksana diare pada anak. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik demografik, manifestasi klinis, dan etiologi serta komplikasi diare pada anak yang dirawat di RS Cikini pada tahun 2006. Penelitian ini merupakan penelitian retro spektif, data diperoleh dari rekam medis anak yang menjalani rawat inap di RS Cikini selama Januari sampai Desember 2006. Dari 235 anak yang diteliti sebagian besar berusia >1-5 tahun (50,2%) dan >1-11 bulan (41,7%). Gangguan keseimbangan elektrolit ditemukan 15,4% berupa hiponatremi, hipokalemi dan hipokalsemi. Sebagian besar biakan feses tidak tumbuh (57%), diikuti *E. coli* (22,1%). Infeksi jamur ditemukan pada 16,2% anak dan amuba pada 5,9% anak. Derajat dehidrasi diare paling banyak ditemukan adalah dehidrasi ringan-sedang (88,5%). Dehidrasi berat hanya ditemukan pada tiga pasien (1,3%). Hampir seluruh pasien sembuh (99,6%) setelah menjalani perawatan. Diare paling banyak terjadi pada usia >1-5 tahun. Gangguan keseimbangan elektrolit jarang ditemukan. Etiologi bakteri penyebab diare tersering adalah *E. coli*. Komplikasi tersering adalah dehidrasi ringan-sedang. Terdapat hubungan yang bermakna antara status gizi dengan diare pada anak sedangkan pendidikan ibu dengan diare pada anak tidak didapatkan hubungan yang bermakna.

Kata kunci: diare, bayi dan anak

The Profile of Babies and Children Suffering from Diarrhoea in Cikini's Hospital

Abstract

Diarrhoea is the most frequent cause of morbidity and mortality among children in the developing countries. The knowledge of diarrhoea's characteristic and etiology are important in order to perform the diarrhoea's prevention and management guidelines. The aim of this study is to identify demographic characteristics, clinical manifestations, etiology and complications of diarrhoea in children who hospitalized at Cikini hospital in the year of 2006. This is a retrospective study. The data was taken from the medical record of children hospitalized in Cikini hospital between January - December 2006. From 235 children, 50,2% children aged between 1-5 years and 41,7% children aged between 1-11 months. Electrolyte imbalance was found in 15,4% cases, such as hiponatremia, hipocalemia, and hipocalcemia. Most of the faeces cultured shown no bacteria growth (57%), *Escherichia coli* was found in 22,1% children. Furthermore, yeast infection was found in 16,2% children and amoeba in 5,9% children. Most of the children experienced mild-moderate dehydration (88,5%). Then, a severe dehydration was found only in three children (1,3%). Almost all of the patients recovered (99,6%) after the treatment. Most of the diarrhoea occurred in the aged between 1-5 years. Furthermore, imbalance electrolyte was infrequent. The most bacterial etiology of diarrhoea is *E. coli*. Finally, the most frequent complication was mild-moderate dehydration. It can be concluded there is significant relation between nutrient status and diarrhea. On the contrary, there is no significant relation between education of mother and diarrhea

Key words: diarrhoea, infant and children

Alamat koresponden: dr. Persadaan Bukit, Sp. A - telp (021) 38997777, ext.7249

Pendahuluan

Diare merupakan salah satu penyebab tersering morbiditas dan mortalitas anak di negara berkembang. Penelitian oleh Kosek *et al.*¹ pada tahun 1992-2000 mendapatkan angka kematian akibat diare sekitar 2 - 3 juta pertahun dengan kejadian tersering pada anak di negara berkembang. Insiden diare pada anak berusia dibawah 5 tahun adalah 3,2 kasus tiap tahun.^{2,3}

Diare akut merupakan gejala sebagian besar infeksi saluran pencernaan.^{4,5} Etiologi diare akut dapat dibagi menjadi empat kelompok. Pertama, karena infeksi bakteri, virus, dan parasit. Kedua penyebab noninfeksi seperti malabsorpsi, alergi, keracunan ataupun imunodefisiensi.^{5,6} Rotavirus adalah etiologi tersering diare akut pada anak yang dirawat di rumah sakit dan tempat penitipan anak. Setiap tahun rotavirus menyebabkan hampir 111 juta kasus diare yang memerlukan perawatan di rumah, 25 juta kasus diare yang memerlukan datang ke praktik dokter, dua juta kasus rawat inap dan 352.000 - 592.000 kematian pada anak usia < 5 tahun. Insiden rotavirus di negara maju adalah 445 per 100.000 anak tiap tahunnya.^{7,8}

Di negara berkembang, bakteri patogen merupakan 2 - 10% etiologi diare. Parasit menyebabkan diare pada < 2% anak. Infeksi *Giardia* dan *Cryptosporidium* merupakan infeksi parasit tersering di negara maju sedangkan *Entamoeba histolytica* adalah parasit tersering penyebab diare dan disentri di negara berkembang.⁸

The foodborne disease active surveillance Network (FoodNet) dari CDC mendapatkan enteropatogen penyebab tersering diare pada tahun 2002 adalah *Salmonella* (16,1 kasus per 100.000 populasi), *Campylobacter* (13,4 kasus per 100.000 populasi), *Shigella* (10,3 kasus per 100.000 populasi),

Escherichia coli (1,7 kasus per 100.000 populasi) dan *Cryptosporidium* (1,4 kasus per 100.000 populasi); sedangkan *Vibrio*, *Yersinia*, *Listeria*, dan *Cyclospora* yang dilaporkan kurang dari 1 orang per 100.000 populasi.^{9,10}

Tatalaksana utama diare adalah: (1) mencegah atau mengatasi dehidrasi; (2) menaikkan berat tambahan mengikuti rehidrasi dan (3) mengurangi durasi diare dan jumlah tinja yang keluar.⁵ Kunci pengelolaan diare adalah cairan yang cukup dan penggantian elektrolit dan pemeliharaannya. Terapi rehidrasi oral tetap merupakan hal utama dalam penatalaksanaan diare akut. Cairan rehidrasi oral dengan osmolaritas rendah dianjurkan untuk penggunaan secara umum.⁸

Pemberian makanan awal yang sesuai dengan usia dan melanjutkan pemberian ASI sangat dianjurkan.^{5,8} Antibiotik secara umum tidak bermanfaat pada diare akut tanpa komplikasi. Antibiotik diindikasikan pada diare yang dicurigai akibat shigelosis atau kolera, kasus diare akibat peradangan dan infeksi parasit. Obat antidiare dan antiemetik tidak direkomendasikan untuk digunakan secara rutin pada anak-anak dengan sindrom diare akut.⁵

Komplikasi utama diare adalah dehidrasi yang dapat mengarah ke syok hipovolemi dan malnutrisi. Perawatan rumah sakit dibutuhkan pada keadaan dehidrasi berat, orangtua tidak dapat memberikan rehidrasi oral di rumah, tidak dapat mentoleransi cairan rehidrasi oral, tidak berespons terhadap pengobatan, diare persisten atau berdarah pada anak malnutrisi berat. Keadaan lain, seperti diagnosis yang belum jelas, ada kemungkinan untuk operasi, anak resiko tinggi, anak gelisah atau mengantuk atau anak berusia kurang dari dua bulan memerlukan perawatan di rumah sakit.^{1,5,7}

Tujuan Penelitian ini adalah untuk mengetahui karakteristik demografik, manifestasi klinis dan etiologi serta komplikasi diare pada anak yang dirawat di RS Cikini pada tahun 2006.

Bahan dan Cara

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif yang dilakukan di Instalasi Rawat Inap RS Cikini selama kurun waktu satu tahun (Januari - Desember 2006). Pengambilan data dilakukan dengan cara menelusuri data rekam medis RS Cikini berupa data demografis yaitu: identitas pasien (usia, jenis kelamin), identitas orang tua (usia ayah/ibu, pendidikan ayah/ibu, pekerjaan ayah/ibu, penghasilan keluarga); data klinis yaitu: status gizi dan riwayat ASI/PASI; selain itu juga dicatat data laboratorium berupa pemeriksaan darah perifer lengkap, elektrolit, feses lengkap, biakan feses, diagnosis dan komplikasi serta keadaan akhir pasien atau keluaran klinis (*clinical outcome*). Subjek diambil apabila memenuhi kriteria inklusi yaitu mencret lebih dari tiga kali dengan konsistensi cair disertai darah atau lendir, dan tanpa penyakit penyerta lainnya. Uji statistik untuk

membandingkan hubungan antara status gizi terhadap penderita diare dan hubungan antara pendidikan ibu terhadap penderita diare menggunakan uji Chi-square. Pengolahan dan uji statistik data dilakukan dengan menggunakan SPSS 13.0 for windows.

Diagnosis ditegakkan sesuai kriteria WHO yang telah ditetapkan Depkes dalam Manajemen Terpadu Balita Sakit tahun 2006 yaitu: diare akut tanpa dehidrasi (DATD), dengan keadaan umum sadar, turgor baik dan jumlah urin banyak; diare akut dehidrasi ringan-sedang (DADRS), dengan keadaan umum gelisah/rewel, kelopak mata cekung, turgor kurang serta jumlah urin berkurang, diare akut dehidrasi berat (DADB), tanda dan gejala sama seperti DADRS tetapi dengan keadaan umum letargis/tidak sadar dan jumlah urin sangat sedikit/tidak ada.¹¹

Hasil Penelitian

Subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi 235 orang, yang terdiri atas 162 laki-laki dan 73 perempuan dengan rentang umur 0-10 tahun dan median 5 tahun.

Tabel 1. Karakteristik Demografis dan Gizi pada Bayi dan Anak Penderita Diare

Karakteristik	n	%
Usia		
0-29 hari	2	0,9
1-11 bulan	98	41,7
1-5 tahun	118	50,2
>6 tahun	17	7,2
Jenis kelamin		
laki-laki	162	68,9
perempuan	73	31,1
Status Gizi*		
Gizi buruk	5	2,1
Gizi kurang	12	5,1
Gizi baik	207	88,1
Gizi lebih	11	4,7
Riwayat ASI/PASI**		
Eksklusif	72	72
Non eksklusif	28	28

* status gizi ditetapkan berdasarkan kriteria WHO tahun 2003

** dinilai pada subjek berusia < 12 bulan

Berdasarkan kajian umur ternyata penderita diare paling banyak ditemukan pada kelompok umur 1 – 5 tahun. Sebagian besar adalah anak laki-laki

(68,9%), mempunyai status gizi baik (88,1%) dan 72% menerima ASI eksklusif (Tabel 1).

Tabel 2. Karakteristik Demografis Orangtua Bayi dan Anak Penderita Diare

Karakteristik	n	%
Umur		
ayah ≥ 50	5	2,1
21-49	230	97,9
≤ 20	0	0
ibu ≥ 50	0	0
21-49	235	100
≤ 20	0	0
Pendidikan		
ayah ≥ S1	77	32,8
D3/SMA	151	64,3
≤ SMP	7	2,9
ibu ≥ S1	65	27,7
D3/SMA	154	65,5
≤ SMP	16	6,8
Pekerjaan		
Ayah bekerja	234	99,6
tidak bekerja	1	0,4
ibu bekerja	74	31,5
tidak bekerja	161	68,5
Penghasilan keluarga		
≤ 500 ribu/bulan	0	0
> 500 ribu – 1 juta/bulan	12	5,1
> 1 juta – 5 juta/bulan	155	66
> 5 juta/bulan	68	28,9

Sebagian besar orangtua berusia produktif pada ayah (97,9%) dan ibu (100%); dengan pendidikan cukup tinggi pada ayah (64,3%) dan ibu (65,5%);

hampir seluruhnya ayah bekerja (99,6%); dan 66% dengan status ekonomi menengah ke atas (Tabel 2).

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Laboratorium Bayi dan Anak Penderita Diare

Karakteristik	n	%
Darah Perifer Lengkap		
Normal	98	41,7
Leukositosis	127	54
Leukopeni	10	4,3
Elektrolit		
Normal	199	84,6
Hiponatremia	10	4,3
hipernatremi	0	0
hipokalemia	10	4,3
hipokalsemia	16	6,8
Feses Lengkap		
Normal	125	53,2
sel ragi	38	16,2
sel batang	52	22,1
cacing	6	2,6
amuba	14	5,9

Tabel 3: Lanjutan

Biakan Feses		
tidak tumbuh	134	57
<i>K. pneumoniae</i>	4	1,7
<i>K. oxytoca</i>	3	1,3
<i>K. ozaenae</i>	7	3
<i>E. coli</i>	52	22,1
<i>C. freundii</i>	3	1,3
<i>C. diversus</i>	3	1,3
<i>S. faecalis</i>	14	6
<i>A. aritratus</i>	1	0,4
<i>Sh. Boydii</i>	1	0,4
<i>S. liquefaciens</i>	1	0,4
<i>S. paratyphi A</i>	1	0,4
<i>E. aeruginosa</i>	10	4,3
<i>S. aryzonde</i>	1	0,4

Tabel 4. Derajat Dehidrasi Bayi dan Anak Penderita Diare

Karakteristik	n	%
Diare Akut Tanpa Dehidrasi	24	10,2
Diare Akut Dehidrasi Ringan-Sedang	208	88,5
Diare Akut Dehidrasi Berat	3	1,3

Tabel 5. Hubungan antara Status Gizi terhadap Bayi dan Anak Penderita Diare

Status Gizi	Diare					
	Kasus		Kelola		Total	
	Frek	%	Frek	%	Frek	%
Gizi buruk	75	59,0	52	40,9	127	100,0
Gizi kurang	12	54,5	10	45,5	22	100,0
Gizi baik	137	47,7	150	52,3	287	100,0
Gizi lebih	11	32,4	23	67,6	34	100,0
Total	235	50,0	235	50,0	470	100,0

Hasil pemeriksaan laboratorium pada subjek, sekitar 54% darah perifer menunjukkan leukositosis. Sebagian besar subjek tidak mengalami gangguan elektrolit (84,6%). Feses lengkap menunjukkan keadaan normal (53,2%). Pada biakan feses sebagian besar kuman tidak tumbuh (57%) dan 22,1% kuman yang paling banyak tumbuh adalah *E. coli* (Tabel 3).

Komplikasi diare yang paling sering ditemukan dalam penelitian ini

adalah dehidrasi ringan-sedang (88,5%); sedangkan diare akut tanpa dehidrasi pada 10,2% subjek dan dehidrasi berat pada 1,3% subjek (Tabel 4).

Pada Tabel 5 terlihat bahwa anak dengan gizi buruk sebanyak 75 orang (59,0%) menderita diare sedangkan anak dengan gizi lebih yang menderita diare ada 11 orang (32,4%). Hasil uji Chi-square memperlihatkan hubungan bermakna antara status gizi dengan diare ($p < 0,05$).

Tabel 6. Hubungan antara Pendidikan Ibu Kekerapan Diare pada Bayi dan Anak Penderita Diare

Pendidikan Ibu	Diare					
	Kasus		Kelola		Total	
	Frek	%	Frek	%	Frek	%
≥ S1	65	44,8	80	55,2	145	100,0
D3 / SMA	154	51,5	145	48,5	299	100,0
≤ SMP	16	61,5	10	38,5	26	100,0
Total	235	50,0	235	50,0	470	100,0

Pada Tabel 6 terlihat bahwa ibu berpendidikan tinggi (sarjana) dengan anak penderita diare ada 65 orang (44,8%) sedangkan ibu berpendidikan rendah dengan anak penderita diare ada 16 orang (61,5%). Hasil uji Chi-square memperlihatkan tidak ada perbedaan bermakna antara pendidikan ibu dan kejadian diare ($p > 0,05$).

Diskusi

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa diare paling sering terjadi pada kelompok usia >1-5 tahun. Hal itu sesuai dengan data WHO tahun 2003 tentang insidens diare yang lebih sering terjadi pada anak di bawah lima tahun.²

Pada penelitian ini derajat dehidrasi yang paling banyak terjadi adalah dehidrasi ringan-sedang, sedangkan dehidrasi berat sebanyak tiga pasien. Hal itu membuktikan bahwa RS Cikini sebagai sarana pelayanan kesehatan bukanlah pelayanan lini pertama karena pasien sudah berobat di sarana pelayanan kesehatan lain (klinik/puskesmas) ataupun diobati di rumah tetapi tidak responsif terhadap pengobatan.

Pada penelitian ini sebagian besar subjek tidak mengalami gangguan elektrolit (84,6%). Hal itu dikaitkan dengan status sosio-ekonomi menengah dan pendidikan tinggi; sehingga orangtua mengerti harus memberikan pertolongan pertama terlebih dahulu dengan memberikan cairan rehidrasi oral di rumah dan segera membawa ke rumah sakit apabila tidak ada respons terhadap

rehidrasi oral. Hal itu sesuai dengan penelitian Black *et al*² yang menyatakan bahwa faktor sosio-ekonomi seperti penghasilan, status sosial dan pendidikan berperan dalam menurunkan angka kematian diare pada bayi dan anak.

Sebagian besar biakan feses pada penelitian ini tidak tumbuh. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa sebagian besar penyebab diare pada anak adalah Rotavirus yang tidak dapat tumbuh dalam medium biakan kuman.⁴ Pada penelitian ini E. coli sebagai penyebab ditemukan sebanyak 22%. Di negara berkembang infeksi bakteri patogen terjadi pada 10% kejadian diare,⁴ jika dibandingkan dengan penelitian ini pada biakan feses yang dilakukan ditemukan 43% bakteri yang tumbuh. Perbedaan ini disebabkan pada kondisi dimana penelitian kepustakaan dilakukan pada populasi diare secara umum sedangkan pada penelitian ini dilakukan pada populasi pasien diare yang sudah dilakukan cairan rehidrasi oral di rumah tetapi tidak berhasil dan membutuhkan antibiotik sebagai pengobatan.

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna antara status gizi terhadap penderita diare. Hal ini sesuai dengan penelitian Kosek *dkk*³ yang menyatakan bahwa adanya hubungan antara status gizi dengan diare pada anak.

Pada penelitian ini didapatkan pula hubungan yang tidak bermakna antara pendidikan ibu terhadap diare pada anak. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Robert

dkk¹ yang menyatakan bahwa salah satu faktor yang mempengaruhi angka kejadian diare adalah pendidikan orangtua terutama ibu.

Kesimpulan

Diare yang paling sering terjadi pada anak usia 1-5 tahun (50,2%). Sebagian besar subjek mendapatkan ASI eksklusif dan memiliki status gizi baik. Sebagian besar orangtua pasien memiliki pendidikan tinggi dan status ekonomi menengah. Leukositosis ditemukan pada 54% subjek. Gangguan keseimbangan elektrolit hanya ditemukan pada 15,4% subjek. Diduga sebagian besar penyebab diare adalah virus. *E. coli* merupakan etiologi diare pada 22,1% subjek, infeksi jamur pada 16,2% subjek dan amuba pada 5,9% subjek. Komplikasi diare paling sering ditemukan adalah dehidrasi ringan-sedang. Terdapat hubungan yang bermakna antara status gizi dengan diare pada anak sedangkan pendidikan ibu dengan diare pada anak tidak didapatkan hubungan yang bermakna.

Daftar Pustaka

1. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992-2000. WHO 2003; 81: pp.197 - 204.
2. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year?. Lancet 2003; 361: pp. 2226 - 34.
3. Pickering LK, Snyder JD. Gastroenteritis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics 16th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p.765-8.
4. Bass DM. Rotavirus and Other Agents of Viral Gastroenteritis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics 16th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. pp.996-8.
5. Szajewska H, Ruszczyński M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: A metaanalysis of randomized controlled trials.. J Pediatr 2005; 149: 367-72.
6. Ulshen M. Major symptoms and signs of digestive tract disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics 16th edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000. pp.1104-5.
7. Sondheimer JM. Gastrointestinal Tract. In: Hay WW, Hayward AR, Levin MJ, Sondheimer JM (eds). Current Pediatric Diagnosis and Treatment 15th edition. Boston: Mc Graw Hill; 2001. pp.553-9.
8. Penelope H. Dennehy M. Acute diarrheal disease in children: Epidemiology, Prevention and Treatment. Infect Dis Clin North Amer 2005; 19: 585 - 602.
9. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerg Infect Dis 2003; 9: 565 - 71.
10. Thielman NM, Guerrant RL. Clinical practice: Acute infectious diarrhea. New Engl J Med 2004; 350: 38-47.
11. Departemen Kesehatan RI, WHO, UNICEF. Bagan: manajemen terpadu balita sakit. Jakarta: Departemen Kesehatan RI, 2006. p.34.

Diabetes Melitus Tergantung Insulin dengan Ketoasidosis pada Anak Usia 12 Tahun

Mei Dwi Rahajeng,* Ida Bagus Eka,* Leopold Simanjuntak*

*Bagian Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Umum FK-UKI

Abstrak

Prevalensi diabetes tergantung insulin (Insulin dependent diabetes mellitus-IDDM) tertinggi di Eropa bagian utara yaitu Negara Skandinavia. Di Finland insiden tersebut sekitar 1-2 dari 100.000/tahun. Di Indonesia, prevalensi IDDM secara pasti belum diketahui. IDDM dengan Ketoasidosis merupakan kondisi kadar gula darah yang tinggi dan kadar insulin rendah atau tidak ada. Tubuh mulai menggunakan lemak sebagai sumber energi yang akan menghasilkan keton dan berakibat asidosis. Seorang pasien anak perempuan, umur 12 tahun, berat badan 33 kg datang ke RSU FK UKI dengan keluhan utama sesak nafas dan keluhan tambahan sakit perut, mual dan muntah. Pasien pernah mengalami keluhan seperti ini sekitar dua tahun yang lalu dengan diagnosis diabetes ketoasidosis. Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum tampak sakit berat, kesadaran somnolen, frekuensi pernafasan 54x/menit, terdapat retraksi suprasternal, interkosta, dan epigastrium. Hasil pemeriksaan laboratorium; kadar gula darah sewaktu 363mg/dL, urin lengkap didapatkan protein (+)2, reduksi (+)2, aseton (+)3, analisis gas darah pH 6,847, pCO₂ 5,2mmHg, base excess -29,4 mmol/L dan buffer base 18,5mmol/L. Pada pasien ini dilakukan koreksi terhadap cairan, elektrolit, status asam basa dan pemberian insulin. Setelah perawatan selama ± 14 hari keadaan pasien membaik. Pasien kemudian dirujuk ke RSCM sub bagian endokrinologi untuk mendapatkan terapi insulin lebih lanjut. Dengan diagnosis yang cepat dan tepat, serta penanganan yang tepat dapat mengurangi resiko edema serebri bahkan kematian.

Kata kunci: IDDM dengan ketoasidosis, insulin, tatalaksana

Ketoacidosis in 12 Years Old Child with Insulin Dependent Diabetes Mellitus

Abstract

The highest IDDM incidence is in Scandinavia, North Europe. In Indonesia, the IDDM incidence has not been investigated yet. However, it is omit that the prevalence is very rare. Ketoacidosis is a problem due to the low insulin concentration which cause high blood glucose level. The body start to use lipid as the energy source which could produce keton that might cause acidosis. A 12 years old girl was admitted to FK UKI Hospital with diabetic ketoacidosis. She has the same problem two years ago, diagnosed as diabetic ketoacidosis patient. She looks weak, dyspneic, with suprasternal, intercostals and epigastrium retraction. The Laboratory results are blood glucose 363mg/dL, urine analysis shown protein (+)2, reduction (+)2, aseton (+)2, and the blood gas analysis shown pH 6, pCO₂ 5,2mmHg, base excess -29,4 mmol/L and buffer base 18,5mmol/L. Rehydration and electrolyte correction had been applied. Furthermore, insulin also had been given to her. After 14 days of treatment, an improvement shown. Then, she was forwarded to the sub division of endocrinology of the RSCM hospital for further treatment. With early diagnosis and accuracy in treatment, an edema cerebri and a death risk could be decreased in a patient with diabetes ketoacidosis.

Key words: IDDM, ketoacidosis, insulin, therapy

Penulis koresponden: SMFAnak FKUKI@yahoo.com

Pendahuluan

Insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) atau diabetes melitus tipe I adalah penyakit kronik akibat kerusakan sel beta pankreas baik oleh penyebab autoimun maupun nonautoimun sehingga sel tersebut tidak dapat memproduksi insulin.¹⁻⁶

Insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) tersebar luas didunia. Di Eropa bagian Utara misalnya Finlandia insidennya sekitar 1-2 dari 100.000/anak/tahun. Di Amerika Serikat sekitar 12-14 dari 100.000/anak/tahun. Di Asia yaitu di Jepang insiden tersebut sekitar 1-2 dari 100.000/anak/tahun. Di Indonesia insiden IDDM secara pasti belum diketahui, tetapi diakui memang sangat jarang¹.

Kejadian IDDM dipengaruhi oleh beberapa faktor misalnya faktor genetik yang berkaitan erat dengan peningkatan beberapa *human leukocyte antigens* (HLAs), terutama DR3 dan DR4 yang berlokasi pada kromosom enam. Sistem HLA merupakan kompleks utama *histocompatibility*, dan terdiri atas beberapa kelompok gen yang berperan penting dalam pusat pengaturan respon imun dan proses pengkodean antigen. Ketika seseorang diwariskan HLA-DR3 atau DR4 maka resiko IDDM adalah dua sampai 3 kali. Sedangkan bila diwariskan HLA-DR3 dan HLA DR4 resiko IDDM menjadi tujuh sampai sepuluh kali. Selain HLA-DR3 dan DR4, IDDM dipengaruhi juga oleh HLA-DQ-beta 52 dan insulin itu sendiri.^{1,3,6}

Diabetes ketoasidosis merupakan suatu kondisi yang serius. Kadar glukosa dalam darah tinggi dan kadar insulin rendah bahkan tidak ada sehingga glukosa tidak dapat dirubah menjadi glikogen untuk disimpan sebagai sumber energi. Glukosa terakumulasi di dalam

darah dan juga dalam urin akibat ambang batas ginjal terhadap glukosa terlampaui. Akhirnya terjadi diuresis osmotik dengan gejala seperti poliuria dan polidipsi. Metabolisme protein dan lemak sebagai sumber energi mengakibatkan penurunan berat badan dan juga dapat menghasilkan keton, sehingga terjadi penurunan pH yang memicu sistem bufer menjadi asidosis yang dapat mengakibatkan koma diabetikum bahkan kematian.

Pada pemeriksaan fisik pasien dengan diabetes ketoasidosis (DKA) ditemukan penurunan berat badan, kelemahan, poliuria, polidipsia, polifagi, dehidrasi, kesulitan pernafasan (cepat dan dalam/kussmaul), nafas berbau aseton, keluhan gastrointestinal, nyeri perut, dan kesadaran menurun. Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan hiperglikemi ($>200\text{mg/dl}$), lipemia, ketonemia, asidosis pH $< 7,25$, bikarbonat $<15\text{meq/L}$, hiponatremi, hipokalemi, kreatinin meningkat karena dehidrasi dan leukositosis (karena sistem autoregulasi).^{4,5,8,9}

Adapun tatalaksana pada DKA meliputi (1). koreksi defisit cairan, elektrolit, dan status asam basa; (2). inisiasi insulin dengan tujuan untuk koreksi metabolisme; (3). penanganan infeksi atau trauma.^{4,7}

Pada makalah ini akan dilaporkan diabetes ketoasidosis pada anak perempuan usia 12 tahun.

Laporan Kasus

Seorang anak perempuan, usia 12 tahun, berat badan 33 kg, datang ke UGD RSUD FK UKI dengan keluhan utama sesak nafas dan keluhan tambahan nyeri perut, mual, dan muntah. Pasien pernah mengalami keluhan yang sama seperti ini yaitu sekitar dua tahun yang

lalu, dengan diagnosis diabetes ketoasidosis. Saat itu pasien mendapatkan terapi insulin dan kadar gula darah pasien berkisar antara 400-500mg/dl. Pasien kemudian dirujuk ke RSCM. Setelah keluar dari RSCM pasien hanya mengontrol gula darah dengan alat yang dimilikinya dan menggunakan obat diafersa 2 x 1 tablet yang didapat dari dokter spesialis anak di klinik dekat rumahnya. Pasien menjalankan aktivitas seperti biasa, namun selama itu pasien mengeluh sering buang air kecil terutama malam hari, sering merasa haus, dan pasien juga cepat merasa lapar. Ibu pasien juga mengatakan bahwa pasien memiliki nafsu makan yang tinggi akan tetapi tidak mengalami kenaikan berat badan, justru sebaliknya berat badan pasien cenderung turun. Riwayat diabetes melitus dalam keluarga disangkal.

Pada pemeriksaan fisik saat masuk didapatkan keadaan umum tampak sakit berat, tidak ada sianosis pada ujung kaki dan bibir. Kesadaran somnolen, tekanan darah 130/80mmHg, frekuensi nadi 124x/menit, frekuensi pernafasan 54x/menit, pernafasan cuping hidung (+), retraksi suprasternal (+), retraksi interkosta (+), retraksi epigastrium (+), tampak pernafasan cepat dan dalam, pergerakan dinding dada simetris, tidak ditemukan ronkhi dan mengi, bunyi jantung I-II normal, tidak ada bising atau bunyi jantung tambahan, perut datar, lemas, hepar dan lien tidak teraba membesar, bising usus 8x/menit, ekstremitas akral dingin.

Pada Tabel 1, hasil pemeriksaan gula darah sewaktu saat pasien masuk didapatkan kadarnya 363g/dl, kemudian dari hasil analisa gas darah didapatkan pH 6,93, pCO₂ 5,2 mmHg, pO₂ 214

mmHg, base excess - 29,4mmol/L, hasil pemeriksaan urin lengkap didapatkan reduksi +2, aseton +3. Setelah dilakukan pengkoreksian terhadap cairan, elektrolit, status asam basa dan pemberian insulin didapatkan hasil laboratorium gula darah sewaktu 146g/dl, dari hasil analisa gas darah pH 7,289, pCO₂ 32,2mmHg, pO₂ 166,8mmHg, base excess -10,2mmol/L, urin lengkap reduksi +2, aseton +1 (Tabel 1).

Pasien dirawat diruang *intensive care unit* (ICU) selama ± 4 hari kemudian pasien dipindah rawat dibangsal anak RSU FK-UKI.

Setelah perawatan selama ± 10 hari di bangsal kondisi pasien semakin membaik. Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum tampak sakit ringan, kesadaran komposmentis, keluhan sesak sudah tidak ada, frekuensi nafas 21x/menit, pernafasan cuping hidung (-), retraksi (-), suhu axilla 37,2°C, gula darah sewaktu berkisar antara 200-400mg/dl. Pasien mendapatkan terapi actravid subkutan 3 x 12 unit, dan lantus 1 x 6 unit. Berat badan pasien pun mengalami kenaikan dari 33kg menjadi 38kg. Kemudian terapi insulin dinaikkan yaitu actravid 3 x 16 unit, dan lantus 1 x 8 unit. Diet disesuaikan dengan kebutuhan kalori perhari karena pada anak masih dalam masa pertumbuhan dan perkembangan sehingga makanan yang dikonsumsi harus memenuhi standar yaitu karbohidrat 60 - 65%, protein 23% dan lemak < 30%. Pasien pulang dan dianjurkan untuk kontrol ke RSCM ke sub bagian endokrinologi anak untuk terapi lebih lanjut.

Tabel 1: Hasil Pemeriksaan Laboratorium Klinik

Waktu Pemeriksaan			
	15 Desember '07 (pukul 03.00 wib)	16 Desember '07 (pukul 09.00 wib) (pukul 11.00 wib)	
GDS	363 g/dl	216 g/dl	146 g/dl
Analisa Gas Darah			
- pH	6,936	7,033	7,289
- pCO ₂	5,2 mmHg	23,3mmHg	32,2mmHg
- pO ₂	214,6mmHg	219,9mmHg	166,8mmHg
- saturasi O ₂	98,5%	99,0%	99,4%
- konsentrasi O ₂	21,2vol.%	21,3vol.%	21,2vol.%
- base excess	-29,4mmol/L	-23,2mmol/L	-10,2mmol/L
- buffer base	18,5mmol/L	24,7mmol/L	37,7mmol/L
- HCO ₃	1,0mmol/L	6,0mmol/L	16,1mmol/L
Elektrolit			
- Sodium	145mmol/L	136mmol/L	150mmol/L
- Potasium	4,0mmol/L	4,1mmol/L	2,8mmol/L
- klorida	114mmol/L	119mmol/L	121mmol/L
Urin lengkap			
- Berat Jenis	1,030	1,020	
- Warna	kuning muda	kuning	
- pH	6,0	6,0	
- protein	+2	+1	
- reduksi	+2	+2	
- urobilin	+2	+1	
- bilirubin	-	-	
- aseton	+3	+1	
- lekol/lpb	5-8	18-20	
- eri/lpb	0-2	40-43	
- sel epitel	+	+	
- bakteri	-	-	
	17 Desember '07 (perawatan hari II)	25 Desember '07	
GDS	183 g/dl	253 g/dl	
Analisa Gas Darah			
- pH	7,358	--	
- pCO ₂	39,2mmHg		
- pO ₂	178,8mmHg		
- saturasi O ₂	99,4%		
- konsentrasi O ₂	21,3vol.%		
- base excess	-10mmol/L		
- buffer base	21,6mmol/L		
- HCO ₃	1,0mmol/L		

Tabel 1 : Lanjutan

	17 Desember 2007	25 Desember 2007
Elektrolit		
- Natrium	147mmol/L	144mmol/L
- kalium	3,3mmol/L	3,9mmol/L
- klorida	115mmol/L	128mmol/L
Urin lengkap		
- BJ	1,025	1,015
-Warna	kuning	kuning
- pH	6,5	6,0
- protein	+1	-
- reduksi	+2	+2
- urobilin	+	+1
- bilirubin	-	-
- aseton	+	+1
- lekol/lpb	3-5	3-5
- eri/lpb	80-90	15-20
- sel epitel	+	+
- bakteri	-	-

Ket.: GDS, gula darah sewaktu; lpb, lapangan pandang besar.

Pembahasan

Diabetes ketoasidosis pada pemeriksaan fisik ditemukan adanya penurunan berat badan, lemah, fatigue, poliuria, polidipsia, polifagi, dehidrasi, kesulitan pernafasan (cepat dan dalam/kussmaul), bau nafas aseton, keluhan gastrointestinal, nyeri perut, kesadaran menurun.^{4,5,8,9} Pada pasien ini ditemukan gejala-gejala tersebut yang menghilang setelah dilakukan pengkoreksian cairan, elektrolit, status asam basa dan pemberian insulin yang adekuat.

Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan adanya hiperglikemi (>200mg/dl), lipemia, ketonemia, asidosis pH < 7,25, bikarbonat <15meq/L, hiponatremi, hipokalemi, kreatinin meningkat karena dehidrasi, leukositosis (dikarenakan oleh sistem autoregulasi).^{4,5,8,9} Pada pasien ini juga ditemukan hasil pemeriksaan laboratorium seperti yang disebutkan diatas, kemudian setelah dilakukan pengkoreksian cairan, elektrolit, status

asam basa dan pemberian insulin ditemukan adanya perbaikan (Tabel 1).

Pasien juga mengalami penurunan berat badan yaitu dari 40 kg menjadi 33kg, pasien tidak ada keluhan dalam asupan makanan, bahkan cenderung sebaliknya. Selain itu pasien juga banyak minum, banyak buang air kecil. Didalam keluarga pasien tidak ada yang pernah mengalami keluhan seperti pasien, riwayat DM dalam keluarga disangkal. Pasien sebelumnya pernah mengalami keluhan seperti ini, yaitu ± 2 tahun yang lalu, pasien saat itu dirawat di RS. Budhi Asih selama ± 15 hari, kemudian pasien dirujuk ke RSCM ke bagian endokrinologi anak untuk mendapatkan penanganan lebih lanjut. Pasien mendapatkan obat oral yaitu difersa untuk mengontrol gula darahnya dimana obat tersebut didapat dari klinik dekat rumahnya.

Adapun tatalaksana pada DKA meliputi: (1). koreksi pada defisit cairan, elektrolit, dan status asam basa; (2). inisiasi insulin dengan tujuan untuk mengkoreksi metabolisme yang ada; (3).

penanganan pada infeksi atau trauma bila ada.^{4,7}

Koreksi Defisit Cairan

Setelah jalan nafas dijaga dan dilindungi, kemudian kita mulai mengatasi masalah dehidrasi yang terjadi pada pasien dengan diabetes ketoasidosis (DKA). Pada pasien dengan DKA kehilangan cairan sebanyak $\pm 10-15\%$.²

Adapun penatalaksanaan tersebut adalah dengan memberikan 10-20ml/kgBB dengan cairan *normosaline* (NS) atau *ringer lactate* (RL) selama 1-2 jam. Jika masih dehidrasi setelah 1-2 jam pada resusitasi cairan pertama dapat diulang bolus sebanyak 10-20ml/kgb dengan menggunakan cairan NS atau RL selama 1-2 jam dimana jumlah maksimal bolus adalah $< 40\text{ml/kg}$ dalam 4 jam. Cairan yang diberikan tidak melebihi $4\text{L/m}^2/24\text{jam}$, karena hal ini dikhawatirkan dapat menimbulkan adanya edema serebral.^{3,4,8,10}

Pada pasien ini diberikan cairan NS sebanyak ± 1500 cc dalam dua jam sebagai cairan rehidrasi atau cairan resusitasi (20ml/kg selama dua jam). Penelitian oleh Glesser¹⁰ yaitu seorang dokter spesialis anak sub bagian endokrinologi di Universitas California, dikatakan bahwa edema cerebral dapat terjadi sebelum dilakukan pertolongan terhadap pasien tersebut setelah 4-12 jam kemudian. Dan pemberian cairan tidak terlalu berdampak untuk menjadi edema serebral dibandingkan pemberian bikarbonat pada terapi karena pemberian bikarbonat memiliki resiko lebih besar untuk mengalami edema serebral.¹⁰

Koreksi Elektrolit

Pemberian potassium sebaiknya dimulai sejak awal, yaitu setelah koreksi cairan dengan NS 0,9% dan saat pemberian insulin. Pemberian potassium

dapat diberikan sebagai potassium klorida sebanyak 20mmol/l atau potassium asetat sebanyak 20mmol/l.¹⁴ Hal itu dilakukan untuk menghindari ancaman hipokalemi, karena pada pasien DKA biasanya terjadi penurunan *total-body* potassium. Namun, penurunan *total-body* potassium ini pada serum level terkadang normal, meningkat atau menurun tergantung dari kondisi konsentrasi potassium pada orang tersebut sebelumnya.^{14,15}

Peningkatan osmolaritas (hiperosmolaritas) plasma berakibat pada transportasi cairan osmotik dari intraselular ke ekstraselular dan berpengaruh pada konsentrasi potassium intraselular. Yang berperan besar pada penurunan atau kehilangan potassium di intraselular antara lain ekskresi urin, vomitus dan diuresis osmotik. Glikogenolisis dan proteolisis juga dapat menyebabkan potassium intraselular menurun. Asidosis hanya berperan kecil terhadap penurunan konsentrasi potassium di intraselular dimana pada keadaan asidosis terjadi distribusi potassium dari intraselular ke ekstraselular.^{3,14}

Pemberian insulin dan koreksi asidosis dapat berakibat potassium kembali dari ekstraselular ke intraselular sehingga apabila pemberian insulin dan koreksi terhadap asidosis diberikan dalam jumlah besar konsentrasi serum potassium turun secara cepat sehingga terjadi hipokalemi yang mengancam dimana hal ini dapat mengakibatkan adanya kardiak aritmia pada pasien.^{4,8,14,15} Pada pasien ini dilakukan koreksi elektrolit dengan KCl sebanyak 20 meq.

Koreksi Status Asam Basa

Status asam basa dapat diketahui melalui pemeriksaan analisis gas darah

dan elektrolit. Natrium bikarbonat jarang diberikan pada pasien dengan DKA, dikarenakan natrium bikarbonat dapat mengakibatkan:

1. Hipokalemi. Hal itu karena dalam keadaan asidosis terjadi penurunan kadar *total body potassium*, tetapi kadar dalam serum sering dalam batas normal bahkan meningkat. Potassium akan terus bergerak dari intraselular ke ekstraselular, begitu juga ion H^+ yang bergerak ke arah sebaliknya. Ketika terjadi koreksi asidosis yang berlebihan dengan menggunakan natrium bikarbonat, hal itu akan mengakibatkan perpindahan balik yaitu ion H^+ bergerak dari intraselular kembali ke ekstraselular dan ion K^+ bergerak dari ekstraselular kembali ke intraselular. Keadaan itu mengakibatkan ancaman aritmia jantung yang karena hipokalemi.^{4,8}
2. Pemberian natrium bikarbonat dapat menimbulkan penurunan paradoksikal pH pada cairan otak. Bikarbonat tidak dapat melalui sawar otak, namun karena CO_2 dalam sirkulasi maka dapat menembus darah sawar otak dan menyebabkan penurunan pH cairan otak yang dapat berakibat gangguan mental.^{4,8}
3. Pemberian natrium bikarbonat memiliki efek terhadap kurva disosiasi oksigen dimana pada keadaan asidosis oksigen tidak terdapat pada hemoglobin. Koreksi yang berlebihan terhadap pH serum dapat menghalangi distribusi oksigen ke jaringan.³
4. Dari hasil beberapa penelitian dikatakan bahwa pasien DKA yang mendapatkan terapi natrium bikarbonat yang berlebihan akan mengalami edema serebral 4 x lebih besar dari pada yang tidak

mendapatkan terapi natrium bikarbonat.^{1,8}

Beberapa penelitian mengenai pemberian bikarbonat membuktikan bahwa bikarbonat tidak memiliki manfaat dalam penatalaksanaan diabetes ketoasidosis (DKA). Indikasi pemberian natrium bikarbonat yaitu apabila pH darah $< 7,0$ dan bila setelah dilakukan koreksi dengan cairan NS 0,9% pasien tidak memberikan respon yang positif. Dosis pemberian natrium bikarbonat adalah 1-2 mEq/kg IV selama dua jam yang dihentikan apabila kadar pH darah $> 7,1$ dan kadar darah bikarbonat > 10 mEq/L.

Inisiasi Terapi Insulin

Selain terapi cairan, langkah penting lain adalah pemberian insulin melalui infus intravena yang sebaiknya diberikan dengan menggunakan *infuse pump* yang terpisah dari selang infuse untuk terapi cairan dan elektrolit sehingga penambahan/pengurangan dosis dapat bebas diberikan. Pemberian insulin intravena secara bolus tidak disarankan karena dapat meningkatkan resiko edema serebral.¹⁴ Dosis yang diberikan adalah 0,05-0,1 U/kg/hr sampai asidosis teratasi.⁴ Pada keadaan tertentu ketika pemberian insulin intravena (dengan menggunakan *infuse pump*) tidak bisa dilakukan, maka pemberian insulin secara intramuskular atau subkutan (*short* atau *rapid-acting*) selama 1-2 jam lebih aman dan efektif.¹⁴

Ketika kadar gula darah mencapai 300mg/dl, dapat diberikan potassium,⁴ dan ketika kadar gula darah mencapai 250mg/dl maka ditambahkan cairan dekstrosa 5%.⁸ Penurunan kadar gula darah harus dilakukan secara bertahap, penurunan kadar gula darah yang terlalu cepat akan mengakibatkan

perubahan osmolaritas serum dan untuk mencegah hipoglikemi.^{3,14} Adapun target kadar gula yang diinginkan adalah berkisar antara 75 -100mg/dl/h jam.²

Ketika asidosis sudah teratasi, maka pemberian insulin secara intravena dihentikan dan segera digantikan dengan pemberian secara subkutan. Pemberian insulin subkutan yang pertama kali sebaiknya diberikan 15 - 60 menit dengan insulin yang berefek jangka pendek atau 1-2 jam dengan insulin yang berefek jangka menengah sebelum memberhentikan insulin intravena.¹⁴ Hal itu dilakukan untuk mencegah *rebound hyperglycemia*. Dosis insulin subkutan adalah 0,2-0,4U/kgBB setiap 6 - 8 jam

sebelum makan dan dilanjutkan dengan pemberian insulin untuk jangka waktu selama 24 jam penuh (insulin basal) setelah makan dan kadar gula harus dimonitor setiap 2 jam sebelum dan sesudah makan dengan target kadar gula darah sekitar 80-180 mg/dl dengan pemberian insulin *intermediate-and short actin*.⁴ Pemberian insulin basal secara subkutan untuk umur 12-18 tahun adalah 40-50% dari kebutuhan insulin total perhari. Kebutuhan insulin total perhari untuk anak umur 12 - 18 tahun adalah 1,0 - 1,2 units/kg/hari) dan kemudian diberikan juga insulin jangka pendek sebagai tambahan.⁹

Table.1. Dosis Insulin yang Diberikan Secara Subkutan

Usia	Target Glukosa Darah (mg/dL)	Insulin Totalperhari (units/kg/hari)	*Basal insulin	insulin bolus* *	
				tambahan per 100mg/dL diatas target	Unit tambahan per 15 g saat makan
0-5	100-200	0,6-0,7	25-30	0,50	1,50
5-12	80-150	0,7-1,0	40-50	0,75	0,75
12-18	80-150	1,0-1,2	40-50	1,0-2,0	1,0-1,2

sumber: Behrman, *et al* ⁵

Ket.: * % dari dosis total perhari

** insulin yang diberikan adalah kerja jangka pendek untuk 'menangani' makanan yang diberikan.

Sselain itu juga untuk mengatasi kadar glukosa darah yang terlalu tinggi

Pasien ini mendapatkan insulin sebanyak 1,5 U/hr dengan dosis 0,05-0,1mg/kg/hr yang kemudian dilanjutkan dengan pemberian insulin jangka pendek secara subkutaneus dengan dosis 0,2-0,4U/kg yaitu 12 unit setiap delapan jam dalam sehari, diberikan sebelum makan dan insulin basal 1 x 6 unit diberikan pada malam hari sebelum pasien tidur. Kemudian pemberian insulin (*intermediate-and short acting*)

dinaikkan menjadi 16 unit setiap 8 jam dalam sehari, diberikan sebelum makan dan insulin basal menjadi 1 x 8 unit diberikan pada malam hari sebelum pasien tidur. Pemberian insulin subkutan dilakukan setelah asidosis teratasi. Pada saat itu pH darah telah mencapai 7,36 dan HCO₃ 21,6mmol/L. Setelah perawatan selama 10 hari, kondisi pasien makin membaik, berat badan pasien naik dari 33kg menjadi 38kg.

Kesimpulan

Telah dilaporkan kasus IDDM dengan ketoasidosis pada anak perempuan 12 tahun bernama an. E dengan riwayat seperti ini pada dua tahun yang lalu. Riwayat diabetes mellitus dalam keluarga disangkal. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, manifestasi klinis dan pemeriksaan laboratorium. Pada pasien ini penanganannya sudah ditangani dengan baik dan pasien dirujuk ke RSCM Sub. Bagian endokrinologi anak untuk mendapatkan terapi insulin lebih lanjut.

Daftar Pustaka

1. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. Diunduh dari: <http://content.NEJM.org/cgi/full/331/4/302>. 24 November 1994.
2. Pusat diabetes dan Lipid RSUPN Dr.Ciptomangunkusumo FKUI bekerjasama dengan Departemen Kesehatan RI dan WHO. Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu, 1995:7-14.
3. Hay WW, Levin MJ, Sondheimer JM, Deterding RR. Diabetes mellitus In: Current Pediatric Diagnosis and treatment, eighteenth edition. United States of America: The McGraw-Hill Companies:2002. p. 976-985.
4. Sperling MA. Diabetes mellitus. In: Pediatric endocrinology second edition. Philadelphia: Elsevier science: 2002. p. 323-348.
5. Behrman RE, Kliegman RM. Diabetes mellitus In: Nelson text book of pediatrics 17th.ed. United States of America: Elsevier science: 2003. p. 1957-62.
6. McCance KL, Huether SE. The endocrine system. In: Pathophysiology the biologic basic for disease in adults and children, fifth edition. Philadelphia: Elsevier mosby: 2006. p. 700-20.
7. Robertson J, Shilkofski N. Endocrinology. In: The Harriet Lane Hand Book 17th.ed. 2005:2 Philadelphia: Elsevier mosby: 2005. p. 253-5.
8. Rudolf AM, Kamei RK, Overby KJ. Endocrinology. In: Rudolph's Fundamentals of pediatric third edition. United states of America: The McGraw-Hill: 2003. p. 978-984.
9. Hekkala A, Mikael K, Veijola R. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children in Northern Finland. Diunduh dari: <http://www.diabetes.org/type-1-diabetes/ketoacidosis.JSP>. Februari 2007.
10. Glaser N, Barnett P, Nelson D. Risk Factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. Diunduh dari: <http://content.NEJM.org/cgi/full/344/4/302>. Juli 2001
11. Chase HP, University of Colorado Health Science Center. Treatment of DKA. Diunduh dari: http://www.childrenwithdiabetes.com/d_on_031.htm. 6 Agustus 2006
12. Milton PS, Hershey Medical Center. Diabetic Ketoacidosis. Diunduh dari: <http://www.hmc.PSU.edu/children/healthinfo/d/diabeticketoacidosis.htm>. 31 Oktober 2006
13. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents,. Diunduh dari: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/29/5/1150#TI>. 2006
14. Untario C. Penanganan ketoasidosis diabetikum PIT III IDAI. Di unduh dari: CD Pertemuan Ilmiah Tahunan III Yogyakarta, 6-9 Mei 2007.
15. V.Surendra, B. Michael. Management of diabetes ketoacodosis: successfull management experience of more than 32 years. Diunduh dari: <http://www.pediatric.org.at> Indonesia:AAP sponsored. 2008

Peran Cacing Usus dalam Menekan Kejadian Atopi

Freggy S Joprang* Taniawati Supali**

*Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Unika Atma Jaya

**Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Abstrak

Infeksi cacing usus merupakan jenis infeksi yang paling sering ditemukan pada anak di banyak negara di dunia, terutama di negara yang belum berkembang dimana hygiene dan sanitasi buruk. Lebih dari satu milyar orang didunia terinfeksi cacing usus. Spesies nematoda yang paling sering menginfeksi adalah *Ascaris Lumbricoides*, *Trichuris trichiura* dan cacing tambang. Kejadian alergi meningkat dinegara barat pada saat praktek hygiene pribadi dan sanitasi lebih baik. Hal itu menunjukkan adanya relasi negatif antara cacing usus dan penyakit atopi/alergi.

Di daerah dengan intensitas transmisi cacing usus rendah atau jarang (misalnya daerah urban dengan status sosio-ekonomi tinggi), reaktivitas alergi tinggi. Sebaliknya didaerah urban atau rural dengan pajanan terhadap infeksi tinggi, kejadian reaktivitas alergi rendah. Respons imun akibat infeksi cacing bergeser ke arah Th2 (IL-4, IL-5 dan IL-13) dan aktivasi Treg (IL-10 dan TGF- β) yang merupakan mediator anti radang. Atopi juga menginduksi respons imun/Th2. Infeksi cacing usus kronik akan meningkatkan kadar IL-10 yang akan menekan aktivasi Th2 dan mengurangi resiko atopi.

Kata Kunci : cacing usus, atopi, Thelper2 (Th2), Interleukin-10 (IL-10), Tregulatory (Treg)

The role of intestinal worm in suppressing atopy

Abstract

Intestinal helminth infections are the most prevalent infections in children in many countries worldwide, especially in poor-developing countries. In these countries the hygiene and sanitation practice are poor. More than one billion humans are infected with intestinal helminth worldwide. Among those nematodes, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* and hookworm are the most prevalent species. Allergy in western countries has rise eventhough good practices of personal hygiene and sanitation is important, showed that there is a negative relationship between intestinal helmiths and atopy/allergic diseases. In the areas where intensity of intestinal helmith transmission is low or infrequent (e.g among urban groups of high sosio-economic status), allergic reactivity is high. In the contrary, among urban or rural groups exposed to high and intense transmission/infection, allergic reactivity is low. The immune response from intestinal helminth infection skewing towards Th2 (IL-4, IL-5 dan IL-13) and Treg activation (IL-10 and TGF- β) which is an anti-inflammatory mediator. Atopy is also induced Th2 immune response. The chronic intestinal helminth infection will elevate the IL-10 titer which suppressed the Th2 activation and reduced atopy.

Keywords: Intestinal helmith, atopy, Thelper-2 (Th2), interleukin-10(IL-10), Tregulatory (Treg)

Pendahuluan

Sampai saat ini infeksi cacing usus masih menjadi masalah kesehatan di seluruh dunia terutama di negara-negara berkembang yang terletak di daerah tropis. Menurut WHO tahun 2002 sebagian besar anak-anak yang hidup di negara berkembang dengan status sosial-ekonomi yang buruk terinfeksi cacing usus.¹ Transmisi cacing usus berkaitan erat dengan keadaan lingkungan dan hygiene individu yang buruk. Umumnya

anak-anak usia sekolah yang tinggal di lingkungan yang buruk dapat terinfeksi cacing usus secara tunggal maupun multipel. Gejala yang ditimbulkannya biasanya asimtomatik atau hanya ringan sehingga hal ini menyebabkan infeksi cacing ini bersifat kronis pada penduduk yang tinggal di daerah endemis.^{1,2} Prevalensi infeksi cacing usus terbanyak disebabkan oleh *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* dan cacing tambang (Tabel 1).³

Tabel 1. Prevalensi cacing usus pada manusia³

Disease	Estimated population infected (millions)	Geographic region
Major worldwide pathogens		
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Common roundworm infection 807-1221	
<i>Trichuris trichiura</i>	Whipworm infection 604-795	
<i>Necator americanus</i> and <i>Ancylostoma duodenale</i>	Hookworm infection 576-740	
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Threadworm infection 30-100	
<i>Enterobius vermicularis</i>	Pinworm infection 4-28% of children	
<i>Toxocara canis</i> and <i>Toxocara cati</i>	Visceral and ocular larva migrans 2-80% of children	
Pathogens of minor or local importance		
<i>Ancylostoma braziliense</i>	Cutaneous larva migrans	Coastal regions worldwide
<i>Uncinaria stenocephala</i>	Cutaneous larva migrans	Coastal regions worldwide
<i>Ancylostoma caninum</i>	Eosinophilia enteritis	Australia
<i>Ancylostoma ceylanicum</i>	Hookworm infection	Asia
<i>Baylisascaris procyonis</i>	Eosinophilic meningitis	North America
<i>Oesophagostomum bifurcum</i>	Nodular worm infection	West Africa
<i>Strongyloides fuelleborni</i>	Swollen belly syndrome	Papua New Guinea
<i>Ternidens diminutus</i>	False hookworm infection	Southern Africa

Table 1: Soil-transmitted helminth infections of human beings

Prevalensi penyakit alergi semakin meningkat di seluruh dunia. Prevalensi alergi ditemukan lebih tinggi di wilayah perkotaan dibandingkan daerah pedesaan, peningkatan resiko ini diperkirakan karena perubahan berbagai faktor lingkungan, di antaranya adalah perubahan pola infeksi cacing.⁴ Dari berbagai studi ditemukan bahwa terdapat hubungan antara infeksi cacing usus dan alergi, anak-anak yang tinggal di daerah endemik infeksi cacing usus, prevalensi alerginya rendah.^{4,5,6}

Infeksi Cacing Usus

Cacing usus merupakan parasit usus yang patogen pada manusia dan infeksi cacing ini terutama diderita oleh anak-anak usia sekolah. Transmisi infeksi cacing usus berkaitan dengan sanitasi lingkungan dan hygiene individu yang buruk. Infeksi cacing tambang terjadi melalui kontak dengan tanah yang terkontaminasi dengan tinja yang mengandung larva stadium infeksi (filariform). Larva filariform masuk melalui kulit dan masuk ke peredaran darah menuju jantung lalu ke paru-paru

menembus pembuluh darah, masuk ke bronkus, trakea, esofagus kemudian ke usus halus dan menjadi dewasa.

Sedangkan infeksi cacing *A. lumbricoides* terjadi dengan menelan telur bentuk infeksi. Kemudian telur menjadi larva di usus halus dan menembus dinding usus kemudian masuk pembuluh darah atau pembuluh limfe. Lalu dialirkan ke jantung, dan mengikuti aliran darah ke paru-paru. Di paru larva menembus dinding pembuluh

darah dan dinding alveolus lalu masuk ke rongga alveolus. Kemudian menuju bronkus, trakea dan faring lalu masuk ke esofagus dan menuju ke usus halus. Di usus halus larva menjadi dewasa. Infeksi cacing *T. trichuria* terjadi dengan menelan telur bentuk infeksi. Telur akan menetas di usus halus dan menjadi dewasa. Kemudian cacing dewasa menuju kolon terutama sekum. Cacing ini tidak memiliki siklus paru.^{3,7}

Tabel 3. Molekul-molekul yang disekresi oleh cacing tambang dalam host.³

Species	Molecule	Known or putative function	Therapeutic potential	Reference	
Hookworms	ASP2	Pathogenesis-related protein of unknown function but secreted on host entry by third-stage larvae Similar structure to chemokines; possible protease Antisera blocks third-stage larvae migration	Hookworm vaccine antigen	52-54	
	NIF	Binds CD11b/CD18 and blocks neutrophil migration	Treatment for cerebral ischaemia	55,56	
	NKBP	Binds natural killer cells and induces interferon- γ production	Potential adjuvant	57	
	Haemoglobinases	Cascade of mechanistically distinct proteases that digest haemoglobin in the worm's gut	Hookworm vaccine antigens	58-60	
	HPI	Pathogenesis-related protein that inhibits platelet activation and adhesion by blocking function of gpIIb/IIIa and gpIa/IIa	Potential hookworm vaccine candidate	61,62	
	AcAPs	Novel and potent anticoagulant that inhibit factor Xa, factor VIIa, and tissue factor VIIa/TF	Thrombosis and disseminated intravascular coagulation	63-65	
	Eotaxin-clearing protease	Secreted metalloprotease that digests eotaxin and prevents eosinophil recruitment	--	66	
	Haemolysin	Haemolytic protein that forms pores in erythrocyte membranes allowing haemoglobin to be released	Potential hookworm vaccine candidate	67	
	Ascaris	PI-3	Pepsin inhibitor that protects worms from digestion	--	68
		PC	Phosphorylcholine linked to secreted glycoconjugates suppress lymphocyte proliferation	--	69
Trichuris	TT47	Forms pores in caecal epithelial cells, allowing parasite to keep anterior end in synovial environment	--	70	
	ES products	Promote Th2/Treg response that dampens intestinal inflammation	Therapy for Crohn's disease and ulcerative colitis	71,72	
	TsMIF	Inhibits migration of PBMCs by competing with host macrophage inhibitory factor	--	73	

ASP-2=Angiostatin-secreted protein 2; NIF=neutrophil inhibitory factor; NKBP=natural-killer-cell-binding protein; HPI=hookworm platelet inhibitor; AcAP=Ancylostoma carinatum anticoagulant peptides; PI-3=pepsin inhibitor 3; PC=phosphoryl choline; TT47=Trichuris trichura 47; ES products=secretory secretory products; TsMIF=Trichinella spiralis macrophage inhibitory factor; gpIIb/IIIa=glycoprotein IIb/IIIa; gpIa/IIa=glycoprotein Ia/IIa; PBMCs=peripheral blood mononuclear cells

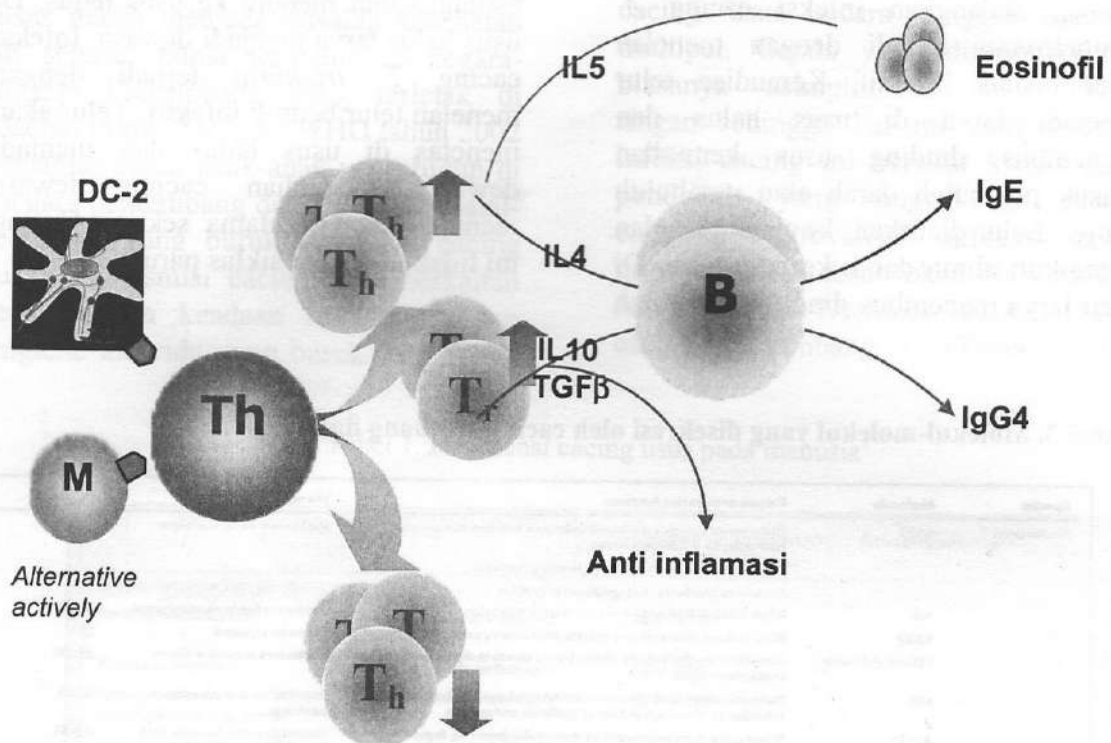
Cacing merupakan parasit multiselular dan memiliki masa hidup yang panjang dalam tubuh hospes serta dapat menginvasi organ-organ tertentu sehingga menginduksi respons imun yang kuat pada hospes. Untuk dapat bertahan hidup dalam tubuh hospes, cacing memiliki mekanisme pertahanan agar tidak dikenali oleh sistem imun hospes. Mekanisme ini dapat berupa cacing berada dalam lokasi yang relatif sulit dijangkau oleh sistem imun hospes, memiliki kemiripan molekular dengan hospes (*molecular mimicry*), *down-*

regulation respons imun hospes terhadap antigen cacing dengan mensekresi molekul-molekul yang dapat dilihat pada Tabel 3.³

Respons imun tubuh terhadap infeksi cacing seperti tampak pada gambar 1. Infeksi cacing menstimuli *antigen presenting cell* (APC) yang kemudian akan merangsang Th0 sehingga respons imun berkembang ke arah Th2 yang akan menghasilkan sitokin seperti IL-4 dan IL-5. IL-4 merangsang sel B memproduksi IgE. Sitokin IL-5 akan mengaktifasi maturasi

eosinofil dan merangsang perkembangan serta diferensiasi dari eosinofil. Pada infeksi cacing kronis akan mengaktivasi

Treg untuk menghasilkan IL-10 dan TGF- β yang bekerja sebagai anti inflamasi.⁸



Gambar 1. Respons imun tubuh terhadap infeksi cacing.

Respons imun tubuh terhadap infeksi cacing dapat juga melalui *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity* (ADCC), IgE akan menempel pada permukaan cacing, eosinofil kemudian menempel melalui reseptor Fc, sehingga eosinofil teraktivasi dan melepaskan granula enzim yang dapat merusak cacing.⁸

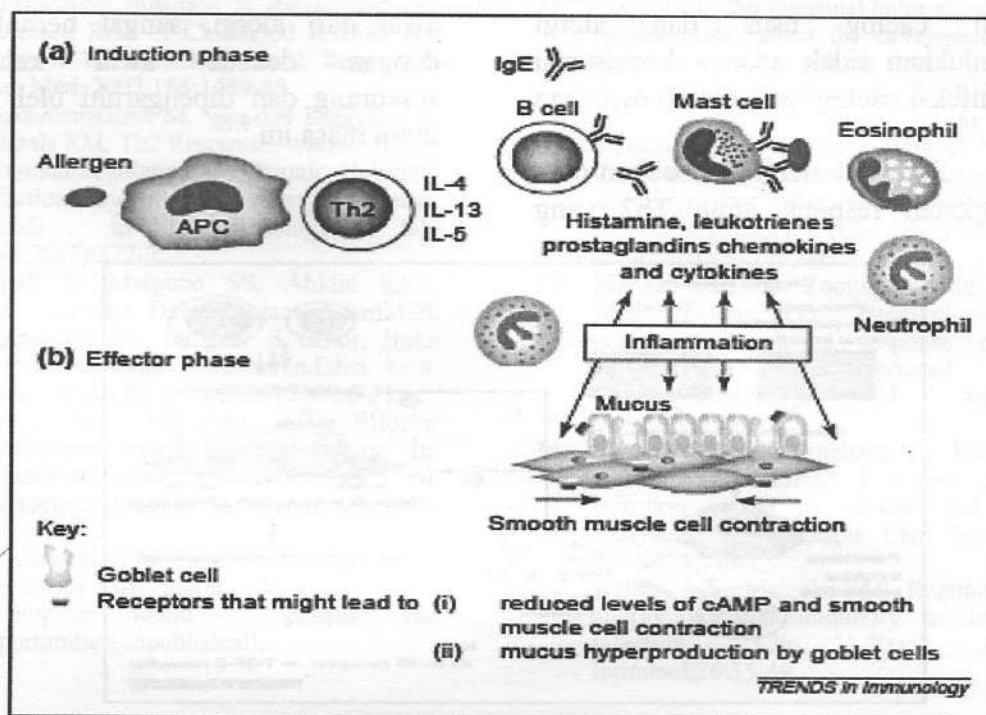
Atopi/Alergi

Atopi adalah suatu keadaan yang ditandai dengan peningkatan IgE total dan IgE spesifik terhadap alergen lingkungan, dan adanya respons hipersensitivitas yang dapat ditentukan dengan *skin prick test* (SPT) yang positif. Sedangkan alergi ditandai dengan adanya gejala klinis yang timbul terhadap alergen⁹

Perkembangan penyakit alergi dapat dibagi dalam dua fase (Gambar 2) yaitu fase induksi dan fase efektor. Pada fase induksi alergen ditangkap oleh *antigen presenting cell* (APC) kemudian akan merangsang respons imun selular berkembang ke arah Th2, yang akan menghasilkan sitokin antara lain IL-4, IL-5 dan IL-13. IL-5 mempengaruhi perkembangan dan diferensiasi eosinofil. IL-13 merangsang produksi mukus dari sel epitel. Sedangkan IL-4 akan merangsang sel B memproduksi IgE yang kemudian menempel pada sel mast. Bila terjadi paparan kedua dari alergen maka alergen akan ditangkap oleh IgE yang menempel pada sel mast yang kemudian akan memicu terjadinya degranulasi sel mast yang mengeluarkan mediator-mediator pro inflamasi seperti

histamin, leukotrien, kemokin prostaglandin dan sitokin. Pada fase efektor, mediator pro inflamasi ini akan

menyebabkan proses inflamasi pada saluran nafas dan menyebabkan kontraksi otot polos saluran nafas.^{6,10}



Gambar 2. Mekanisme perkembangan penyakit alergi pada saluran nafas, dimana dibagi dalam 2 fase yaitu a.) fase induksi dan b.) fase efektor.⁶

Peran infeksi cacing usus dalam menekan atopi

Penyakit alergi lebih banyak ditemukan di negara industri dan jarang muncul pada daerah tropis dengan endemis cacing usus. Hal ini dapat dihubungkan dengan adanya hipotesa higiene oleh Strachan, yang menyatakan bahwa anak-anak dengan status sosial-ekonomi yang tinggi dan higienenya baik, akan lebih mudah mendapatkan penyakit alergi. Dari berbagai studi awal ditemukan bahwa infeksi cacing memiliki efek proteksi terhadap alergi^{6,11,12}

Penelitian oleh Lynch *et al.*, di Venezuela, menunjukkan bahwa intensitas transmisi cacing STH/*Soil Transmitted Helminth* memegang peranan dalam menentukan dampak infeksi cacing terhadap reaksi alergi. Pada daerah dengan transmisi infeksi cacing

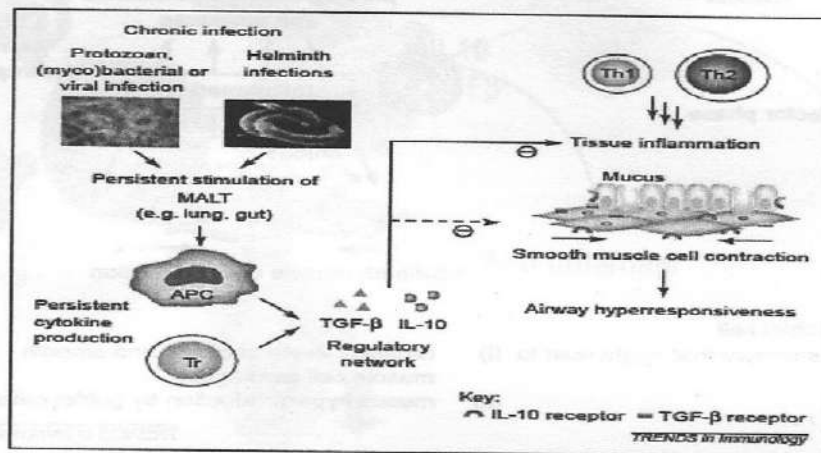
STH rendah (kelompok urban dengan status sosio-ekonomi yang tinggi) menunjukkan reaksi alergi yang tinggi, sedangkan pada kelompok urban atau rural dengan transmisi yang tinggi menunjukkan reaksi alergi yang rendah. Pengobatan pada anak-anak urban yang tinggal di lingkungan yang buruk dan endemis infeksi cacing STH dapat meningkatkan reaksi alergi.^{10,11,12}

Penelitian yang dilakukan di Ethiopia menggambarkan bahwa sensitisasi tungau debu rumah pada orang dengan risiko *wheezing* menunjukkan penurunan bermakna dengan meningkatnya intensitas infeksi cacing tambang tetapi angka sensitisasi tetap tinggi pada orang-orang dengan densitas cacing *Trichuris trichiura* yang tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa

infeksi cacing tambang yang memiliki stadium larva di paru-paru, dapat menekan reaksi alergi inflamasi di paru-paru.¹³ Meta analisis yang dilakukan oleh Leonardi-Bee *et al* mengenai hubungan infeksi cacing usus dan alergi menunjukkan tidak adanya konsistensi data infeksi cacing usus dalam menekan alergi.¹⁴

Penyakit alergi disebabkan oleh peningkatan respons imun Th2 yang

berlebihan, dan pada infeksi cacing kronis, respons imun yang berlebihan ini dapat ditekan sehingga berpengaruh pada berkurangnya kerentanan terhadap alergi.⁶ Penyakit atopi sendiri, sebagai awal dari alergi, sangat berhubungan dengan dekade awal kehidupan seseorang dan dipengaruhi oleh sistem imun masa itu.^{9,15}



Gambar 3. Mekanisme respons imun pada infeksi kronik parasit dalam menekan penyakit alergi pada saluran nafas.⁶

Mekanisme infeksi cacing kronis dalam menekan penyakit alergi pada saluran nafas (Gambar 3) menunjukkan bahwa infeksi cacing kronis akan menstimuli mukosa saluran pencernaan dan paru-paru secara terus menerus. Kemudian akan merangsang *antigen presenting cell* (APC) untuk mengaktivasi sel Treg yang akan menghasilkan IL-10 dan TGF- β yang merupakan sitokin anti inflamasi. Tingginya kadar IL-10 akan meredakan proses inflamasi jaringan dan kontraksi otot polos yang merupakan akibat dari respons Th2 yang berlebihan. Pada akhirnya akan meredakan reaksi hipersensitivitas pada saluran nafas.⁶

Penutup

Cacing usus merupakan parasit usus yang patogen pada manusia. Infeksi cacing usus terutama diderita oleh anak-anak usia sekolah. Cacing usus dapat bertahan dalam tubuh host dalam waktu

yang lama sehingga hal ini menimbulkan respons imun dari hospes.

Infeksi cacing usus kronis dapat menekan kejadian atopi. Pada infeksi cacing kronis akan diproduksi sitokin anti-inflamasi (IL-10/TGF β) yang akan menekan kejadian atopi.

Daftar Pustaka

1. WHO. Malaria, Filariasis, and Other Parasitic Disease. Kyoto, Japan.16-20 September 2002:1-9.
2. Fleming F M, Brooker S, Geiger S M, Caldas I R, Oliveira R C, Hotez P J et al. Synergistic associations between hookworm and other helminth spesies in a rural community in Brazil. *Trop. Med. and Int. Health.* January 2006;11(1):56-64.
3. Bethony J, Brooker S, Albonico M, Geiger S M, Loukas A, Diemert D *et al.* Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* 2006; 367: 1521-32.
4. Cooper P J, MBBS, PhD, Chico M E , MD, Rodrigues L C, PhD, Ordonez M, BSc, Strachan D, MD, Griffin G E, FRCP, Nutman T B, MD. Reduced Risk of Atopy

- among School-age Children Infected with Geohelminth Parasites in a Rural Area of Tropics. *J Allergy and Clin Immunology* May 2003;995-1000.
5. Palmer LJ, Celedon JC, Weiss ST, Wang Binyan, Fang Zhian, Xu Xiping. *Ascaris lumbricoides* Infection Is Associated with Increased Risk of Childhood Asthma and Atopy in Rural China. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2002;165:1489-93.
 6. Yazdankabakhsh M, Van den Biggelaar A, Maizels RM. Th2 Responses without Atopy : Immunoregulation in Chronic Helminth Infections and Reduced Allergic Disease. *Trends in immunology* July 2001;22(7):372-7.
 7. Supali T, Margono SS, Abidin SAN. Nematoda usus. Dalam: Sutanto I, Ismid IS, Sjarifuddin PK, Sungkar S editor. *Buku Ajar Parasitologi Kedokteran*. Edisi ke-4. Jakarta: Balai Penerbit FKUI 2008;6-31.
 8. Abbas AK, Lichtman AH. Effector mechanisms of humoral immunity. In: *Cellular and molecular immunology* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;2005.p.318-44.
 9. Yazdankabakhsh M, Supali T, Rodrigues L C. Prevalence of atopic disorders in a developing world : pitfalls and opportunities(unpublished).
 10. Vandenas Y. Clinical overview: the changing pattern of clinical aspects of allergic diseases. Isolauri E, Walker WA, (eds). *Allergic Diseases and Environment*. Nestle Nutrition Workshop Series Pediatric Program 2004;53:1-25.
 11. Cooper PJ. Can intestinal helminth infections (geohelminths) affect the development and expression of asthma and allergic disease? *Clin.Exp.Immunol* 2002;128:398-404.
 12. Wilson MS, Taylor MD, Balic A, Finney CA, Lamb JR, Maizels RM. Suppression of allergic airway inflammation by helminth-induced regulatory T cells. *J Exp Med* Nov 7 2005;202(9):1199-212.
 13. Mangan NE, van Rooijen N, Mc Kenzie ANJ, Fallon PG. Helminth-modified pulmonary immune response protects mice from allergen-induced airway hyperresponsiveness. *J Immunol* 2006;176:138-47.
 14. Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:514-23.
 15. Wilson MS, Maizels RM. Regulatory of allergy and autoimmunity in helminth infection. *Clin. Rev. Allergy Immunol*;26:35-49.

Microscopic Agglutination Test (MAT) untuk Diagnosis Leptospirosis pada Manusia

I Made Setiawan

Rumah Sakit Penyakit Infeksi Prof. Sulianti Saroso

Abstrak

Leptospirosis adalah penyakit pada manusia dengan gejala yang sangat bervariasi, sehingga sulit dibedakan dengan penyakit lain. Sampai saat ini, untuk diagnosis standar penyakit leptospirosis masih dengan pemeriksaan serologis menggunakan tes *microscopic agglutination test* (MAT). Sebenarnya tes MAT mempunyai banyak kelemahan, karena untuk melakukannya diperlukan antigen hidup dari semua serovar yang ada, terutama serovar yang endemis di daerah pemeriksaan. Untuk memenuhi kebutuhan antigen, maka dilakukan pembiakan bakteri secara terus-menerus yang mempunyai risiko tinggi bagi petugas yang melakukannya. Disamping itu, untuk menilai hasil MAT sampel tunggal sangat sulit, karena pada penderita masih ada titer agglutinin yang persisten, dan adanya variasi titer antibodi yang sangat dipengaruhi oleh banyaknya paparan yang terjadi di masing-masing daerah, sehingga sampel perlu diambil dua kali (pada fase akut dan pada fase konvalesen), agar peningkatan titer yang terjadi antara sampel pertama dan kedua dapat dinilai. Nilai peningkatan titer MAT yang dianggap positif, bila terdapat peningkatan titer empat kali lipat antara sampel pertama dan kedua. Bila sampel hanya diambil satu kali, penilaian dapat dilakukan dengan melihat tingginya titer hasil MAT. Nilai titer yang dianggap positif untuk daerah non-endemis adalah 1:200, sedangkan untuk daerah endemis 1:800, atau malahan disarankan 1:1600. Walaupun demikian, tes MAT tetap menjadi rujukan untuk tes serologis yang lain, karena tes-tes ini sering bereaksi silang dengan antibodi yang disebabkan oleh penyakit lain.

Kata kunci: leptospirosis, *microscopic agglutination test* (MAT)

Microscopic Agglutination Test (MAT) for Leptospirosis Diagnosis

Abstract

Leptospirosis is a disease infecting human that has varying symptoms which makes it difficult to differentiate to other diseases. Currently, diagnosing this disease is performed by serological examination using microscopic agglutination test (MAT). However, MAT has many limitations since to perform it, living antigens from the whole serovar is needed, especially serovar in the examined regions. To cope with the demand of the antigen, bacteria is continuously cultured which leads to high risks for the on-duty staff. Furthermore, to score a single MAT sample is very difficult due to the fact that persistent agglutinin titer still exist in the patient and variation of antibodies' titer which is influenced by the frequent exposure in each regions. Hence, sample need to be taken twice (during the acute phase and the convalescent phase) to evaluate the titer increase between the first and the second sample. The increase value of the MAT's titer can be considered positive if the increase in the titer become four-fold from the first to the second sample. If the sample is taken once only, evaluation can be performed by observing the high titer of MAT's result. Finally, the positive titer score for non-endemic areas is 1:200, while for endemic areas is 1:800, even to 1:1600. However, the MAT is still a reference for other serological tests as other tests are commonly cross-reacting with other diseases antibodies.

Key words: Leptospirosis, laboratory, microscopic agglutination test (MAT)

Pendahuluan

Leptospirosis merupakan penyakit dengan gejala umum demam, yang biasanya ditemukan di daerah tropis dengan kelembaban tinggi, seperti misalnya di Indonesia. Diagnosis dini penyakit adalah sangat penting, karena jika ini tidak mendapat pengobatan dengan cepat maka penyakit akan berkembang menjadi berat, sehingga tingkat kematian tinggi. Gejala penyakit yang berat biasanya ditandai dengan timbulnya gejala ikterus, gagal ginjal akut, komplikasi perdarahan, gagal jantung, aritmia jantung, dan gagal nafas¹⁻⁷.

Tingkat kematian penyakit leptospirosis di Indonesia masih belum diketahui. Costa *et.al*⁷ menemukan tingkat kematian di Salvador adalah 12%. Tingginya tingkat kematian ini sebagian disebabkan oleh sudah beratnya penyakit pada penderita yang dirawat. Risiko kematian yang lebih tinggi terutama terjadi pada penderita yang membutuhkan perawatan dengan alat bantu pernapasan atau pada penderita yang mengalami gagal ginjal akut. Risiko kematian yang tinggi juga disebabkan oleh pengobatan yang terlambat. Oleh karena itu, sangat penting untuk membedakan antara penyakit leptospirosis dengan penyakit panas yang lain pada fase akut sedini mungkin, sehingga pengobatan dapat dilakukan dengan segera.⁷

Yang paling baik, diagnosis pasti ditegakkan berdasarkan isolasi bakteri dari dalam darah maupun urin, akan tetapi pemeriksaan ini memerlukan waktu cukup lama agar bakteri dapat berkembang dan tumbuh dalam biakan. Oleh karena itu diagnosis biasanya ditegakkan berdasarkan gejala klinik dan tes serologis. Tes serologis yang digunakan secara internasional dan sebagai metode pemeriksaan rujukan adalah *microscopic agglutination test* (MAT).^{8,9}

Dalam hal ini, suspensi antigen hidup dititrasi dengan serum penderita, kemudian aglutinasi yang terjadi diamati dengan mikroskop. Untuk melakukan, menilai, dan memelihara antigen hidup yang akan digunakan dalam teknik ini memerlukan keahlian.¹⁰ Oleh karena itu, dikembangkan tes serologis yang lain seperti ELISA atau dipstick, yang hasilnya harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan MAT. Dalam tulisan ini selanjutnya akan dibahas tentang pemeriksaan MAT untuk mendiagnosis leptospirosis pada manusia.

Microscopic Agglutination Test (MAT)

Walaupun sudah dikembangkan berbagai teknik pemeriksaan untuk diagnosis penyakit leptospirosis, namun tes serologis yang menjadi pilihan utama dalam mendiagnosis penyakit leptospirosis di seluruh dunia adalah MAT. Dulu, tes ini disebut *agglutination-lysis test*, karena dalam tes ini terjadi lisis bola-bola atau lisis globuler kotoran-kotoran yang berasal dari sel bakteri bila dicampur dengan antiserum yang mempunyai titer tinggi. Tes ini pertama kali diciptakan oleh Martin dan Pettit pada tahun 1918, selanjutnya dikembangkan oleh para ahli yang lain¹¹. Seperti sudah dijelaskan sebelumnya, prinsip tes ini adalah, serum penderita direaksikan dengan suspensi antigen serovar *leptospira* hidup. Setelah diinkubasi, campuran antigen-serum diamati dengan mikroskop untuk melihat adanya aglutinasi, kemudian titer antibodi ditentukan berdasarkan pengenceran terakhir yang masih menunjukkan adanya aglutinasi¹².

Antigen yang digunakan

Antigen yang digunakan adalah semua jenis serovar leptospira yang masih hidup. Bakteri yang digunakan untuk antigen juga dapat dalam keadaan

mati. Untuk memenuhi kebutuhan antigen bakteri hidup maupun mati, maka perlu dilakukan pembiakan semua jenis serovar *Leptospira*¹¹.

Antibodi terhadap serovar yang menginfeksi akan timbul dalam tubuh penderita leptospirosis. Disamping itu, sering ditemukan antibodi yang bereaksi silang dengan serovar lain, terutama pada stadium dini. Pada minggu pertama sakit, reaksi silang heterologous dengan serovar lain mungkin lebih kuat dibandingkan dengan reaksi homologous oleh serovar yang menginfeksi. Kadang-kadang reaksi heterologous dapat positif, sementara reaksi homologous negatif. Fenomena ini disebut reaksi paradoksikal. Titer antibodi yang bereaksi silang cenderung menurun lebih cepat setelah berbulan-bulan, sementara antibodi spesifik serogrup dan serovar bertahan dalam waktu lama sampai bertahun-tahun¹¹.

Karakteristik hasil pemeriksaan yang sering¹¹:

1. Antibodi sering hanya bereaksi dengan antigen serovar atau serogrup tertentu;
2. Jenis serovar yang beredar sangat banyak, dan hanya beberapa serovar menyebabkan penyakit pada daerah tertentu.
3. Prevalensi berbagai serovar pada daerah tertentu mungkin berubah sebagai akibat masuknya pejamu baru, adanya perubahan sistem pertanian, dsb.
4. Masuknya jenis serovar baru ke dalam suatu daerah.

Berdasarkan hal tersebut di atas, maka panel *Leptospira* hidup harus terdiri dari

berbagai serovar, yang harus dipelihara di dalam laboratorium untuk pemeriksaan MAT. Panel antigen harus mengandung serovar yang beredar di daerah pemeriksaan. Jika panel tidak lengkap, maka antibodi terhadap serovar yang tidak ada pada panel tidak akan dapat dideteksi dan serodiagnosis akan memberikan hasil negatif palsu sehingga hasil yang diperoleh tidak akurat. Jika serovar yang beredar di daerah pemeriksaan tidak diketahui atau berubah, maka panel harus mengandung serovar yang dapat mewakili seluruh serogrup.¹¹

Hasil pemeriksaan MAT sering memperlihatkan titer antibodi terhadap isolat lokal lebih tinggi dibandingkan titer antibodi terhadap galur serovar stok laboratorium, walaupun jenis serogrupnya sama. Tujuan penggunaan banyak jenis serovar sebagai antigen pada pemeriksaan MAT adalah agar dapat mendeteksi infeksi yang disebabkan oleh jenis serovar yang tidak umum ditemukan pada suatu daerah, atau jenis serovar yang sebelumnya tidak pernah terdeteksi pada suatu daerah.¹³

Dengan demikian, galur *Leptospira* yang dipilih harus terdiri dari galur-galur yang mewakili semua serogrup yang penting atau dipilih berdasarkan: (1) serovar yang paling banyak menginfeksi pada daerah pemeriksaan tertentu, dan (2) serovar atau serogrup yang sudah diketahui berdasarkan data epidemiologi yang sudah dimiliki. Daftar serovar yang disarankan sebagai antigen referensi antigen untuk mengidentifikasi infeksi serovar yang belum diketahui menggunakan pemeriksaan MAT terdapat pada tabel 1.

Tabel 1. Serovar yang disarankan sebagai antigen dalam pemeriksaan MAT¹¹

Serogrup	Serovar	Galur
Australis	Australis	Ballico
Autumnalis	Autumnalis	Akiyami A
Bllun	Castellonis	Castellon 3
Bataviae	Bataviae	Swart
Canicola	Canicola	Hond Utrecht IV
Cynopteri	Cynopteri	3522 C
Grippotyphosa	Grippotyphosa	Moskva V
Hebdomadis	Hebdomadis	Hebdomadis
Icterohaemorrhagiae	Icterohaemorrhagiae	RGA
	Copenhageni	M20
Javanica	Javanica	Veldrat Batavia 46
Panama	Panama	CZ214
Pomona	Pomona	Pomona
Pyrogenes	Pyrogenes	Salinem
Sejroe	Hardjo	Hardjoprajitno
	Sejroe	M84
	Wolffi	3705
Tarassovi	Tarassovi	Perepeletsin
Semarang	Patoc	Patoc 1

Galur lokal sering menunjukkan sensitifitas tes lebih tinggi jika dibandingkan dengan galur referensi. Galur ini juga dapat dimasukkan sebagai antigen. Jumlah serovar yang dipakai sebagai antigen sebaiknya tidak terbatas pada galur lokal, terutama jika penyebab infeksi diperkirakan oleh serovar yang jarang atau galur penyebab infeksi di daerah tersebut belum diketahui. Berdasarkan alasan ini juga, galur saprofit (*L. biflexa* galur PatocI) harus dimasukkan sebagai antigen, karena dapat bereaksi silang dengan antibodi manusia yang dirangsang oleh sejumlah serovar patogen. Juga perlu untuk menambahkan serovar lain yang mewakili serogrup yang belum termasuk dalam panel antigen.¹¹

Untuk mengatasi kesulitan penggunaan antigen hidup, maka digunakan bakteri mati. Bakteri umumnya dibunuh dengan formalin. Kelemahan pemeriksaan MAT jika menggunakan antigen mati, adalah titer antibodi yang diperoleh biasanya sedikit lebih rendah, dan reaksi silang lebih

sering ditemukan. Kualitas aglutinasi yang terjadi pada antigen mati berbeda dengan kualitas aglutinasi pada antigen hidup. Bagi laboratorium yang tidak memiliki tenaga ahli untuk memelihara antigen hidup, maka antigen yang dicampur formalin merupakan alternatif yang cukup baik.¹³

Penilaian terhadap hasil reaksi MAT

MAT biasanya dibaca dengan mikroskop lapangan gelap. Titik akhir pembacaan adalah pengenceran serum yang tertinggi dengan aglutinasi 50%. Karena untuk mendeteksi aglutinasi leptospira 50% sangat sulit, maka titik akhir ditentukan berdasarkan adanya 50% leptospira bebas yang tidak diaglutinasi kemudian dibandingkan dengan suspensi antigen kontrol. Usaha yang perlu dilakukan adalah mengurangi efek subyektivitas dari variasi pengamat, termasuk yang terjadi di laboratorium.¹³

Penilaian terhadap hasil MAT sangat rumit, karena sering terjadi reaksi silang antara berbagai serogrup dan

ditemukan titer yang sama terhadap seluruh serovar dari serogrup, terutama terjadi pada sampel fase akut. Ada juga ditemukan reaksi yang berlawanan, dimana titer yang tertinggi ditemukan terhadap serogrup yang tidak menginfeksi. Pada sampel yang diambil pada fase akut, sering terjadi reaksi silang yang sangat luas, sedang sampel yang diambil pada fase konvalesen, spesifisitas serogrup relatif lebih tinggi. Hal ini disebabkan karena MAT dapat bereaksi dengan antibodi IgM, IgG dan antibodi terhadap beberapa antigen umum yang dimiliki oleh berbagai serovar leptospira.¹³

Pemeriksaan MAT juga sangat dipengaruhi oleh adanya antibodi persisten yang disebabkan oleh infeksi leptospira sebelumnya di dalam masyarakat. Disamping itu, penilaian dapat juga dipersulit oleh adanya antibodi terhadap penyakit lain, yang dapat bereaksi silang dengan antigen leptospira seperti misalnya, legionellosis, hepatitis, dan penyakit autoimun.¹¹

Untuk memastikan diagnosis, maka diperlukan sepasang sampel serum yaitu sampel serum pada fase akut dan sampel serum pada fase konvalesen. Peningkatan empat kali lipat atau lebih antara titer sampel serum pertama dan kedua dapat dipakai untuk memastikan diagnosis tanpa memperhatikan jarak waktu pengambilan sampel pertama dan kedua. Jarak pengambilan sampel pertama dan kedua sangat tergantung pada munculnya gejala pada penderita. Bila gejala khas untuk leptospirosis sudah muncul maka jarak pengambilan sampel pertama dan kedua antara 3-5 hari sudah cukup untuk mendeteksi peningkatan titer antibodi. Pada keadaan Penyakit yang ditemukan lebih dini sehingga gejala tidak jelas atau jika saat munculnya gejala tidak diketahui dengan pasti, maka jarak pengambilan sampel pertama dan kedua sebaiknya berselang

waktu antara 10 - 14 hari. Sangat jarang serokonversi tidak terjadi dalam selang waktu tersebut, sehingga bila perlu, selang waktu dapat diperpanjang.

Pemeriksaan serologis dengan metode MAT kurang sensitif, terutama untuk pemeriksaan serum fase akut dini.¹³ Disamping itu, penderita dengan leptospirosis yang berat mungkin akan meninggal sebelum terjadinya serokonversi, sehingga pemeriksaan MAT pada penderita ini tidak dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis.¹²

Meskipun demikian terjadinya infeksi akut dapat diperkirakan dari pemeriksaan satu sampel dengan melihat adanya titer antibodi yang tinggi, yang dihubungkan dengan gejala penyakit leptospirosis yang muncul, seperti panas tinggi akut, dan gejala leptospirosis yang lebih spesifik, seperti sakit kepala, nyeri otot, dan ikterus.⁵ Tingginya titer antibodi tersebut tergantung pada tingkat paparan yang ada di dalam populasi atau seroprevalensi pada populasi. Oleh karena itu, versi *Communicable Diseases Control* (CDC), titer $\geq 1:200$ dapat digunakan sebagai dasar untuk mendiagnosis kasus *probable* dengan gejala klinis yang sesuai. Titer ini hanya dapat digunakan pada populasi dengan paparan leptospirosis yang jarang, sedangkan untuk negara dengan tingkat paparan yang lebih banyak seperti di negara tropis dengan kelembaban yang tinggi, maka nilai titer ini lebih tinggi. Di daerah dimana leptospirosis endemis, maka kasus *probable* leptospirosis ditentukan dari sampel tunggal dengan titer $\geq 1:800$, namun lebih disarankan dengan titer 1.600.¹³ Untuk memastikan diagnosis, pemeriksaan MAT satu kali sebaiknya dikombinasi dengan pemeriksaan ELISA untuk mendeteksi antibodi IgM. Bila ditemukan nilai MAT yang lebih tinggi dari nilai titik akhir (*end point*) titer positif dan hasil ELISA menunjukkan

IgM positif, maka penderita sudah dapat dianggap positif menderita leptospirosis.⁵

Titer antibodi sesudah infeksi akut mungkin sangat tinggi ($\geq 1:25.600$), sehingga membutuhkan waktu berbulan-bulan sampai bertahun-tahun untuk turun sampai ke tingkat yang rendah. Sering sangat sulit untuk membedakan serogrup yang dominan sampai berbulan-bulan sesudah infeksi, walaupun titer reaksi silang menurun dengan kecepatan yang berbeda. Jika mungkin, untuk mengetahui serogrup yang menginfeksi, maka perlu memeriksa beberapa sampel sera setelah fase infeksi akut, yang diambil dengan selang waktu tertentu. Kadang-kadang, serokonversi muncul sangat terlambat sampai berminggu-minggu setelah sembuh, sehingga diperlukan pengamatan serologis lebih lama untuk memastikan diagnosis.^{11, 13}

Beberapa penderita mempunyai titer antibodi akibat sebelumnya diinfeksi oleh serogrup leptospira yang lain. Biasanya, titer $\geq 1:100$ merupakan bukti terjadinya infeksi pada masa lalu. Dalam kasus ini, diagnosis serologis akan dipersulit oleh respons anamnestic, dimana antibodi yang muncul pertama biasanya ditujukan terhadap serovar yang menginfeksi sebelumnya. Kemudian, antibodi spesifik serovar atau serogrup yang baru menginfeksi dapat diidentifikasi setelah titernya meningkat, mengakibatkan penilaian serologis menjadi lebih rumit.^{11, 13}

Idealnya, titik potong (*Cut-off point*) dibuat berdasarkan perbandingan antara hasil tes serologis yang diperoleh dari penderita leptospirosis yang mempunyai hasil biakan positif dengan hasil tes serologis dari kelompok penderita leptospirosis yang didiagnosis berdasarkan hasil tes laboratorium yang lain. Akan tetapi, pendekatan ini tidak selalu dapat dilakukan, karena sangat sulit untuk mengumpulkan kelompok penderita leptospirosis positif yang

representatif, sehingga usaha untuk membiakkan leptospira dari sampel klinik tidak selalu berhasil.¹¹

MAT tidak dapat distandarisasi, karena antigen yang digunakan adalah leptospira hidup, sehingga hasil tes sedikit bervariasi dari hari ke hari. Berdasarkan alasan ini juga, agar MAT dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis dengan baik, dibutuhkan sepasang sampel serum yang diambil dengan selang waktu tertentu dan diperiksa secara bersamaan. Agar MAT dapat distandarisasi, maka digunakan antigen leptospira mati yang dicampur dengan formalin. Pemeriksaan sebaiknya dilakukan menggunakan antigen dengan nomor *batch* yang sama. Sayangnya, persediaan antigen ini akan mengalami denaturasi hanya dalam beberapa minggu¹¹.

Sensitifitas MAT

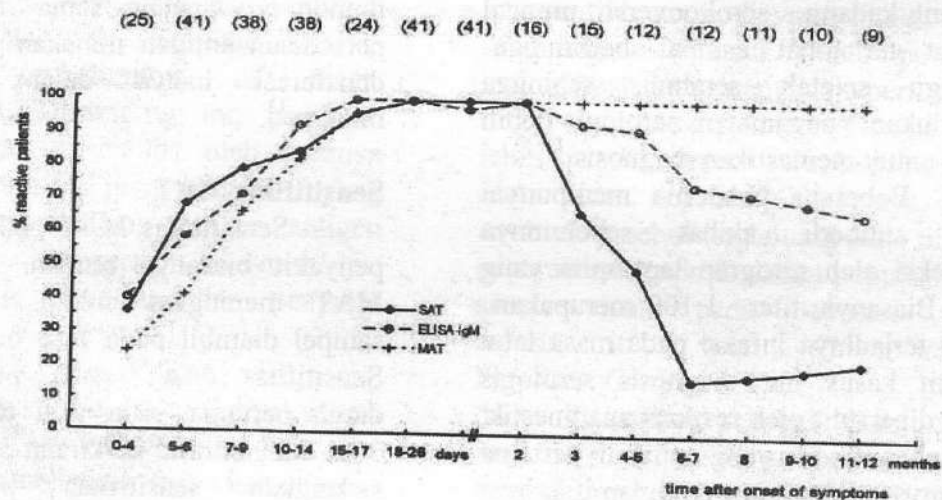
Sensitivitas MAT pada fase dini penyakit biasanya rendah. Sensitifitas MAT meningkat cukup tinggi bila sampel diambil pada fase berikutnya¹⁷. Sensitifitas MAT pada pengambilan darah pertama pada fase akut adalah 30% dengan nilai perkiraan positif 88%, sedangkan sensitifitas pemeriksaan ELISA adalah 52% dengan nilai perkiraan positif 76%. Sensitifitas MAT meningkat pada pengambilan darah kedua pada fase konvalesen yaitu 63% dengan nilai perkiraan positif 92%, sedangkan sensitifitas ELISA menjadi 89% dengan nilai perkiraan positif 93%¹⁰.

Bharadwaj *et al* juga menemukan MAT kurang sensitif untuk mendeksi antibodi pada fase dini penyakit dibandingkan dengan ELISA. Hal ini disebabkan, ELISA mendeteksi antibodi IgM lebih sensitif daripada MAT. Disamping itu, antibodi agglutinin belum muncul pada fase dini penyakit, dan mulai muncul pada minggu kedua penyakit. Oleh karena itu, untuk

keperluan pengobatan penderita, disarankan menggunakan ELISA untuk mendiagnosis penyakit pada fase permulaan, dan selanjutnya perlu melakukan pemeriksaan MAT.¹⁸ Pada fase akut penyakit mungkin hanya ada sedikit korelasi antara antibodi IgM dan MAT, sehingga memberikan sensitifitas yang lebih rendah pada fase ini. MAT umumnya dapat mendeteksi antibodi IgM maupun IgG secara bersamaan. Pada fase awal, sebagian besar penderita akan memperlihatkan munculnya respons antibodi IgM, kemudian antibodi IgG muncul pada fase

konvalesen. Pada saat ini sensitifitas MAT baru meningkat^{5, 13}.

Brandao *et al*, membandingkan sensitifitas antara *slide agglutination test* (SAT), IgM-ELISA dan MAT. Dari hasil penelitian ini, ternyata MAT kurang sensitif untuk mendeteksi antibodi pada fase dini dibandingkan dengan SAT dan IgM-ELISA. Tes ELISA dan SAT memberikan hasil hampir sama. Akan tetapi, MAT tetap dapat mendeteksi antibodi dengan titer yang cukup tinggi pada serum penderita yang diambil satu tahun setelah sakit, sedangkan SAT dan ELISA sudah menurun¹⁷.



Gambar 1. Gambar perbandingan pemeriksaan MAT, SAT dan ELISA pada penderita leptospirosis yang diamati secara longitudinal (Brandao *et al.*, 1998)¹⁷

Kekurangan MAT

Pemeriksaan MAT tidak dapat mendeteksi antibodi pada fase dini penyakit karena antibodi yang dapat dideteksi oleh MAT muncul terlambat walaupun antibodi yang terutama ikut terlibat dalam aglutinasi leptospira adalah antibodi IgM. Dengan demikian, diagnosis penyakit penderita yang meninggal pada fase akut tidak dapat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan MAT. Hal itu terjadi karena antibodi agglutinin belum terbentuk. Pada populasi endemis leptospirosis, tingginya titer hasil satu kali

pemeriksaan tidak dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis, sehingga perlu pengambilan sampel dua kali dengan selang waktu tertentu (satu pada fase akut dan satu lagi pada fase penyembuhan)^{10,14,15}

Untuk menilai hasil MAT tunggal diperlukan nilai seroprevalensi *Leptospira* asal daerah tempat pemeriksaan. Nilai ambang yang dipakai untuk menentukan infeksi positif atau negatif tergantung pada prevalensi leptospira asal di dalam populasi. Titer antibodi yang dapat dideteksi dengan MAT dapat bertahan sampai bertahun-

tahun sesudah terjadi infeksi akut. Disamping itu, seseorang yang menderita leptospirosis sering mempertahankan antibodi IgM dan IgG dengan kadar tinggi sampai berbulan-bulan bahkan bertahun-tahun,⁽¹⁰⁾ hal itu mempersulit penilaian hasil pemeriksaan MAT pada infeksi berikutnya.

Pemeriksaan MAT memberikan hasil yang rendah terutama bila, (1) sampel diambil terlalu dini, (2) penderita mendapat pengobatan antibiotika dosis sangat tinggi pada permulaan fase akut, (3) penderita dengan gejala penyakit sangat berat, dan (4) juga pada penderita immunosupresi, sehingga hasil pemeriksaan MAT yang diperoleh meragukan.

Pemeriksaan MAT membutuhkan banyak jenis antigen dari berbagai jenis serovar leptospira, sehingga perlu memelihara dan membiakkan semua jenis serovar leptospira yang ada. Memelihara dan membiakkan banyak jenis serovar leptospira yang dilakukan setiap minggu, sangat berbahaya bagi para petugas, karena mereka dapat terinfeksi. Disamping itu, dalam proses pembiakan sering terjadi kontaminasi silang diantara serovar, sehingga perlu dilakukan verifikasi secara periodik terhadap masing-masing serovar. Titer MAT juga dapat dipengaruhi oleh medium tempat leptospira dibiakkan¹⁶

Pemeriksaan MAT sering memberikan hasil negatif palsu, bila serovar yang ada di daerah tersebut tidak dimasukkan ke dalam panel antigen, apalagi bila serovar yang ada di daerah tersebut adalah serovar baru yang belum ditemukan di daerah lain.⁽¹⁶⁾ Oleh karena itu, hasil MAT negatif belum tentu dapat memastikan bahwa penderita tersebut bukan terinfeksi leptospira yang berasal dari daerah tersebut. Oleh karena itu, disarankan untuk melakukan pemeriksaan ELISA disamping melakukan pemeriksaan MAT.¹¹

Untuk melakukan pemeriksaan MAT dibutuhkan tenaga ahli yang berpengalaman, dan untuk menyelesaikan pemeriksaan membutuhkan waktu lama. Disamping itu, untuk melakukan pemeriksaan sampel dengan jumlah yang banyak dan dengan teknik yang rumit, mengakibatkan kualitas hasil yang diperoleh biasanya sedikit meragukan.¹⁷

Manfaat MAT

MAT dapat memberikan data tentang perkiraan serovar yang menginfeksi, sehingga dapat digunakan sebagai informasi epidemiologi yang berguna. MAT juga mempunyai sensitifitas dan spesifisitas cukup tinggi, sehingga dapat dipakai untuk mendiagnosis penyakit.^{11,14}

MAT merupakan metode yang sangat cocok digunakan untuk epidemiologi survey serologi, karena ia dapat juga digunakan untuk mendeteksi serum dari spesies binatang, dan banyaknya antigen serovar yang digunakan dapat ditambah atau dikurangi tergantung kebutuhan. Informasi yang diberikan oleh MAT hanya kesan umum tentang serogrup yang terdapat dalam populasi. Kesimpulan tentang serovar yang menginfeksi secara pasti tidak dapat ditarik tanpa melakukan biakan bakteri.¹³

Daftar Pustaka:

1. Marotto PC, Nascimento CMR, Neto JE, Marotto MS, Andrade L, Sztajnbock J, *et al.* Acute lung injury in leptospirosis: Clinical and laboratory features, outcome, and factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1561-63.
2. Im JG, Yeon KM, Han MC, Kim CW, Webb WR, Lee JS, *et al.* Leptospirosis of the lung: Radiographic findings in 58 patients. *AJR* 1989; 152: 955-958.
3. Travejo RT, Rigau-Peres JG, Ashford DA, McClure EM, Gonzalez CJ, Amador JJ, *et al.* Epidemic leptospirosis associated with

- pulmonary hemorrhage—Nicaragua, 1995. *J Infect Dis* 1998; 178: 1457-63.
4. Katz AR, Ansdell VE, Effler PV, Middleton CR, Sasaki DM. Assessment of the clinical presentation and treatment of 353 cases of laboratory-confirmed leptospirosis in Hawaii, 1974-1998. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1834-1841.
 5. Natarajaseenivasan K, Prabu N, Selvanayagi K, Raja SSS, and Ratnam S. Human leptospirosis in Erode, South India: Serology, Isolation, and Characterization of the Isolates by Randomly Amplified Polymorphic DNA (RAPD) fingerprinting. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57: 193-197.
 6. Ko AI, Reis MG, Dourado CMR, Johnson WD, Roley LW, the Salvador Leptospirosis Study Group. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. *Lancet* 1999; 354: 820-825.
 7. Costa E, Lopes AA, Sacramento E, Costa YA, Matos ED, Lopez MB, *et al*. Penicillin at the late stage of leptospirosis: a randomized controlled trial. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2003; 43: 141-145.
 8. Naigowit P, Wangroongsarb P, Petkanchanapong W, Luepaktra O, Warachit P. A comparative evaluation of different methods for the serological diagnosis of leptospirosis. *J Trop Med Parasitol* 2000; 23: 59-65.
 9. Chapel RJ, Goris M, Palmer MF, and Hartskeerl RA. Impact of proficiency testing on results of the microscopic agglutination test for diagnosis of leptospirosis. *J Clin Microbiol* 2004; 42:5484-5488.
 10. Cumberland P, Everard COR, Levett PN. Assessment of the efficacy of an IgM-ELISA and Microscopic Agglutination test (MAT) in the diagnosis of acute leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 731-734.
 11. WHO, ILS. Human leptospirosis: Guidance for diagnosis, surveillance and control. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Malta. 2003.
 12. Levet PN, Branch SL, Whittington CU, Edwards CN, Paxton H. Two methods for rapid serological diagnosis of acute leptospirosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8: 349-351.
 13. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 296-326.
 14. Bajani MD, Ashford DA, Bragg SL, Wood CW, Aye T, Spiegel RA *et al*. Evaluation of four commercially available rapid serologic test for diagnosis of leptospirosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 803-809.
 15. Yersin C, Bovet P, Merien F, Wong T, Panoesky J, Perolat P. Human leptospirosis in the Seychelles (Indian Ocean): A population-based study. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 923-940.
 16. Saengjaruk P, Chaicumpa W, Watt G, Bunyaraksyotin G, Wuthiekanun V, Tapchaisri P, *et al*. Diagnosis of human leptospirosis by monoclonal antibody-based antigen detection in urine. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 480-489.
 17. Brandao AP, Camargo ED, da Silva ED, Silva MV, and Abrao RV. Macroscopic Agglutination test for rapid diagnosis of human leptospirosis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3138-3142.
 18. Bharadwaj R, Bal AM, Joshi SA, Kagal A, Pol SS, Garad G, *et al*. An urban outbreak of leptospirosis in Mumbai, India *Jpn J Infect Dis* 2002; 55: 1940196.
 19. Collins RA. Leptospirosis. *Biomed Scient* 2006; Feb : 116-121.

Infeksi Parasit dan Jamur pada Pasien terinfeksi HIV

Agnes Kurniawan,* Retno Wahyuningsih,** Lisawati Susanto*

*Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

**Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

Abstrak

Infeksi HIV yang dapat berakhir dengan AIDS merupakan ancaman bagi penduduk dunia masa kini. Banyak infeksi oportunistik yang menyertai penderita AIDS dengan manifestasi gangguan pada sistem pernafasan, pencernaan dan otak. Di bawah ini diuraikan secara singkat gejala, diagnosis dan pengobatan parasit dan jamur yang berperan menyebabkan gangguan pada ketiga sistem tersebut berdasarkan hasil temuan di laboratorium Parasitologi FKUI.

Kata kunci : *Candida, Cryptococcus, Toxoplasma, Blastocystis, Cryptosporidium*

Parasitic and Fungal Infection in the HIV Infected Patients

Abstract

HIV infection, which ends up in AIDS, is a globally human life threatening disease. There are many co-infection due to the opportunistic organisms which might cause disturbances in the respiratory system, digestive tract, and central neural system. In this paper, the signs, diagnosis and the treatment of parasitic and fungal infections in the systems mentioned above would be discussed based on the study conducted in the FKUI's Department of Parasitology.

Key words : *Candida, Cryptococcus, Toxoplasma, Blastocystis, Cryptosporidium*

Pendahuluan

Infeksi HIV yang biasanya berakhir dengan AIDS telah menyebabkan kematian pada > 20 juta orang di dunia dan merupakan penyebab kematian utama pada kelompok usia 15 – 59 tahun. Kurang lebih 40 juta orang hidup dengan HIV dengan prevalensi 0.2%.^{1,2} Penularan utama HIV di Indonesia terutama lewat jarum suntik pada *injecting drug users* (IDU).²

Penderita AIDS mengalami gangguan dalam sistem imunitasnya terutama terjadi defisit jumlah sel limfosit CD4 sehingga mudah terkena infeksi parasit dan jamur oportunistik. Infeksi parasit dan jamur yang mengenai penderita AIDS akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Manifestasi klinis tersering berupa diare, gangguan sistem respirasi dan sistem saraf pusat.

Infeksi parasit saluran cerna merupakan masalah yang serius di negara berkembang karena kondisi sanitasi yang kurang memadai. Gejala klinis yang timbul tergantung dari keadaan demografi, status sosio-ekonomi, faktor fisiologi dan imunologi. Pada individu yang imunokompeten respons imun saluran cerna terhadap infeksi parasit merupakan suatu sistem yang kompleks yang melibatkan mekanisme humoral maupun selular; yang merangsang produksi sitokin pro inflamasi dan presentasi antigen oleh molekul MHC kelas II kepada sel T. Sedangkan plak Peyeri pada mukosa usus serta sel plasma yang mensekresikan imunoglobulin, merupakan mekanisme pertahanan saluran cerna yang alami. Sel B yang teraktivasi juga menghasilkan dan mensekresikan IgA yang akan menghambat perlekatan parasit ekstrasel ke mukosa usus. Sedangkan parasit intrasel dikendalikan oleh sel Th 1

Infeksi parasit oportunistik pada individu yang imunokompetent akan

menyebabkan diare yang *self limited*, tetapi pada individu yang imunokompromais umumnya disertai dengan penurunan berat badan, anoreksia, sindroma malabsorpsi, bahkan demam dan nyeri abdomen. Pada keadaan seperti di atas, parasit *Cryptosporidium parvum*, *Microsporidia* dan *S. stercoralis* dapat menyebar ke berbagai organ seperti bronkus, saluran empedu, hati dll sehingga memperberat perjalanan penyakit. *Candida sp*, *Blastocystis hominis*, *Cryptosporidium sp*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* dan *Microsporidia* merupakan jamur dan parasit yang sering dijumpai. Parasit lain yang lebih jarang adalah *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus sp*, *Cyclospora cayetanensis* dan *Isoospora belli*.

Deteksi adanya jamur dan parasit diperlukan dalam penatalaksanaan dan pengobatan yang baik pada pasien karena tersedianya obat untuk sebagian besar infeksi tersebut.

A. Penyakit Jamur

Penyakit jamur merupakan infeksi penyerta yang paling sering ditemui pada penderita AIDS terutama kandidosis yang disebabkan oleh disebabkan jamur *Candida sp*, kriptokokosis oleh *Cryptococcus neoformans*, aspergillosis oleh *Aspergillus sp*, dan histoplasmosis oleh jamur patogen yaitu *Histoplasma capsulatum*. Ketiga jamur pertama bersifat oportunistik. Berikut diuraikan mengenai kandidosis dan kriptokokosis serta histoplasmosis yang merupakan infeksi jamur tersering didapatkan pada pasien AIDS. Infeksi jamur lain yang sering disebutkan ada pada penderita AIDS yaitu *Pneumocystis jiroveci* belum diketahui insidens yang sesungguhnya karena kesulitan mendapatkan spesimen untuk pemeriksaan jamur tersebut. Selama ini dilakukan pemberian

profilaksis dengan Kotrimoksazol yang merupakan obat pilihan bagi infeksi *P.jiroveci*.

Kandidosis

Kandidosis merupakan salah satu petanda AIDS. 90% penderita AIDS yang belum mendapat pengobatan dengan anti retro viral dan jumlah CD4 200 – 400/mm³, mengalami kandidosis. Kandidosis pada HIV/AIDS menyerang mukosa terutama mukosa oral-farings dan esofagus hingga menyebabkan kandidosis orofaring dan kandidosis esofagus. Spesies penting penyebab kandidosis pada AIDS yaitu *C. albicans*, dan *C. non C. albicans* seperti *C. dubliniensis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* *C. parapsilosis* dan *C. glabrata* ditemukan dalam jumlah lebih sedikit.

Kandidosis orofaring akan terlihat seperti selaput pseudomembranosa/seperti sariawan, bercak putih pada mukosa yang eritematous dll. Diagnosis ditegakkan berdasarkan gejala klinis dan ditemukannya blastokonidia dan hifa pada pemeriksaan usap orofaring. Kandidosis esofagus umumnya terjadi pada keadaan status imunitas yang lebih rendah dengan gejala klinis lebih parah dari kandidosis orofaring bahkan dapat menyebabkan disfagia.

Diagnosis ditegakkan lewat endoskopi dan pemeriksaan laboratorium mikologi. Pengobatan pada kandidosis akut dengan pemberian preparat topikal Nystatin/Clotrimazole/Miconazole 4 - 6x/hari selama 2 - 3 minggu. Pada kandidosis kronis/berulang diberikan pengobatan oral ataupun sistemik dengan ketokonazole 200 - 400mg/hari atau flukonazole 50 - 100mg/hari atau itraconazole oral solution 100 - 200mg/hari selama 7 - 14 hari. Untuk kandidosis esofagus, obat pilihan adalah flukonazole 100 - 400mg/hari selama 2 - 3 mg.

Kriptokokosis³

Penyakit ini disebabkan oleh khamir berkapsul *Cryptococcus neoformans*. Infeksi dapat berasal dari infeksi baru atau reaktivasi infeksi lama. Port d'entree adalah paru-paru. Pada keadaan ketika jumlah CD4 < 50/mm³, prevalensi kriptokokosis dapat mencapai lebih dari 20%. Pemberian terapi anti retro viral (ARV) pada umumnya akan memberikan perbaikan klinis, menurunkan infeksi hingga 70%. Gejala utama adalah rangsangan selaput otak/meninges

Diagnosis ditegakkan berdasarkan tanda dan gejala klinis, ditunjang oleh hasil pemeriksaan langsung dengan tinta India dan biakan. Bahan pemeriksaan untuk *Cryptococcus* dapat berupa sputum, bilasan bronkus atau cairan serebrospinal; tetapi karena tempat predileksi dari jamur *C. neoformans* adalah di otak maka bahan pemeriksaan yang paling baik dan mempunyai keberhasilan tinggi dalam isolasi maupun pemeriksaan langsung adalah cairan serebrospinal.

Pengobatan untuk kriptokokosis non serebral (pulmoner) ditujukan untuk mencegah terjadinya infeksi serebral. Pengobatan diberikan dengan Flukonazole/Itrakonazole 400mg/hari seumur hidup, sedangkan untuk kriptokokosis serebral dengan amfoterisin-B 0,7 - 1,0mg/kg BB/hari selama 6 - 10 minggu dilanjutkan dengan flukonazol 400 mg paling sedikit 10 minggu. Untuk kriptokokosis flukonazol lebih superior dibandingkan itrakonazol.⁴

Histoplasmosis

Penyebabnya adalah *Histoplasma capsulatum*, suatu jamur dimorfik yang patogen. Ukuran jamur ini sangat kecil (< 5 um) sehingga sulit terlihat pada pemeriksaan langsung tanpa pulasan. Porte d'entree adalah paru-paru. dengan manifestasi klinis

tergantung dari organ yang terkena. Pada hospes imunokompeten penyakit biasanya terbatas pada paru dan menyembuh dengan perkapuran namun pada hospes dengan imunitas terganggu seperti pada AIDS dapat menyebar ke berbagai organ (hati, limpa, kulit)⁵. Diagnosis ditegakkan berdasarkan gejala klinis demam lama dan gejala pada organ yang terkena. Bahan pemeriksaan dapat berupa sputum, bilasan bronkus, BMP (*bone marrow puncture*/biopsi sumsum tulang) dan darah.

Diagnosis laboratorium berupa sediaan langsung yang dipulas, biakan, sediaan histopatologi serta pemeriksaan serologi. Sediaan pulasan yang berasal dari biopsi sumsum tulang/BMP mempunyai keberhasilan yang jauh lebih tinggi dalam deteksi *Histoplasma capsulatum* dibanding bahan pemeriksaan lain.

Obat pilihan untuk infeksi berat adalah Amfoterisin B 0,7-1 mg/kg/hari kurang lebih dua minggu dilanjutkan dengan Itrakonazol 400mg/hari selama paling sedikit enam bulan. Untuk kasus sedang diberikan itrakonazol 400mg/hari. Obat alternatif adalah flukonazol 800mg/hari. Namun itrakonazol lebih superior untuk terapi histoplasmosis dibandingkan flukonazol.⁶ Secara umum untuk menegakkan diagnosis penyakit jamur diperlukan bahan klinik yang sesuai dengan perjalanan penyakit jamur. Misalnya untuk kandidosis diperlukan usap tenggorok, untuk kriptokokosis diperlukan cairan otak, sedangkan untuk histoplasmosis diperlukan biopsi sumsum tulang atau organ yang diduga terinfeksi misalnya kulit. Pengambilan bahan pemeriksaan untuk penyakit jamur harus dilakukan secara aseptis dan dikirim secepat mungkin ke laboratorium dalam wadah steril tertutup rapat tanpa bahan pengawet. Bahan yang terlalu lama disimpan akan menurunkan keberhasilan pemeriksaan; dan penambahan bahan pengawet akan menurunkan viabilitas jamur.⁷

B. Toksoplasmosis

Penyebabnya adalah protozoa *Toxoplasma gondii*. Umumnya toksoplasmosis pada penderita AIDS berasal dari reaktivasi infeksi laten. Manifestasi klinis yang timbul biasanya berhubungan dengan tingkat imunitas tubuh penderita. Gejala biasanya timbul bila jumlah CD4 < 200/mm³ dan tersering muncul sebagai toksoplasmik ensefalitis. Gejala lain adalah korioretinitis bila mengenai mata atau pnemonitis bila mengenai paru. Lesi di otak umumnya mengenai ganglia basalis atau pada sambungan kortikomedularis. Gejala klinis yang menyertai pada toksoplasmosis ensefalitis adalah demam, sakit kepala, gangguan visual, ataxia, tremor, hemiparesis, kejang-kejang bahkan sampai koma.

Diagnosis ditegakkan secara radiologis dengan CT scan atau MRI yang tampak sebagai lesi hipodens multipel bilateral, atau dengan biopsi otak atau isolasi *T. gondii* dari cairan serebrospinal atau deteksi DNA *T. gondii* pada cairan serebrospinal atau adanya perbaikan setelah pengobatan spesifik pada kasus dengan dugaan toksoplasmosis ensefalitis.

Terapi standar untuk toksoplasmik ensefalitis akut adalah kombinasi pirimetamin-sulfadiazin/klindamisin + leucovorin pada dosis pirimetamin 100 - 200mg/kali/hari selama 1 hari diikuti 50 - 75 mg/kali/hari; Sulfadiazin diberikan 1 - 2g, 4x/hari atau Klindamisin 4 x 600mg/hari. Leucovorin diberikan 5 - 25mg/kali/hari. Lama pengobatan antara 4 - 8 minggu, tergantung dari perbaikan klinis maupun radiologis⁸ selanjutnya untuk mencegah relaps, diberikan pengobatan yang sama pada dosis yang lebih rendah.

Profilaksis dengan kotrimoksazol *double strength* (960mg, 2x/hari, 3x/minggu) dilakukan pada penderita dengan hasil laboratorium seropositif

dan jumlah CD4 < 100/ul tanpa gejala klinis toksoplasmosis serebri. Dapat juga diberikan kombinasi pirimetamin 25 mg + Sulfadoksin 500 mg + asam folinat 15 mg (untuk mencegah efek penekanan hematopoiesis oleh pirimetamin); 2x/minggu.

C. Parasit Usus

Parasit usus oportunistik yang paling sering ditemui pada penderita AIDS adalah *Blastocystis hominis* dan *Cryptosporidium sp.* yang menyebabkan blastosistosis dan kriptosporidiosis dengan manifestasi klinis diare kronis.

Blastosistosis

Blastosistosis, disebabkan oleh *Blastocystis hominis*⁹, suatu protozoa uniseluler yang hidup di usus halus, dapat menginfeksi manusia maupun hewan (anjing, kucing, burung, monyet dll). Parasit ini paling sering dilaporkan ada pada feses manusia. Prevalensi blastosistosis 30-50%. Survei pada anak balita < 4 tahun yang dilakukan di Departemen Ilmu Kesehatan Anak pada tahun 2004 (artikel tak dipublikasikan), mendapatkan 45% *B. hominis*. *B. hominis* merupakan salah satu penyebab *Irritable Bowel Syndrome*. Sumber infeksi adalah makanan/minuman yang terkontaminasi dan juga binatang peliharaan. Gejala klinis berupa diare kronis, kembung, nyeri abdomen, anoreksia, hepatosplenomegali, ruam kulit dan gatal. Diagnosis ditegakkan dengan pemeriksaan tinja langsung dan dikonfirmasi dengan biakan. Obat pilihan adalah metronidazole dengan dosis 3 x 750mg selama 10 - 14 hari sekalipun efektivitas pengobatan bervariasi.

Kriptosporidiosis

Kriptosporidiosis disebabkan oleh protozoa usus yang tergolong coccidia, *Cryptosporidium sp* dengan manifestasi diare kronik berat disertai malabsorpsi dan dehidrasi pada

penderita AIDS sehingga dapat berakibat fatal. Tinjanya biasanya berair tanpa darah dan lendir dengan volume bisa mencapai 12 - 17 liter/hari. Saat ini diketahui ada 14 spesies *Cryptosporidium* akan tetapi 6 spesies yang paling sering menjadi penyebab kriptosporidiosis : *C. parvum*, *C. hominis*, *C. felis*, *C. Canis*, *C. Muris*, *C. Meleagridis*. Pada manusia penyebab tersering adalah *C. parvum* dan *C. hominis*.

Hasil pemeriksaan tinja penderita AIDS dengan diare di lab. Parasitologi FKUI, mendapatkan 11.9% penderita kriptosporidiosis dan 72% Blastosistosis; sedangkan lainnya strongiloidiasis, isosporiasis, siklosporiasis ataupun infeksi campur¹⁰. Diagnosis laboratorium kriptosporidiosis ditegakkan dengan menemukan ookista pada tinja yang dipulas dengan pewarnaan modifikasi tahan asam. Untuk konfirmasi diagnosis dapat dilakukan biakan. Diagnosis spesies memerlukan pemeriksaan lebih lanjut dengan PCR.

Pengobatan kriptosporidiosis adalah dengan paromomycin 4 x 500mg selama 21 hari atau nitazoxanide 2 x 500mg selama 3 hari; akan tetapi pada pasien AIDS pemberian anti parasitik tidak selalu memberikan hasil yang lebih baik dibanding plasebo¹¹. Untuk itu pengobatan dengan anti retro viral perlu dilakukan untuk memperbaiki sistem imunitas pasien.

Daftar Pustaka:

1. Central Intelligence Agency. The 2008 World Factbook. <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/index.html>. Diunduh 7 Mei 2009.

2. UNAIDS. AIDS Epidemic update: special report on HIV/AIDS: December 2006. http://data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/2006_EpiUpdate_en.pdf . Diunduh 7 Mei 2009.
3. Kwon chung KJ, Bennet JE. Cryptococcosis. In: Kwon Chung, Benneth JE. Eds Medical mycology. Philadelphia. PA: Lea & Febiger, 1992: 430-1.
4. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, Sobel JD, and Dismukes WE. For the Mycoses Study Group Cryptococcal Subproject. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease. Clin Infect Dis 2000; 30:710-8.
5. Young EM, Goldman M. Histoplasmosis and HIV Infection. <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-05-02-06> Diunduh: 7 Mei 2009-05-10.
6. Lortholary O, Denning DW, Dupont D. Endemic Mycoses: a treatment update. J. Antimicrob Ther. 1999; 43: 321-31.
7. Ridhawati S. Penanganan sampel untuk penyakit jamur. Workshop KONAS-TIN III PMKI Semarang 2004. hal.13 - 4.
8. Duval X and Leport C. Toxoplasmosis in AIDS. Curr Treat Opt Infect Dis 2001,3: 113 -128.
9. Rao K, Sekar U, Iraivan KT, Abraham G, Soundararajan P. *Blastocystis hominis* - An Emerging Cause of Diarrhoea in Renal Transplant Recipients. JAPI 2003, 51 :719-21.
10. Kurniawan A, Karyadi T, Dwintarsi SW, Sari IP, Yuniastuti E, Djauzi S, Smith HV. Intestinal parasitic infections in HIV/AIDS patients presenting with diarrhoea in Jakarta, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* (2009), doi:10.1016/j.trstmh.2009.02.017.
11. Amadi B, Mwiya M, Musuku J, Watuka A, Sianongo S, Ayoub A, Kelly P. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomised controlled trial. *Lancet*.2002 Nov 2;360(9343): 1375-80.

Efikasi dan Efek Simpang Ramelteon untuk Pengobatan Insomnia Kronik

Abraham Simatupang

Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

Abstrak

Insomnia dengan tanda utama kesulitan untuk mulai tidur dan mempertahankan tidur sering ditemui dalam praktek sehari-hari. Psikoterapi, latihan dan farmakoterapi merupakan pendekatan umum untuk insomnia. Hipnotika dan sedativa yang masuk dalam benzodiazepin dan fenobarbital digunakan untuk mengurangi kondisi ini. Namun, benzodiazepin dan fenobarbital memiliki kekurangan, antara lain kekambuhan insomnia, efek lepas obat dan penyalahgunaan senyawa tersebut yang membuat dokter dan pasien berhati-hati menggunakan kedua obat tersebut terutama untuk jangka panjang. Melatonin disintesis dan dilepaskan dari kelenjar pineal dan berperan penting pada irama sirkadian mamalia dan fungsi reproduksi. *Melatonin MT₁-receptor mRNA* dan *MT₂-receptor mRNA* terdapat di nukleus suprakiasma (NSK) yang berhubungan dengan efek pergeseran-fase melatonin pada irama sirkadian. Karena itu senyawa aktif yang berinteraksi tinggi dengan kedua reseptor ini telah diteliti, dan ramelteon, suatu agonis reseptor melatonin tampaknya menjadi jawaban. Ramelteon memiliki selektifitas dan afinitas yang kuat terhadap reseptor MT₁ dan MT₂ manusia. Dari beberapa uji klinik ditemukan bahwa ramelteon menurunkan periode laten menuju tidur dan memperbaiki waktu tidur total dengan efek simpang yang minimal.

Kata kunci: insomnia, ramelteon, melatonin, farmakokinetik, uji klinik

The Efficacy and Adverse events of Ramelteon for Chronic Insomnia

Abstract

Insomnia which characterises mainly with difficulty getting into sleep and maintains the sleep is commonly found in daily practice. Psychotherapy, exercise and pharmacotherapy are the main approaches against insomnia. Hypnotic and sedatives belong to benzodiazepines and phenobarbitals have been used to alleviate the condition. However, benzodiazepines and phenobarbitals have so many drawbacks, such as rebound insomnia, withdrawal effects and abuse ability of the substance, that made prescribers and patients as well reluctant to use both substances especially for chronic use. Melatonin is synthesised and released by the pineal gland and play an important role on the mammalian circadian rhythms and reproductive function. *Melatonin MT₁-receptor mRNA* and *MT₂-receptor mRNA* have been found in suprachiasmatic nucleus (SCN), which is associated with the phase-shifting effects of melatonin on circadian rhythms. Therefore, a pharmacologically active substance which highly interacts with these receptors has been sought, and ramelteon, a melatonin receptor agonist, seems possibly the answer. Furthermore, the ramelteon has high selectivity and greater affinity for human MT₁ and MT₂ receptors. Finally, in some clinical trials the ramelteon reduced latency to persistent sleep and improved the total sleep time with minimal adverse events compared to the benzodiazepines.

Key words: insomnia, ramelteon, melatonin, pharmacokinetics, clinical trial

Alamat koresponden: farmakologiuki@yahoo.com

Pendahuluan

Secara fisiologis, irama sirkadian pada mammalia diatur secara kompleks melalui interaksi neuron-neuron terutama di nukleus suprakiasma (NSK), nukleus paraventricular hipotalamus (NPH) dan neurotransmiter a.l. GABA, dan endokrin melatonin. Interaksi neuroendokrin di dalam tubuh dan rangsangan eksternal sinar matahari yang turut mengatur irama sirkadian yang ditandai terutama “pengenalan” kita akan siang waktu kita terjaga dan malam waktu kita untuk tidur.¹⁻³

Insomnia merupakan salah satu keluhan yang sering disampaikan pasien dalam praktek. Keluhan utama yang

dikeluhkan tentu adalah “susah tidur”, “tidur tidak lelap”, “sering terjaga ketika tidur”, yang mengakibatkan rasa capek dan lelah di pagi hari dan sepanjang hari yang baru.⁴ Prevalensi insomnia kronik, yang berlangsung selama berbulan-bulan sampai tahunan, di Amerika Serikat diperkirakan terjadi 10% pada populasi umum dan 19% pada populasi klinik.⁵⁻⁸ Insomnia sering juga ditemui pada usia lanjut dan insidens pada wanita lebih tinggi daripada pria.⁴ Selain itu beberapa obat yang digunakan dalam jangka lama ditengarai menyebabkan insomnia (Lihat Tabel. 1).

Tabel 1. Obat-obat yang diberikan dalam jangka lama yang dapat menyebabkan insomnia⁹

Sistem pernafasan	Kardiovaskuler	Antidepresi	Lain-lain
Pseudoefedrin	Penghambat reseptor beta adrenergik	Bupropion	Simetidin
Agonis beta-2	Metildopa	Desipramin*	Fenitoin
Dekongestan	Hidroklorotiazida	Fluoxetine	Tiroid
Teofilin	Furosemid	Imipramin*	Alkohol
Kortikosteroida	Kinidin	Nortriptilin*	Kafein
		Paraxetine	Nikotin
		Sertraline	
		Vanlafaxine	

* Tergantung dosis antidepresan yang diberikan dapat menimbulkan somnolen atau insomnia

Pengobatan insomnia cukup luas mulai dari psikoterapi sampai dengan farmakoterapi. Secara farmakologis, saat ini, obat yang digunakan dalam terapi insomnia terbagi atas 2 golongan yaitu golongan benzodiazepin dengan prototipe triazolam (waktu paruh singkat), temazepam (waktu paruh sedang) dan flurazepam (waktu paruh panjang) dan golongan bukan-diazepin, di sini termasuk antara lain: fenobarbital, zolpidem, zaleplon, dan agonis melatonin yaitu Ramelteon.

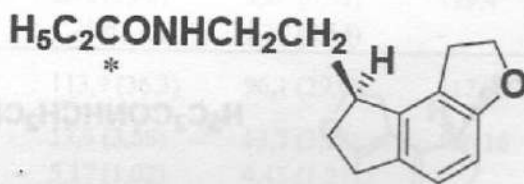
Quazepam, temazepam dan triazolam termasuk golongan benzodiazepine yang masih merupakan obat pilihan dalam penanganan insomnia.⁹ Namun, seperti diketahui, efek simpang seperti sindroma putus obat (*withdrawal syndrome*), adiksi yang menjurus penyalahgunaan obat (*drug abuse*) serta munculnya insomnia ulangan (*rebound insomnia*) menyebabkan perlunya obat alternatif yang sedikit atau tidak memiliki efek-efek simpang seperti benzodiazepine.¹⁰⁻¹¹

Melatonin

Melatonin merupakan adalah hormone kelenjar pineal. Melatonin disintesis dari 5-hidroksitrip-tamin dibawah pengaruh nucleus suprachiasma hipotalamus. Hipotalamus adalah bagian otak yang mengatur "jam" sirkadian manusia. Melatonin berinteraksi dengan dua reseptor (MT₁ dan MT₂) di berbagai tempat di otak dan aksi melatonin di nukelus suprachiasma dikaitkan dengan inisiasi dan perawatan tidur.¹³ Melatonin memiliki sifat hipnotik dan sudah digunakan juga untuk menyembuhkan "jet lag" dan insomnia ringan. Beberapa agonis reseptor melatonin sintetik telah dikembangkan (ramelteon, PD-6735, VEC-162) untuk indikasi insomnia.¹⁴

Farmakologi Ramelteon

Ramelteon (TAK-375), dengan rumus kimia (S)-N-(2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno-[5,4-b]furan-8-yl)ethyl) propionamide, merupakan agonis selektif reseptor melatonin tipe 1 (MT₁) dan tipe 2 (MT₂). Reseptor ini berperan dalam siklus dan regulasi tidur.¹¹ Secara in vitro, affinitas TAK-375 lebih besar dibandingkan melatonin terhadap reseptor MT₁ dan MT₂, namun affinitasnya rendah terhadap MT₃. Obat ini dikembangkan untuk indikasi insomnia kronik maupun sementara. Ramelteon memiliki affinitas kecil terhadap reseptor lainnya termasuk neuropeptida, sitokin, aktivator dan inhibitor kanal ion, dopamin, GABA dan opiat.

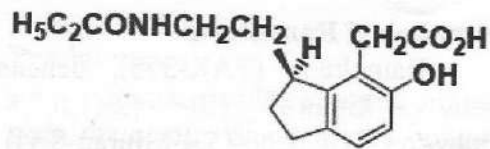


Gambar 1. Struktur kimia ramelteon (TAK-375)

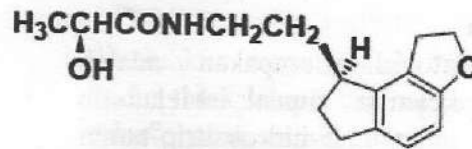
Tabel 2. Parameter farmakokinetik ramelteon pada subyek dewasa sehat

	Ramelteon		M-I		M-II		M-III		M-IV	
	16 mg	64 mg	16 mg	64 mg	16 mg	64 mg	16 mg	64 mg	16 mg	64 mg
Tmax (jam)	0,88	0,75	1,25	1,00	1,50	1,00	1,00	1,00	2,00	1,50
Cmax (ng/mL)	0,86	5,85	4,0	22,85	69,55	363,5	0,75	4,05	10,35	45,95
AUC (ng/mL.jam)	1,74	10,90	8,65	37,41	272,74	1132,08	Blq	10,10	77,44	388,90
T½ (jam)	1,26	1,19	1,04	1,04	2,15	2,40	Blq	1,33	4,20	4,18

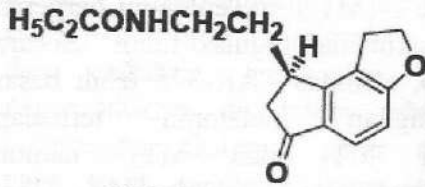
Blq = below level of quantification (tidak terdeteksi)



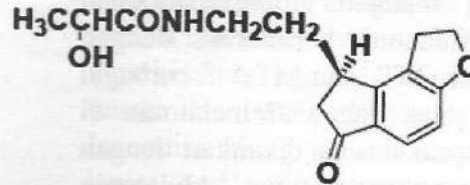
M-I



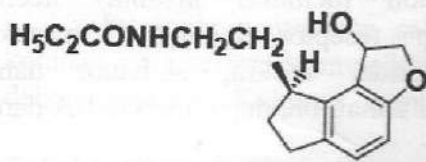
M-II (2S, 8S)



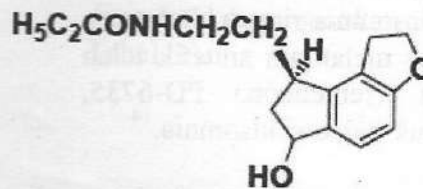
M-III



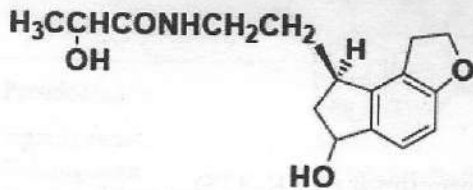
M-IV



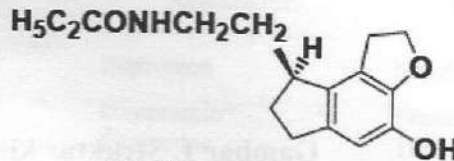
M-V



M-VII



M-VIII



M-IX

Gambar 2. Gambar struktur metabolit ramelteon

Metabolisme Ramelteon terutama melalui jalur sitokrom P450 dengan isozim CYP1A2, CYP2C dan CYP3A4. Karena itu penggunaan obat ini tidak

dianjurkan bersamaan dengan alkohol, fluoamine, rifampin, ketokonazol dan flukonazol.

Tabel 3. Parameter perbedaan farmakokinetik ramelteon pada dewasa sehat dan lanjut usia¹²

Senyawa	Parameter (unit)	Usila¶ Rerata (SD) ^a	Bukan usila Rerata (SD) ^a	Didasarkan pada perbandingan berpasangan	
				Ratio ^b (%)	Nilai P ^c
Ramelteon	AUC _{0-inf} (ng.jam/mL)	18,7 (19,4)	10,5 (12,8)	197,4	0,011
	Cmax (ng/mL)	11,6 (13,8)	6,90 (7,62)	185,63	0,024
	T _½ (jam)	2,60 (1,14)	1,57 (0,77)	-	0,004 ^{de}
M-I	AUC _{0-inf} (ng.jam/mL)	15,9 (5,18)	10,9 (2,30)	142,9	<0,001
	Cmax (ng/mL)	8,69 (2,70)	6,77 (2,17)	128,32	0,008
	T _½ (jam)	1,04 (0,28)	0,79 (0,15)	-	<0,001 ^e
M-II	AUC _{0-inf} (ng.jam/mL)	482,6 (143,5)	375,9 (132,9)	129,9	0,009
	Cmax (ng/mL)	124,9 (32,0)	110,2 (29,7)	113,48	0,091
	T _½ (jam)	3,21 (0,67)	2,42 (0,57)	-	<0,001 ^e
M-III	AUC _{0-inf} (ng.jam/mL)	7,08 (2,88)	6,43 (4,06)	121,1	0,31
	Cmax (ng/mL)	2,72 (1,08)	2,28 (0,93)	119,4	0,12
	T _½ (jam)	1,25 (0,35)	1,37 (0,63)	-	0,80*
M-IV	AUC _{0-inf} (ng.jam/mL)	113,9 (36,3)	96,1 (29,0)	117,9	0,056
	Cmax (ng/mL)	13,9 (3,58)	13,7 (3,28)	106,16	0,326 ^d
	T _½ (jam)	5,17 (1,02)	4,45 (1,21)	-	0,012 ^e

a: rerata aritmatik (standar deviasi)

b: Rasio berdasarkan logⁿ dari parameter yang sudah ditransformasi termasuk rerata yang sudah disesuaikan (*adjusted*) dalam model termasuk USIA+GENDER

c: berdasarkan ANOVA di dalam model termasuk USIA+GENDER

d: berdasarkan ANOVA di dalam model termasuk BERAT BADAN+USIA+GENDER

e: Nilai P tercantum dalam Tabel 3 didapat dari analisis statistik λz. Namun merefleksikan perubahan yang terjadi pada T_½: usia lanjut

Kinetika ramelteon pada usia lanjut cenderung meningkat (Tabel 3), sehingga perlu hati-hati, demikian pula penggunaannya pada penderita insomnia

dengan gangguan hati berat tidak dianjurkan karena terdapat peningkatan nilai farmakokinetik yang nyata (ITabel 4).

Tabel 4. Farmakokinetika Ramelteon pada Orang Dewasa Sehat, dan Orang dengan Gangguan Hepar Ringan – Sedang

		Least square means				
Perbandingan	Parameter	Sehat (a) (R)	Gangguan hati (b) (T)	Rasio rerata (%) (100.T/R)	90% CI dari rerata (%)	Nilai P
Ringan terhadap Sehat	Cmax (ng/mL)	4,43	21,1	476,14	(186,83; 1213,44)	0,0090
	AUC (0-tlqc)(ng.jam/mL)	5,02	28,6	569,58	(212,79; 1524,60)	0,0061
	AUC (0-inf)(ng.jam/mL)	6,99	24,2	346,34	(138,07; 868,78)	0,0306
Sedang terhadap sehat	Cmax (ng/mL)	10,7	60,9	570,38	(237,99; 1367,02)	0,0024
	AUC (0-tlqc)(ng.jam/mL)	13,2	130	987,61	(357,89; 2725,32)	0,0008
	AUC (0-inf)(ng.jam/mL)	13,6	109	797,40	(295,02; 2155,30)	0,0017

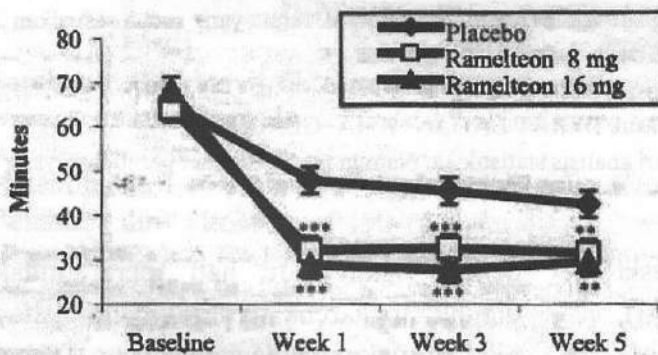
R = nilai referensi, T = uji, CI = confidence interval

- (a) Subyek sehat dipasangkan terhadap subyek dengan gangguan hepar ringan dan sedang
- (b) Subyek dengan gangguan hepar ringan atau sedang

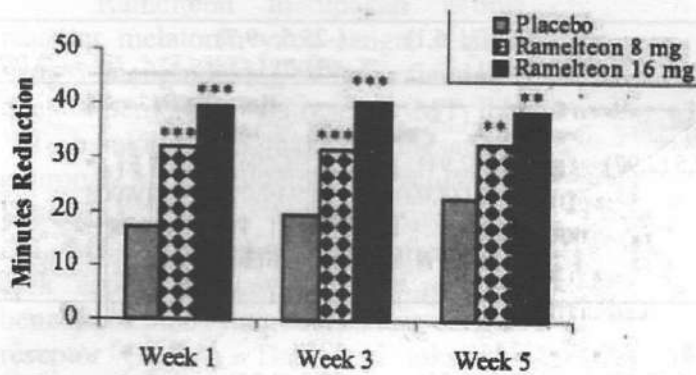
Efikasi

Dari beberapa uji klinik fase 2 dan 3 yang dilakukan, tampak ramelteon sedikit superior dibandingkan plasebo maupun obat pembanding aktif lainnya.¹³ Dosis yang diuji-cobakan mulai dari 4 mg, 8mg dan 16 mg dengan

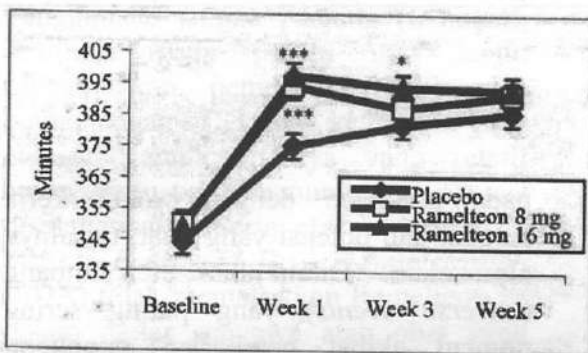
cara pemberian tunggal per oral. Namun dari berbagai studi tersebut, efikasi mulai tampak bermakna pada dosis 8 mg. Efek sudah mulai nampak pada minggu pertama dan dapat dipertahankan sampai minggu ke-5.



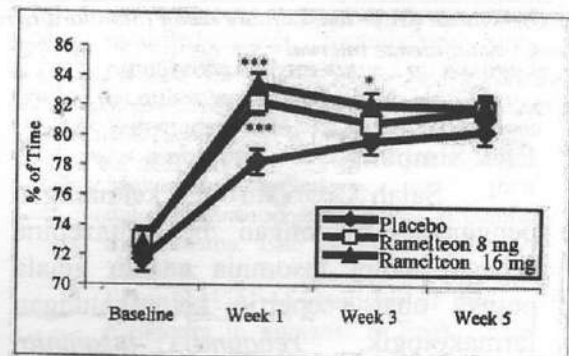
Gambar 3. Perbandingan Perubahan Latency PS¹⁵



Gambar 4. Perubahan waktu dari latensi ke tidur persisten (Perbedaan antara ramelteon dan placebo: *** $p \leq 0,001$; ** $p \leq 0,01$)¹⁵



Gambar 5



Gambar 6

Gambar 5 dan 6. Hasil pengukuran waktu tidur total (*total sleep time, TST*) dan efisiensi tidur dengan polisomnografi: Perbandingan antara ramelteon dan placebo di minggu 1, 3 dan 5 pada saat studi tersamar ganda

(*double-blind treatment*). Efisiensi tidur didefinisikan sebagai TST dibagi waktu saat tidur, dikalikan 100. Perbedaan antara ramelteon dan placebo: *** $p \leq 0,001$; ** $p \leq 0,01$)¹⁵

Tabel 5. Perubahan parameter tidur (polisomnografi)¹⁵

	Plasebo	Ramelteon 8 mg	Ramelteon 16 mg	Nilai P semua
Dasar				
N	131	138	135	
LS mean (SE)*	65,3 (3,54)	64,3 (3,46)	68,4 (3,54)	
Minggu 1				
N	131	138	135	
LS mean (SE)	47,9 (2,72)	32,2 (2,67)	28,9 (2,71)	
Perbedaan LS mean terhadap plasebo		- 15,7 (3,70)	- 18,9 (3,73)	<0,001
95% CI (dari perbedaan)		(-22,9; -8,4)	(-26,3; -11,6)	
Pairwise p-value		<0,001	<0,001	
Minggu 3				
N	131	138	135	
LS mean (SE)	45,5 (2,93)	32,6 (2,87)	27,9 (2,92)	
Perbedaan LS mean terhadap plasebo		- 12,9 (3,98)	-17,6 (4,02)	<0,001

Tabel 5 : Lanjutan

95% CI (dari perbedaan)		(-20,7; -5,1)	(-25,5; -9,7)	
<i>Pairwise p-value</i>		0,001	<0,001	
Minggu 5				
N	131	138	135	
LS mean (SE)	42,5 (2,97)	31,5 (2,91)	29,5 (2,96)	
Perbedaan LS mean terhadap plasebo		- 11,0 (4,03)	-12,9 (4,07)	0,003
95% CI (dari perbedaan)		(-18,9; -3,1)	(-20,9; -4,9)	
<i>Pairwise p-value</i>		0,007	0,002	
Placebo run-out				
N	118	124	128	
LS mean (SE)	43,6 (3,39)	38,9 (3,35)	39,3 (3,31)	
Perbedaan LS mean terhadap plasebo		- 4,8 (4,63)	-4,3 (4,58)	0,526
95% CI (dari perbedaan)		(-13,9; 4,3)	(-13,3; 4,7)	
<i>Pairwise p-value</i>		0,304	0,347	

*LS mean (SE)= *least square mean (Standard Error)*
 CI= *confidence interval*

Efek Sempang

Salah satu kekurangan penggunaan golongan benzodiazepine sebagai terapi insomnia adalah gejala putus obat seperti ketergantungan farmakologik, *rebound insomnia*, amnesia anterograd, gangguan kognitif dan psikomotor, serta kemungkinan terjadinya penyalahgunaan (*abuse* dan *misuse*).¹⁶⁻¹⁷ Kejadian ketergantungan obat akibat pemberian golongan benzodiazepine paling sering terjadi

pada golongan dengan waktu kerja singkat dan potensi yang kuat, misalnya alprazolam.¹⁸ Dilain pihak, efek sempang (*adverse events*) yang paling sering muncul akibat pemberian ramelteon adalah keluhan sakit kepala kemudian somnolen dan rasa lelah (*fatigue*).¹⁵ Sedangkan kemungkinan timbulnya gejala putus obat atau risiko penyalahgunaan obat ramelteon saat ini belum ada laporan

Tabel 6: Efek Sempang yang Paling Sering Timbul atau Dilaporkan¹⁵

Efek sempang	Plasebo	Ramelteon (8 mg)	Ramelteon (16 mg)
Apa saja	63 (48,1%)	71 (51,1%)	74 (54,8%)
Sakit kepala NOS	24 (18,3%)	27 (19,4%)	24 (17,8%)
Somnolen	2 (1,5%)	11 (7,9%)	10 (7,4%)
Kelelahan (<i>fatigue</i>)	3 (2,3%)	13 (9,4%)	6 (4,4%)
Nausea	3 (2,3%)	6 (4,3%)	6 (4,4%)
Nasofaringitis	4 (3,1%)	4 (2,9%)	4 (3,0%)
Diare NOS	2 (1,5%)	2 (1,4%)	5 (3,7%)
<i>Dizziness</i>	5 (3,8%)	5 (3,6%)	2 (1,5%)
ISPA NOS	4 (3,1%)	6 (4,3%)	1 (0,7%)
Kongesti nasal	1 (0,8%)	2 (1,4%)	4 (3,0%)

NOS = *not otherwise specified (tidak dijelaskan lebih spesifik)*

Ramelteon merupakan agonis reseptor melatonin yang sangat selektif yang menginduksi tidur fisiologis dengan berikatan pada reseptor MT₁ dan MT₂ berakibat menghambat rangsangan neuronal dari nukleus suprachiasma. Karena selektif terhadap reseptor MT₁/MT₂ ramelteon tidak menimbulkan efek seperti senyawa agonis reseptor benzodiazepine yang berikatan dengan reseptor GABA_A. Dari segi toksisitas akut maupun kronik Ramelteon dinyatakan cukup aman. Obat ini terbukti tidak menimbulkan sindroma putus obat atau *rebound insomnia*. Penggunaan jangka panjang (6 bulan), termasuk pada pasien usia lanjut menunjukkan pemendekan sSL dan pemanjangan sTST serta keamanan yang cukup. Karena sifatnya yang relatif aman, yaitu tidak menunjukkan potensi disalahgunakan serta efek sedatif yang berat,¹⁹ *Food and Drug Administration* (FDA) tidak memasukkan Ramelteon ke dalam daftar senyawa atau obat yang perlu diawasi.

Daftar Pustaka

1. Buijs RM, van Eden CG, Goncharuk VD, Kalsbeek A. Circadian and seasonal rhythms. The biological clock tunes the organs of the body: timing by hormones and the autonomic nervous system. *J Endocrinol* 2003; 177: 17-26.
2. Abrahamson EE, Leak RK, Moore RY. The suprachiasmatic nucleus projects to posterior hypothalamic arousal systems. *Neuroreport* 2000; 12: 435-40.
3. Bartness TJ, Song CK, Demas GE. SCN efferents to peripheral tissues: implications for biological rhythms. *J Biological Rhythms*; 2001; 16: 196-204.
4. Ancoli-Israel S. Insomnia in the elderly. *Sleep* 2000; 23: S23-S30.
5. Ancoli-Israel S, Roth T. Characteristics of Insomnia in the United States: Results of the 1999 National Sleep Foundation Survey I. *Sleep* 1999; 22: S347-S353.
6. Hublin CGM, Partinen MM. The extent and impact of insomnia as a public health problem. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatr* 2002; 4 [Suppl. 1]: 8-12.
7. Roth T, Roehrs T. Insomnia: epidemiology, characteristics, and consequences. *Clin Cornerstone* 2003; 5: 5-15.
8. Shochat T., Umphress J, Israel AG, Ancoli-Israel S. Insomnia in primary care patients. *Sleep* 1999; 22: S359-65.
9. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, and Buxton I. *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. 2008. McGraw Hill. New York. 262-77.
10. Allison C, Pratt JA. Neuroadaptive process in GABAergic glutamatergic systems in benzodiazepine dependence. *Pharmacol Therapeut* 2003; 98: 171-95.
11. Lieberman III JA. Update on safety considerations in the management of insomnia with hypnotics: incorporating modified-release formulations into primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007; 9: 25-31.
12. Witt-Enderby PA, Jarzynka MJ, Bennet J, Firestine S, and Melan MA. Melatonin receptors and their regulation: biochemical and structural mechanisms. *Life Sciences* 2003; 72: 2183-98.
13. Brzezinski A. Mechanisms of disease: melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997; 336: 186-95.
14. Becker JR, Thomas S. Future Treatment for depression, anxiety, sleep disorders, psychosis and ADHD. Diunduh dari <http://www.neurotransmitter.net/newdrug.html> 2006. pada tanggal 20 Mei 2008.
15. Zammit G, Eрман M, Wang-Weigand S, Sainati S, Zhang J and Roth T. Evaluation of the efficacy and safety of ramelteon in subjects with chronic insomnia. *J Clin Sleep Med* 2007; 3(5): 495-504.
16. Ashton H. Guidelines for the reational use of benzodiazepines: when and what to use. *Drugs* 1994; 48: 25-40.
17. Vgontzas AN, Kales A, Bixler EO. Benzodiazepines side effects: role of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacol* 1995; 51: 205-23.
18. Longo LP, Johnson B. Addiction: Part I. Benzodiazepines--Side Effects, Abuse Risk and Alternatives. *Am Fam Physician* 2000; 61:2121-8.
19. Johnson MW, Suess PE, Griffiths RR. Ramelteon. A novel hypnotic lacking abuse liability and sedative adverse effects. *Arch Gen Psychiatr* 2006; 63: 1149-57.