



MAJALAH KEDOKTERAN

Medical Journal of the Christian University of Indonesia

DAFTAR ISI

Editorial

Abraham Simatupang

Down Syndrome Screening Using Nuchal Translucency Thickness and Nasal Bone Examination of Fetus at Maternal Age ≥ 35 Years.
Ilham Oetama Marsis 1

Protease Iga1 Ureaplasma Urealyticum bukan Enzim Tipe Logam dan Zimografik
Felix M. Mesak, Retno Wahyuningsih 7

Optimalisasi Tumbuh Kembang Anak Penderita Sindrom Down
Dave Anderson, Ida Bagus Eka Utama, Leopold Simanjuntak 15

Faktor Virulensi Dirofilaria Immitis pada Jaringan Tubuh Manusia
Forman Erwin 26

Ezetimibe, Golongan Baru Penurun Kolesterol
Abraham Simatupang 31

Pemeriksaan Histerosalpingografi pada Infertilitas Primer dan Sekunder
Mery Hutagulung 38

Petunjuk untuk Penulis 42



MAJALAH KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UKI

Medical Journal of the Christian University of Indonesia

ERRATA

1. Alamat Email majalah yang sebenarnya :

majalah -fkuki@yahoo.com

2. Makalah dr. Forman Erwin hal. 26, abstrak : kalimat terakhir tertulis
Faktor virulen cacing adalah stadium microfilaria dengan produk
seharusnya

Faktor virulen cacing adalah stadium dewasa

Penerbit :
Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Indonesia

ISSN No. 0216-4752 No.
Tahun XXV
Januari - Maret 2007

69

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

Penasehat :

Rektor UKI
Dekan FK. UKI
Direktur RSU FK. UKI

Pimpinan Redaksi :

Dr. dr. Retno Wahyuningsih, MS, SpPar

Pimpinan Umum :

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

Dewan Redaksi :

dr. Herke J. O Sigarlaki, MKM
Dr. Yovita Harmiyatun
dr. June Nainggolan Luhulima, MS, SpKL
dr. John Watupongoh, MHA
Dr. dr. Carmen M. Siagian, MS
dr. I. B. Eka Utama Wija, SpA
dr. Robert Sinurat, SpBS
Dr.med, dr. Abraham Simatupang, M.Kes

Mitra Bestari :

Prof. Dr. dr. Harry H. B. Mailangkay, SpM(K)
Prof. Dr. Soekidjo Notoatmodjo, SKM., MSc
Prof. Dr. Fransiscus Suyatna, Ph.D, SpFK
Prof. Dr. Rondang R. Soegianto Siagian
Prof. Dr. Reviany Wijayakusuma
Prof. dr. W. H. Sibuea, SpPD(K)
Prof. dr. I. Oetama Marsis, SpOG

Sekretariat :

Manogari Sianturi, Ssi, MSi
Lamria Sianturi
Paulina

Alamat Redaksi :

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

Percetakan :

Ria Offset, Jakarta

DAFTAR ISI

Editorial

Abraham Simatupang

Down Syndrome Screening Using Nuchal Translucency Thickness and Nasal Bone Examination of Fetus at Maternal Age ≥ 35 Years.

Ilham Oetama Marsis 1-6

Protease Iga1 *Ureaplasma Urealyticum* bukan Enzim Tipe Logam dan Zimografik
Felix M. Mesak, Retno Wahyuningsih 7-14

Optimalisasi Tumbuh Kembang Anak Penderita Sindrom Down
Dave Anderson, Ida Bagus Eka Utama, Leopold Simanjuntak 15-25

Faktor Virulensi *Dirofilaria Immitis* pada Jaringan Tubuh Manusia
Forman Erwin 26-30

Ezetimibe, Golongan Baru Penurun Kolesterol
Abraham Simatupang 31-37

Pemeriksaan Histerosalpingografi pada Infertilitas Primer dan Sekunder
Mery Hutagulung 38-41

Petunjuk untuk Penulis 42-43

Editorial

Para pembaca yang budiman,

Pada terbitan kali ini Majalah Kedokteran FK UKI menerbitkan enam artikel yang terdiri atas dua artikel asli dan empat tinjauan pustaka.

Ke enam artikel tersebut mewakili bidang ilmu Kebidanan, Parasitologi, Ilmu Kesehatan Anak, Radiologi dan Farmakologi.

Tulisan sejawat Marsis mengenai pemeriksaan penyaringan (screening) sindroma down dengan teknik USG menjadi artikel pertama pada terbitan kali ini. Penyaringan terhadap kemungkinan janin yang dikandung menderita sindroma down penting bagi pasangan dengan usia di atas 35 tahun. Artikel sejawat Anderson dan kawan-kawan dari bagian Ilmu Kesehatan Anak menyoroti berbagai aspek tumbuh kembang anak sindroma down.

Sejawat Mesak dan Wahyuningsih menyampaikan laporan penelitian efek hambatan EDTA dan PMSF, inhibitor protease serin terhadap protease IgA1 yang terdapat pada *ureaplasma urealyticum*. Sejawat Forman Erwin dari bagian Parasitologi menyampaikan tulisan mengenai Faktor Virulen *Dirofilaria immitis* pada jaringan tubuh manusia.

Ezetimibe suatu penurun kolesterol baru melengkapi golongan statin, dibahas oleh sejawat Abraham Simatupang dan artikel terakhir ditulis oleh sejawat Mery Hutagalung tentang pemeriksaan histerosalpingografi pada infertilitas primer dan sekunder.

Dengan ini Dewan Redaksi menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada para sejawat yang telah mengirimkan naskahnya untuk diterbitkan di majalah ini.

Sekaligus kami ingin mengundang pula para sejawat lain untuk mengirimkan naskahnya ke kami.

Salam,

Abraham Simatupang

Down Syndrome Screening Using Nuchal Translucency Thickness and Nasal Bone Examination of Fetus at Maternal Age ≥ 35 Years. A Preliminary Report

Ilham Oetama Marsis¹

Department of Obstetrics and Gynecology
Faculty of Medicine – Christian University of Indonesia
and

*Indonesian Institute of Ultrasound in Medicine (INTIUM)-Jakarta.

Abstract

The aim of this study is to evaluate a non-invasive method to screen for Down syndrome. We measured nuchal translucency thickness (NT) using a fixed cut-off of $\geq 3d$ 3.0 mm with a crown-rump length (CRL) of 50-70 mm and nasal bone (NB) examination at 11-13⁺⁶ weeks of gestation. The study was conducted from January 2001 to January 2004. NT was measured at 11-13⁺⁶ weeks of gestation and NB was examined from January 2002 to January 2004. Case with NT of at least 3.0 mm were submitted for toxoplasma, rubella, cytomegalovirus, and herpes simplex virus I and II (TORCH) examinations. Genetic amniocentesis was performed at 16 weeks of gestation. Both antenatal and postnatal management were carried out. NT was measured in 175 cases between January 2001 and January 2002. Combined NT measurement and NB examination were performed in 215 cases between January 2002 and January 2004. Maternal age ranged from 35 - 43 years, with first to fifth gravidity. Seven out of 175 NT cases, had NT of at least 3.0 mm. The detection rate (DR) was 71.4% (5/7) and the false-positive rate (FPR) was 1.2% (2/170). Of the 215 NT plus NB absence cases, eight had an NT of at least 3.0 mm and seven had no NB. The combination of maternal age, NT and NB examination gives a DR of 87.5% (7/8 paralleled to 7/7) and FPR of 0.48% (1/208). Screening can be performed in the clinical setting by measuring NT and NB examination at 11-13⁺⁶ weeks of gestation.

Key Words: Down syndrome, nuchal translucency, nasal bone, ultrasonography

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk menilai penggunaan metode non invasif untuk penapisan sindrom down. Diukur *nuchal translucency thickness* (NT) dengan cut-off of $\geq 3d$ 3.0 mm, *crown-rump length* (CRL) 50-70 mm dan pemeriksaan tulang hidung (*nasal bone*-NB) pada umur kehamilan 11-13⁺⁶ minggu. Penelitian dilakukan sejak January 2001 sampai dengan January 2004. NT diperiksa pada umur kehamilan 11-13⁺⁶ minggu dan NB diperiksa pada January 2002 sampai January 2004. Pada kasus dengan NT 3,0 mm atau lebih dilakukan pemeriksaan TORCH. Amniosentesis untuk pemeriksaan genetik dilakukan pada minggu ke-16 kehamilan. Selain itu, juga dilaksanakan pemeriksaan dan penanganan antenatal dan postnatal. NT dinilai pada 175 kasus antara January 2001 dan January 2002. Kombinasi pengukuran NT dan NB dilakukan pada 215 kasus antara January 2002 dan January 2004. Umur ibu hamil berkisar antara 35 - 43 tahun, dengan variasi kehamilan pertama sampai kelima. Tujuh dari 175 kasus NT, mempunyai ukuran 3,0 mm atau lebih. Angka deteksi pemeriksaan (DR) tersebut adalah 71,4% (5/7) dan angka positif palsu (FPR) 1,2% (2/170). Pada 215 kasus NT dan NB, delapan mempunyai ukuran NT 3,0 mm atau lebih dan tujuh tanpa NB. Kombinasi umur ibu, dan pemeriksaan NT dan NB memberikan angka DR 87,5% (7/8 paralel terhadap 7/7) dan FPR 0,48% (1/208). Penapisan dapat dilakukan di klinik dengan mengukur NT dan NB pada minggu 11-13⁺⁶ kehamilan.

Kata kunci: Sindroma Down, translusensi nukhal, tulang nasalis, ultrasonografi

1. Correspondence: Prof. Dr. I. Oetama Marsis – email: iomarsis@cbn.net.id
*Affiliated Education Center of the Jefferson Ultrasound Institute, USA

Introduction

Over the last few decades, substantial changes in living and marital patterns have occurred in Indonesia, particularly in urban areas. For reasons associated with career and occupation, women in Indonesia generally marry and become pregnant at a more advanced age than ever before. The increase in maternal age result in increased risk for both the mother and fetus. If maternal age is 35 years or more, the pregnancy is considered high risk.¹

Many studies indicate that the incidence of pregnancy and labor complications, such as preeclampsia/eclampsia and postpartum hemorrhage, is higher in women aged 35 years or more. Similarly, the more advanced the maternal age, the higher the risk for congenital anomalies, chromosomal anomalies, and fetal growth abnormalities.²⁻⁴

The incidence of chromosomal anomalies, such as trisomy 21 (Down syndrome), tends to increase with advancing maternal age. It is estimated that at a maternal age of 30 years, one case of Down syndrome is found in 900 deliveries; at a maternal age of 35 years, one case is found in 360 deliveries; at maternal age of 38 years, one case is found in 170 deliveries; and at maternal age of 42 years, one case is found in 55 deliveries.⁵

A number of methods are used in diagnosing Down syndrome in pregnancy, such as biochemical examination, biophysical examination (invasive and non-invasive), and combined biochemical and biophysical examination.

Genetic chorionic villi sampling (CVS), which is performed at 11 weeks gestation or more, and genetic amniocentesis at 15-16 weeks of gestation are used in the diagnosis of Down's syndrome in pregnant women aged 35 years or more. However, these methods are invasive and have some serious shortcomings, i.e. complications that may threaten fetal life.^{6,7}

Non-invasive biophysical examination used to screen for Down syndrome include ultrasonographic measurement of nuchal translucency (NT) thickness and identification of the presence or absence of the nasal bone (NB).

At issue was whether the determination of NT cut-off point, which was established by the Fetal Medicine Foundation (FMF) for diagnosis of Down syndrome; can this be applied in an Asian population or Asian ethnic group?⁸⁻¹⁰ Jou *et al*⁹ suggest that it

might be best to use an NT cut-off based on Multiple of Median (MoM) of the crown-rump length (CRL) for Asian populations. For this reason, it is necessary to conduct studies to obtain relevant NT values. With no database of Asian population, Jou *et al*⁹ proposed that a fixed NT cut-off of 2.5 or 3.0 mm could be used with CRL of 50-69 mm. To facilitate its application in the clinical setting, a fixed NT cut-off 3.0 mm was chosen with a CRL of 50-70 mm.

Similarly, in identification of the presence or absence of NB to screen for Down's syndrome, other factor such as CRL and ethnicity should be taken into account.^{11,12}

The objective of this study was to find a non-invasive methods (without complications) to screen for Down syndrome. We measured NT and looked for the NB using ultrasonography at 11-13⁺⁶ weeks of gestation using a CRL of 50-70 mm, which was considered feasible in the clinical setting.

Materials and Methods

This prospective study was performed at Budhi Jaya Maternity and Children Hospital, Bunda Women Hospital, Tebet General Hospital, and Christian University General Hospital in Jakarta between January 2001 and January 2004. Budhi Jaya Maternity and Children Hospital and Bunda Women Hospital are the main centers for infertility and perinatal health care in Jakarta. The criteria for pregnant women to be included in this study were: age 35 years or more, healthy, single pregnancy, 11-13⁺⁶ weeks of gestation, and CRL of 50-70 mm (based on ultrasonographic examination).

Pregnant women who met these criteria underwent NT measurement (between January 2001 and January 2002) or the combination of NT measurement and NB examination (from January 2002 to January 2004). One operator with 20 years of experience performed the ultrasonographic examinations; most examination were carried out using a transabdominal probe while small number of cases underwent examination using a transvaginal probe. The ultrasonographic examination (transabdominal sonographic and transvaginalsoographic examination) used machines from Apoge 800-ATL (Advance Technology Laboratories Inc, Bothel, WA 98021, USA), SSD 680-Aloka (Aloka Co.Ltd,Tokyo,Japan), Logic α 200 GE (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin 53201, USA); and Veluson 730 Pro GE (GE Medical Systems Kretztechnik GmbH & Co OHG,Tiefenbach 15, A-4871 Zipf, Austria).

NT was measured in accordance with a number of requirements established by the FMF: fetus in sagittal position with spine situated posteriorly; fetus in neutral position with no hyperextension or flexion; and NT clearly visible for measurement (13). To facilitate NT measurement, a fixed cut-off of at least 3.0 mm and a CRL of 50-70 mm were used.

In NB examination, the fetus should preferably be facing toward the transducer, the image should be magnified so that only the head and the upper thorax are visible on the screen, and the mid-sagittal view of fetal profile must be obtained. The angle between the ultrasound transducer and an imaginary line passing through the fetal profile should be about 45° and the probe should be gently tilted from one side of the fetal nose to the other to demonstrate three distinct lines. The top line represents the skin and bottom one, usually thicker and more echogenic than overlying skin, represents the nasal bone, whereas a third line, almost in continuity with the skin but at a higher level, represents the tip of the nose. When the nasal bone appears as a thin line, less echogenic than then overlying skin, it suggests that the nasal bone is not yet ossified, and it is therefore classified as being absent.

When the NT was at least 3.0 mm and the NB was invisible, a serum TORCH (toxoplasma, rubella, cytomegalovirus, and herpes simplex virus I and II) examination was performed. Genetic amniocentesis was carried out in mother at 16 weeks of gestation. All cases with an NT of at least 3.0 mm and no visible NB had strict antenatal observation follow up until delivery. The detection rate (DR) and false-positive rate (FPR) were calculated to evaluate the results of screening. The DR was percentage of persons with a positive test who had trisomy 21, while the FPR was percentage of persons without trisomy 21 who had a positive test. The combined test was expected to enhance the DR and FPR. The estimated risk for Down's syndrome is indicated in relation to NT and NT plus NB absence.

Results

From January 2001 to January 2002, 175 pregnant mothers enrolled to the study and underwent NT measurement. Maternal age ranged from 35 to 43 years (mean 37.8 years) and mean gravidity was 3.9. NT showed seven cases with NT of at least 3.0 mm, of which five turned out to have trisomy 21 (Fig.1, Table 1). TORCH examination in seven of these cases was normal and karyotype was normal in two cases. Thus, in women aged 35 years or more, NT measurement had a DR for Down syndrome of 71.4% (5/7) and an FPR of 1.1% (2/170).

Table 1. Number of case with Down syndrome (DS)

Case	Maternal age	NT only	NT+NB	Estimated DS risk (1/number given)	Karyotype
1	39 years	3.7 mm	-	35 (n= 175)	47,XX,+21
2	43 years	5.7 mm	-		47,XY,+21
3	37 years	3.8 mm	-		47,XX,+21
4	40 years	4.3 mm	-		47,XX,+21
5	42 years	4.5 mm	-		47,XY,+21
6	36 years	-	4.7 mm/-	36 (n= 215)	47,XY,+21
7	37 years	-	4.1 mm/-		47,XX,+21
8	41 years	-	5.5 mm/-		47,XY,+21
9	38 years	-	4.0 mm/-		47,XX,+21
10	42 years	-	4.4 mm/-		47,XY,+21
11	39 years	-	3.5 mm/-		47,XY,+21
12	40 years	-	4.4 mm/-		47,XX,+21

NT, nuchal translucency; NB, Nasal bone; DS, Down syndrome

From January 2002 to January 2004, 215 pregnant mothers who met the requirements for this study underwent NB examination as well as NT measurement. Maternal age ranged from 35 to 43 years (mean 37.5 years) and mean gravidity was 3.5. NT showed eight cases with NT of least 3.0 mm, although only seven cases had no NB. TORCH examination in eight cases was normal. Genetic analysis from 8 cases with NT of least 3.0 mm (seven cases had no NB), showed seven cases with Down syndrome (Table 1). In women aged least 35 years, NT plus NB examination

had a DR of 87.5% (7/8 paralleled to 7/7) and FPR of 0.48%. (1/208).

In the three cases with an NT of at least 3.0 mm and normal karyotype (2 cases with 46,XY and 1 with 46,XX) (between January 2001 and January 2004), pregnancy lasted to term. At 16 weeks of gestation, fetal echocardiography was normal. Follow-up fetal echocardiography at 20 week of gestation was also normal. Three babies from three cases with an NT of at least 3.0 mm and normal karyotype were delivered normally.

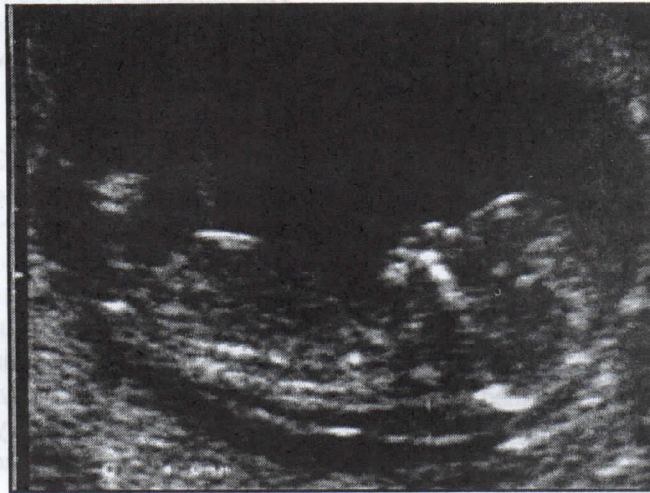


Figure 1. Fetal Down syndrome with measurement of nuchal translucency thickness (3,7 mm) at 12 weeks of gestation.

Discussion

Babies with Down syndrome typically have a small oval-shaped head, low-set ears, small ear lobes, an oriental appearance with eyes pointing upward and outward, absence of or a poorly developed nose bridge, and a Brushfield spot at the epicanthal folds. In the past, the life expectancy of Down syndrome patients was low, approximately 8 years. Children died from infection and cardiac anomalies and were at risk for

leukemia. With the introduction of antibiotics and the rapid advances in cardiac surgery, Down syndrome patients have longer life expectancy.¹³

The more advanced the maternal age, the higher the prevalence of Down syndrome. This may be, because most Down syndrome karyotypes caused by non-disjunction of the autosome chromosome in meiosis during ovum formation.

Table 2. Studies examining the implementation of fetal nuchal translucency (NT) screening.

Author	Gestation (weeks)	NT cut-off (mm)	DR (trisomy 21)	FPR
Zimmerman et.al. ¹⁴	10 -13	≥3d 3.0	67.0 %	1.9 %
Pajkrt et.al. ¹⁵	10 -14	≥3d 3.0	67.0 %	2.2 %
Multi Project FMF ¹³	11 -13	≥3d 95 th centile	71.8 %	4.4 %
Marsis (2004)	11 -13	≥3d 3.0	71.4 %	1.1 %

DR, Detection rate; FPR, False Positive rate

In the 1990s, screening for Down syndrome was introduced with a combination of maternal age and NT measurement at 11-14 weeks of gestation. Most studies have been conducted in unselected cases, i.e. women of reproductive age. Studies of Down syndrome have been performed at research centers.^{14,15} A multicenter study has also been performed in 43 countries in conjunction with the Multicenter Project of FMF.¹³ That study, conducted in selected cases where the maternal age was 35 years or more, showed a DR for trisomy 21 of 71.4% (5/7) and FPR of 1.1% (2/170) using NT measurement. These result are not different from those of previous studies (Table 2).¹³⁻¹⁵ In this study (2001-2004) three cases had NT above the threshold but normal karyotype. In the first case, the mother was 37 years old and the NT was 3.6 mm, in the second case, the mother was 39 years old and the NT was 3.4 mm, while in the third case, the mother was 36 years old and the NT was 3.5 mm (and NB +). In both cases, there was strict antenatal obseravation and the babies were delivered normally. In contrast, in Souka et al's study, only 5.56% of 1,080 live birth had fetal defect, genetic syndromes that required surgical intervention, or mental abnormality.¹⁶ They conducted the study in 1,320 singleton pregnancies at 10-14 weeks of gestation using an NT threshold of at least 3.5 mm and normal karyotype. Only 81.82% (1,080 pregnancies) resulted in live births; 5.15% (68 pregnancies) ended in spontaneous abortion or intrauterine fetal death, 1.36% (18 pregnancies) ended in fetal/neonatal death, and 11.67% (154 pregnancies) were terminated.

The FMF Multicenter Project found congenital anomaly (fetal defect and genetic syndrome) in 3.9% of singleton pregnancies using increased NT thickness and normal karyotype.¹³ The prevalence of fetal anomalies increased with increasing NT. Thus, it is recommended that strict antenatal and postnatal observations be carried out in cases with NT above the threshold and normal karyotype.

There are number of ways to enhance the DR for Down syndrome at 11-14 weeks of gestation, e.g. combined the NT measurement and the NB examination. The NB can be visualized using two dimension (2D) at 11-14 weeks of gestatio In 60-70% of trisomy 21 cases, no NB is found. In addition, NB is not visualized in less than 1% of fetuses with normal karyotype. Absence of NB or NB hypoplasia is affected by race/ethnic factors.^{11,12}

In the present study, a combination of maternal age of at least 35 years, NT measurement, and NB examination gave a DR of 87.5% (7/8 paralld 7/7) and a FPR of less than 1% (1/208). This was not significantly different from rates obtained by Nicolaides¹², who found a DR of 90% and FPR of 5%. It remains to be determinated whether NB examination for screening for Down syndrome can be appllied in Asian populations or Asian ethnic group. In their study, Prefumo¹⁷ did not find NB in 3.4% of the Asian ethnic group, 1.9% of the Afro-Caribbean ethnic, and 1.7% of the Caucasian ethnic group. For this reason, it is necessary to conduct further study on NB that involve Asian populations.

Conclusions

Screening for Down syndrome can be performed in a clinical setting by measuring NT (with a fixed cut-off NT $\geq 3d$ 3.0 mm and CRL at 50-70 mm) and NB examination at 11-13⁺6 weeks of gestation. Cases with NT above the threshold and normal karyotype require strict antenatal and postnatal observation.

References

1. James D. Organization of Prenatal Care and Identification of Risk. In: High Risk Pregnancy – Management Options. James D. Ed. London: WB.Saunders Co Ltd; 1996. p. 21- 33
2. Mavrides E, Cobian-Sanchez F, Tekay A, Moscoso G, Campbell S, Thaliganathan B, Carvalho JS. Limitations of using first trimester nuchal translucency measurement in routine screening for mayor congenital heart defect. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17: 106-110
3. Pandya PP, Snijders RJ, Johnson SP, Brizot MI, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 – 14 week of gestation. *Brit J Obstet Gynecol* 1995;102: 957 – 62
4. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, SoukaA, Nicolaides KH. UK multicenter project on assessment of risk trisomy 21 by maternal age and fetal translucency thickness at 10 – 14 wks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Scanning Group. *Lancet* 1998; 352 : 343-6

5. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: Ultrasound screening for chromosome defects in first trimester of pregnancy. *Brit Med J* 1992; 304: 867-9
6. Marsis IO. Interventional Ultrasound in Obstetrics. Proceeding of 4th National Congress of Indonesian Society of Ultrasound in Medicine, Medan, Indonesia, 9 – 13 September 1991
7. Marsis IO. Intervention by Ultrasound in Obstetrics. Proceeding in Ultrasound Symposium, Scientific Meeting of Indonesian Society of Obstetrics and Gynecology, Bandung, Indonesia, 1 – 3 July, 1992.
8. Thilaganathan B, Khare M, Williams B, Wathen NC. Influence of ethnic origin on nuchal translucency screening for down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 112-4.
9. Jou HJ, Wu SC, Li TC, Hsu HC, Tzeng CY, Hsieh FJ. Relationship between fetal nuchal translucency and crown-rump length in Asian population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 111-4
10. Mulvey SF, Thirunavukarasu P, Oldham J, Edwards A, Wallace EM. Deriving a local normal range for nuchal translucency measurement: implication of practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18 (Suppl.1): 1
11. Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonck J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358:1665-7
12. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defect. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 313-21
13. Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM. Nuchal translucency and chromosomal defect. In: Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM. Eds. The 11-14 week scan diploma. Diploma in Fetal Medicine & ISUOG Educational Series. PC-CDROM ISUOG Educational Committee. 2001.
14. Zimmerman R, Hucha A, Salvadelli G, Binkert F, Acherman J, Grudzinkas JG. Serum parameter and nuchal translucency in first trimester screening for fetal chromosomal abnormalities. *Brit J Obstet Gynecol* 1996; 103: 1009-14.
15. Pajkrt E, van Lith JM, Mol BW, Bleker OP, Bilaro ZM. Screening for down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in general obstetrics population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 163-9
16. Souka AP, Kramp E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH.. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increase nuchal translucency in first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 9 -17 .
17. Prefumo F. First-trimester absence of nasal bone: effect of ethnicity. Paper on 11th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, , New York, USA, 2 – 7 November. 2002

Protease IgA1 *Ureaplasma urealyticum* bukan enzim tipe logam dan zimografikFelix M. Mesak,*[§] Retno Wahyuningsih**/**

*Departemen Biologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

**Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

***Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

Abstrak

Ureaplasma urealyticum merupakan organisme komensal terkecil pada traktus urogenital manusia. Mikroba itu berperan penting dan berasosiasi dengan beragam penyakit ibu dan bayi baru lahir. Salah satu faktor penyebab terjadinya penyakit tersebut ialah protease IgA1. Protease IgA1 mampu memecah antibodi mukosa terdepan manusia, IgA1. Enzim tersebut dikelompokkan menjadi beberapa tipe berdasarkan hambatan aktivitasnya oleh berbagai senyawa inhibitor. Penelitian ini menguji inhibisi aktivitas protease IgA1 ureaplasma terhadap inhibitor protease logam, EDTA, dan inhibitor protease serin, PMSF. Ternyata EDTA dengan konsentrasi 0,1, 1,0 dan 10,0 mM, dan PMSF konsentrasi 0,1, 0,5, dan 1,0 mM tidak mampu menghambat aktivitas pemecahan IgA1 oleh protein total sel ureaplasma. Selanjutnya, pengukuran aktivitas proteolisis protease IgA1 dilakukan menggunakan teknik zimografi dengan substrat kasein dan kontrol positif Igase *N. gonorrhoeae*. Namun hasil zimografi menggunakan SDS-PAGE untuk menguji hal di atas tidak memperlihatkan pemecahan frgmen kasein 29 kDa seperti yang diharapkan. Sehingga dapat disimpulkan protease IgA1 ureaplasma bukanlah tipe protease logam dan tidak memiliki sifat zimogram..

Kata kunci: protease IgA1, protease logam, protease serin, inhibitor protease, kasein, zimogram.

Ureaplasma urealyticum IgA1 protease is neither metallo- nor zymographic-type enzyme

Abstract

*Ureaplasma urealyticum is one of the smallest inhabitants of human urogenital tract. The microbe plays important role in diseases involving mother and her newborn. One of the pathogenic factors is IgA1 protease. The enzyme cleaves human first line mucosal antibody, IgA1. Based on its inhibition, the enzyme is grouped into several categories. We inhibited the enzyme activity using inhibitors such as EDTA and PMSF against metallo- and serine-proteases activities, respectively. Neither EDTA at 0.1, 1.0, and 10.0 mM nor PMSF at 0.1, 0.5 and 1.0 mM was able to inhibit the IgA1 cleavage by total ureaplasma protein extract. Subsequently, using casein as enzymatic substrate and Igase purified from *N. gonorrhoeae* as positive control, we tested proteolytic activity of the ureaplasma IgA1 protease. Zymography of the assay on an SDS-PAGE resulted that none of 29 kDa casein fragment was cleaved by the enzyme. The results suggest that ureaplasma IgA1 protease is neither metallo- nor a zymographic-type protease.*

Keywords : metallo-protease, serine-protease, IgA1 protease, IgA1, Igase, protease inhibitor, casein, zymogram

[§] Alamat koresponden : Dr. F.M. Mesak e-mail: fmmesak@yahoo.com

Pendahuluan

Ureaplasma urealyticum atau ureaplasma, termasuk ke dalam golongan mikoplasma, kelas *mollicutes*. Ureaplasma bersifat gram negatif, tak berinding sel, hanya diselaputi oleh membran plasma, nonmotil, mikroaerofilik, membutuhkan sterol, suhu optimum pertumbuhan 37°C, dan pH pertumbuhan optimum 6,0. *Ureaplasma* terdapat di dalam saluran urogenital dan saluran respirasi manusia sebagai komensal.^{1,2} *Ureaplasma* dihubungkan dengan infertilitas, prostatitis, varikokel, batu saluran kemih, dan uretritis pada laki-laki dan endometritis pada perempuan. Kuman itu juga mengakibatkan kegagalan konsepsi, janin lahir prematur, berat badan lahir rendah, infeksi akut saluran napas bayi baru lahir dan malahan ditemukan kasus meningitis.³⁻⁷ Kasus klinik tersebut telah diulas lebih mendalam oleh Mesak dan Suhana.⁸

Mesak dan Suhana⁸ mengulas faktor patogenisitas ureaplasma, termasuk diantaranya protease IgA1. Enzim itu merupakan salah satu faktor virulen penting yang mampu memecah daerah *hinge* IgA1 manusia menjadi fragmen-fragmen Fc dan Fab yang berukuran 35 dan 32 kDa.^{9,10} Secara umum, protease IgA1 terbagi menjadi beberapa kelas seperti protease logam dan protease serin.¹¹ Protease logam mengandung sekuen motif His-Glu-Xaa-Xaa-His (HEXXH) yang dengan kristalografi sinar X membentuk situs pengikatan logam, yang biasanya Zn²⁺ dan dihambat oleh EDTA.^{12,13} Sehingga bila protease IgA1 ureaplasma dihambat oleh EDTA, maka enzim itu termasuk protease logam.^{12,13} Senyawa fenil metasulfonil fluorida (PMSF) atau C₇H₇FO₂S merupakan senyawa inhibitor spesifik protease serin dan tiol yang *irreversible*.¹⁴ PMSF mengikat gugus -OH asam amino serin pada situs aktifnya, sehingga situs aktif suatu enzim dapat diketahui.¹⁴ Bila protease IgA1 ureaplasma dihambat oleh PMSF, maka protease IgA1 tersebut termasuk tipe protease serin.^{12,14}

Aktivitas proteolitik protease dapat diukur dengan metode elektroforesis gel poliakrilamida (PAGE) yang telah diinkorporasi dengan substrat ((kopolimerisasi) atau disebut zimogram.^{15,16} Aktivitas degradasi substrat *in situ* akan diketahui setelah renaturasi enzim yang terlihat sebagai pita zona jernih sesuai ukuran enzim protease tersebut. Substrat yang digunakan untuk mengukur aktivitas protease cukup beragam. Salah satunya kasein protein utama susu sapi. Kasein adalah fosfoprotein, dan berada dalam keseimbangan agregat

koloidal kompleks dan terlarut (misel). Kasein dilarutkan dengan dialisis susu skim terhadap buffer fosfat. Pada pH 7,0 komponen kasein terdiri atas kasein α 75%, kasein β 22%, dan kasein γ 3%.¹⁷ Substrat protein seperti kasein bila disisipkan ke dalam gel akan berwarna biru bila divisualisasi dengan biru Coomassie, sedangkan penanda protein atau profil protein dalam kondisi aslinya (*native*) tidak terlihat.

Dalam penelitian ini dilakukan modifikasi pembuatan zimogram yang sekaligus mampu memperlihatkan ukuran protease yang diinginkan. Selain itu, ingin diketahui apakah protease yang dihasilkan oleh ureaplasma memiliki karakteristik zimogram.

Bahan dan Cara

Asam etilendiamin tetraasetik (EDTA), senyawa pengkelat logam seperti) digunakan untuk mencegah aktivasi enzim karena mudah diperoleh.

Bila ditemukan protease ureaplasma yang mampu memecah kasein, maka dilakukan verifikasi lebih lanjut untuk mengetahui apakah protease tersebut merupakan protease IgA1. Hal itu dapat menjadi substrat alternatif bagi protease IgA1 ureaplasma seperti karakteristik zimogram yang dimiliki oleh Igase *N. gonorrhoeae*.

1. Galur, Kultivasi dan Pemanenan Ureaplasma

U. urealyticum galur DKF3 dan *U. urealyticum* galur CX8 (diperoleh dari R. Hermann, ZMBH, Heidelberg, Jerman). Galur ureaplasma ditumbuhkan pada suhu 37°C menggunakan medium tumbuh cair bromotimol biru dengan modifikasi pemanenan.⁹ Sel yang berasal dari 200 ml kultur cair dipanen pada 10⁷ unit perubahan warna. Kemudian kultur tersebut disentrifugasi pada kecepatan 17.000 rpm, pada suhu 4°C selama 1 jam. Pelet yang diperoleh dibilas dengan sentrifugasi dalam buffer fosfat sebanyak tiga kali. Selanjutnya, pellet disuspensikan dalam 100 μ l buffer fosfat dengan konsentrasi 20 μ g/ μ l total protein sel. Konsentrasi protein sel dihitung menggunakan *Bio-Rad Protein Assay* (Bio-Rad) sesuai petunjuk yang tersedia.⁹ Untuk uji zimogram digunakan 600 μ g total protein sel ureaplasma. Kultivasi, pemeliharaan, pemanenan dan pemeriksaan aktivitas protease IgA1 ureaplasma dilakukan menurut cara Mesak dan Suhana.⁹ Igase murni *Neisseria gonorrhoeae* (diperoleh dari S. C. Beck (Max-Planck Institut fuer Biologie, Tuebingen, Jerman) dan IgA1 manusia (Calbiochem).

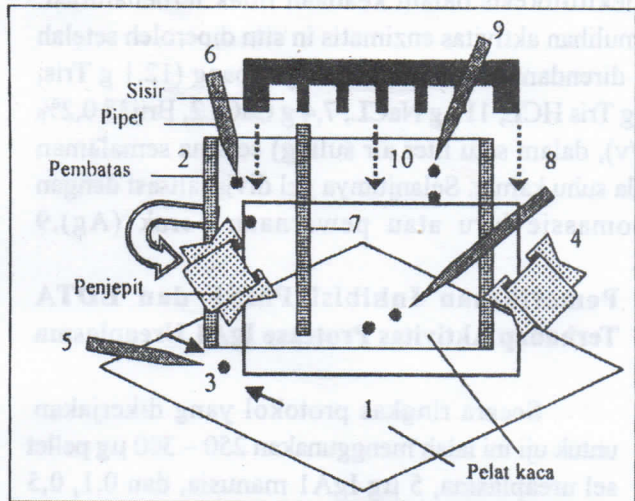
2. Pengukuran Efek Protease IgA1 *Ureaplasma* terhadap Kasein dan Pola Zimografinya memakai SDS PAGE 12%

Efek protease IgA1 *Ureaplasma* terhadap kasein diukur dengan melihat terbentuknya pita bening pada SDS-PAGE.

Prosedur dimulai dengan membuat stok kasein 0,1% yang dilarutkan dalam buffer fosfat (PBS) pH 8,0, dan kemudian pH disesuaikan dengan 1 N HCL, hingga mencapai 7,0 dan 6,0. Selanjutnya sterilisasi dilakukan dengan menggunakan filter 0.45 μ m. Stok kasein dapat disimpan pada suhu -20°C, sebelum digunakan.

Sebanyak 200 μ g protein total sel ureaplasma ditambahkan pada stok kasein (v/v 0.1%). Uji pengaruh waktu dilakukan pada kasein dengan pH 7,0 dan 6,0 dengan waktu inkubasi 1, 3, 6, 16 dan 20 jam. Selain itu diuji juga hasil sonikasi sel ureaplasma baik supernatan maupun pelet terhadap kasein pada kedua pH di atas, masing-masing dalam volume yang sama yaitu 10 μ l. Sebagai kontrol digunakan 1 μ g Igase *N. gonorrhoeae* dan 10 μ l kasein pH 7,0 dan 6,0 dan stok kasein. Sentrifugasi dilakukan sesudah ditambahkan v/v buffer pelisis protein (125 mM Tris-HCL pH 6,8, SDS 4%, β -Merkaptoetanol 10%, gliserol 10%, bromofenol biru 0,02%) kemudian dididihkan selama dua menit. Berbagai konsentrasi protein. Setelah SDS-PAGE¹⁹ selesai, visualisasi dilakukan dengan Coomassie biru dan pewarnaan perak (Argentum)¹⁹. Untuk gel pemisah digunakan konsentrasi 12%, sedangkan gel untuk zimogram, dipakai gel tidak didenaturasi dan ditambahkan kasein 0,1% dalam bufer fosfat 0,05 M, pH 8,0. Untuk kondisi gel tidak didenaturasi (*native*), komposisi bufernya sama tetapi tanpa *sodium dodecyl sulfate* (SDS).

Deteksi selanjutnya ialah memanfaatkan teknik zimografi. Oleh karena itu dirancang gel yang sekaligus memiliki bagian dengan penyisipan kasein dan bagian tanpa kasein, (Gambar 1).



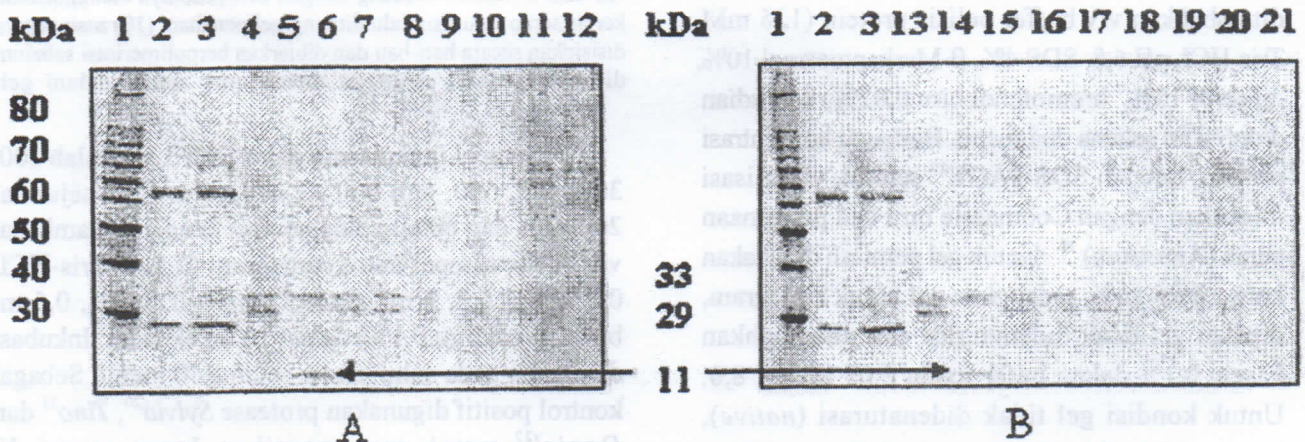
Gambar 1. Langkah pembuatan gel untuk zimogram. (1) Semua pelat kaca dibersihkan dengan etanol dan diletakkan tegak lurus terhadap alas. (2) Pembatas gel diatur seperti tampak pada gambar. Pembatas tengah diletakkan sedikit lebih keatas. (3) Kedua pelat kaca penjepit gel dihipitkan dan (4) Kedua sisinya dijepit kuat-kuat. (5) Beberapa tetes gel pemisah ditetaskan pada alas sesuai panjang pelat kaca penjepit gel. Cairan itu akan menyisip keatas secara kapiler mencapai ujung pembatas tengah dan terpolimerisasi. (6) Gel pemisah tanpa kasein dituang hingga setinggi 4/5 bagian dan dianginkan hingga kering. (7) Dengan hati-hati pembatas tengah ditarik keluar. (8) Kemudian dituang lagi gel pemisah dengan kasein hingga ketinggian yang sama dengan (6). Penghilangan gas dilakukan dengan melapisi permukaan atas gel dengan air atau n-butanol. (9) Air atau n-butanol dibuang dengan menyedotnya menggunakan kertas serap atau tisu, lalu dituang gel penahan. (10) Sisir segera disisipkan secara hati-hati dan dibiarkan berpolimerisasi sebelum dicabut kembali sehingga membentuk sumur dalam gel.

Sampel ureaplasma galur DKF3 sejumlah 200, 300, 400, 500, dan 600 μ g dan galur CX8 sejumlah 200, 400, dan 600 μ g didenaturasi dengan penambahan v/v buffer sampel untuk zimogram (2,5 ml Tris-HCL 0,5 M pH 6,8, 2 ml gliserol, 4 ml SDS 10%, 0,5 ml bromofenol biru 0,1%) dalam 10 ml akuades. Inkubasi dilakukan pada suhu kamar selama 10 menit. Sebagai kontrol positif digunakan protease *Sylvia*²⁰, *Tino*²¹ dan *Daniel*²² untuk menggantikan Igase murni *N. gonorrhoeae* karena jumlahnya sedikit. Gel tanpa SDS untuk zimogram dielektroforesis dengan tegangan 125 Volt dalam bufer elektroforesis dengan kondisi terdenaturasi. Setelah itu gel direndam dalam buffer renaturasi (25% Triton X-100) selama 30 menit pada suhu 37°C, atau dalam keadaan asli/*native* langsung

dielektroforesis dalam keadaan tidak terdenaturasi. Pemulihan aktivitas enzimatis in situ diperoleh setelah gel direndam dalam buffer pengembang (12,1 g Tris, 63 g Tris HCL, 117 g NaCL, 7,4 g CaCL₂, Brij35 0,2% (w/v), dalam satu liter air suling) selama semalaman pada suhu kamar. Selanjutnya gel divisualisasi dengan Coomassie biru atau pewarnaan perak (Ag).⁹

3. Pemeriksaan Inhibisi PMSF dan EDTA Terhadap Aktivitas Protease IgA1 Ureaplasma

Secara ringkas protokol yang dikerjakan untuk uji ini ialah menggunakan 250 – 300 µg pellet sel ureaplasma, 5 µg IgA1 manusia, dan 0,1, 0,5 dan 1 mM PMSF atau 0,5, 1,0 dan 10 mM EDTA dalam total volume reaksi 15 µl. Kontrol positif yang digunakan ialah 5 µg IgA1 manusia dan 1 µg Igase dan 300 µg pellet sel ureaplasma. Sebagai kontrol negatif ialah 5 µg IgA1 manusia dalam PBS dan sel protein ureaplasma total. Inkubasi dilakukan pada suhu 37°C selama semalam. Kemudian sampel dilisis dan dielektroforesis pada SDS-PAGE dan diwarnai menggunakan Coomassie biru.⁹ Selanjutnya, analisis semikuantitatif pita protein hasil elektroforesis menggunakan cara Mesak dan Suhana^{9,10}.



Gambar 3. Hasil SDS-PAGE pemeriksaan aktivitas ureaplasma DKF3 terhadap substrat kasein 0,1% pada pH 6,0 (A) dan pH 7,0 (B). Igase memecah pita 29 dan menghasilkan pita 11 kDa Keterangan: (1) penanda protein 10 kDa (Gibco-BRL), (2) IgA1 + buffer PBS, (3) ureaplasma DKF3 + IgA1, (4) kasein 0.1% pH 6,0, (5) kasein pH 6,0 + Igase, ureaplasma + kasein pH 6,0 (6) 1 jam, (7) 3 jam, (8) 6 jam, (9) 16 jam, (10) 20 jam, (11) supernatan hasil sonikasi + kasein, (12) pelet hasil sonikasi + kasein, (13) kasein 0.1% pH 7,0, (14) kasein pH 7,0 + Igase, ureaplasma + kasein pH 7,0 (15) 1 jam, (16) 3 jam, (17) 6 jam, (18) 16 jam, (19) 20 jam, (20) supernatant + kasein, dan (21) pellet + kasein

Hasil

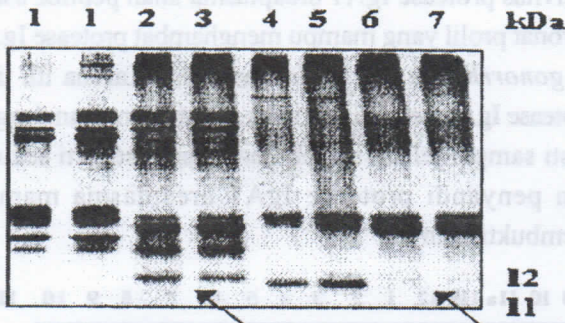
Kontrol Igase *N. gonorrhoeae* yang diuji terhadap kasein sebagai substrat ternyata mampu mengeliminasi pita 29 kDa baik pada pH 7,0 maupun pH 6,0 dan menghasilkan pita seberat 11 kDa (Gambar 2).



Gambar 2. Igase murni *N. gonorrhoeae* mampu mengeliminasi pita 29 kDa yang merupakan salah satu fragmen kasein. Keterangan: (1) penanda protein Mark 12 (Novex), (2) IgA1 manusia + Igase, (3) IgA1 manusia + buffer PBS, kasein 0,1% (4) pH 6,0 + Igase 1,5 µl, (5) pH 6,0 + Igase 7,0 µl, (6) pH 7,0 + Igase 1,5 µl, (7) pH 7,0 + Igase 7,0 µl, (8) pH 6,0 – 1,5 µl, (9) pH 6,0 – 7,0 µl, (10) pH 7,0 – 1,5 µl, dan (11) pH 7,0 – 7,0 µl.

Sebaliknya, suspensi sel ureaplasma galur DKF3 dengan waktu inkubasi 1, 3, 6, 16, dan 20 jam, baik fraksi terlarut maupun tidak terlarut hasil sonikasi sel tidak memperlihatkan tambahan atau kehilangan pita hasil digesti terhadap kasein baik pada pH 6.0 maupun pH 7.0 seperti control Igase pada pewarnaan menggunakan Coomassie biru (Gambar 3).

Dengan pewarnaan Ag, tampak tambahan pita berukuran 12 kDa pada uji aktivitas protease ureaplasma dengan kasein sebagai substrat pada pH 6,0 dan 7,0. Pita 12 kDa tersebut sama dengan kontrol negatif atau hanya fragmen polipeptida kasein pada kedua nilai pH dengan intensitas berbeda nyata (Gambar 4).



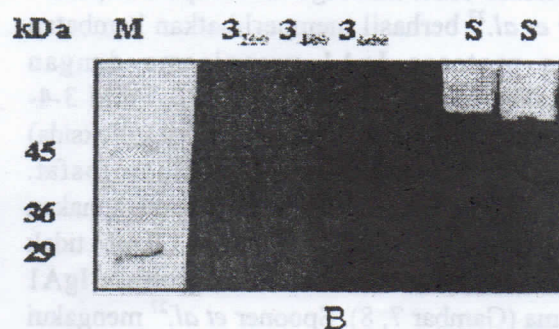
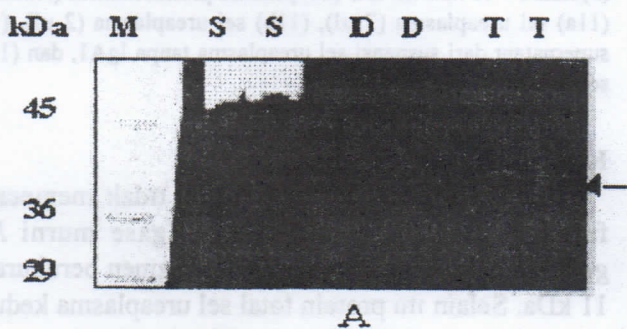
Gambar 4. SDS-PAGE dengan pewarnaan Ag memperlihatkan dua pasang pita yang berukuran sama yaitu 12 kDa namun dengan intensitas warna yang berbeda nyata (tanda panah). Keterangan: (1) ureaplasma + IgA1 manusia, (2) Ureaplasma + kasein 0,1% pH 6,0, (3) ureaplasma + kasein 0,1% pH 7,0, (4) kasein 0,1% pH 6,0 + Igase, (5) kasein 0,1% pH 7,0 + Igase, (6) kasein 0,1% pH 6,0, dan (7) kasein 0,1% pH 7,0

Pembuktian lebih lanjut dilakukan dengan menggunakan zimografi. Dengan teknik yang digunakan baik dengan kondisi terdenaturasi (Gambar 5) atau tidak terdenaturasi (Gambar 6), ureaplasma DKF3 dan CX8 dengan konsentrasi total protein sel antara 200 hingga 600 µg tidak memperlihatkan zona jernih hasil digesti kasein pada gel kopolimerisasi seperti kontrol positif protease *Sylvia*²⁰, *Tino*²¹ atau *Daniel*²². Inhibitor protease-serin PMSF dengan konsentrasi 0,1, 0,5 dan 1,0 mM tidak memperlihatkan hambatan terhadap aktivitas protease IgA1 ureaplasma galur

DKF3. Hal yang sama diperlihatkan pula oleh inhibitor protease-logam EDTA dengan konsentrasi 0,5, 1,0, dan 10 mM. Hasil SDS-PAGE tetap memperlihatkan fragmen berukuran 35 dan 32 kDa pada semua perlakuan (Gambar 7). Hasil analisis menggunakan skor¹⁰ terhadap konsentrasi PMSF atau EDTA juga memperlihatkan grafik linier yang sama antara rantai berat, rantai ringan dan dua fragmen hasil digesti parsial rantai berat, Fc dan Fab (Gambar 8). Tampak bahwa dengan konsentrasi PMSF atau EDTA berbeda relatif memberikan skor yang sama, sehingga kecenderungan grafik yang dibentuk fragmen Fc atau Fab sama dengan rantai berat atau rantai ringan. Berarti, PMSF hingga konsentrasi 1,0 mM maupun EDTA hingga konsentrasi 10 mM tidak memberikan hambatan atau menginduksi aktivitas protease IgA1 ureaplasma.

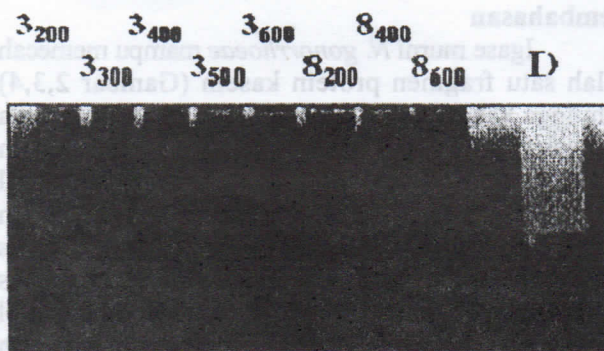
Pembahasan

Igase murni *N. gonorrhoeae* mampu memecah salah satu fragmen protein kasein (Gambar 2,3,4) sehingga kasein dapat menggantikan IgA1 manusia sebagai substrat yang murah. Karena itu, uji pemecahan kasein diterapkan terhadap ureaplasma. Hasil pemeriksaan dengan SDS-PAGE baik visualisasi dengan pewarnaan Coomassie biru maupun Ag yang seratus kali lebih sensitif tidak menunjukkan dengan jelas perubahan pita kasein akibat perlakuan dengan sel ureaplasma (Gambar 3, 4). Verifikasi lebih lanjut dengan zimografi juga tidak memperlihatkan zona jernih hasil degradasi substrat oleh protease ureaplasma (Gambar 5, 6). Berbeda dengan berbagai protease lain yang memiliki karakteristik zimogram,^{23,24} nampaknya protease IgA1 ureaplasma bukan zimogram. Dengan demikian protease lain yang terikat membran plasma juga tidak memiliki aktivitas zimogram.



Gambar 5. Protease kontrol untuk zimogram dengan kondisi terdenaturasi tidak direduksi, *Daniel* (D) dan *Tino* (T) memperlihatkan pita zona jernih (tanda panah) yang berarti enzim mengalami pemulihan aktivitas proteolitiknya terhadap kasein setelah renaturasi (A). Perkecualian terdapat pada protease kontrol *Sylvia* (S) yang masih memperlihatkan aktivitas selama proses elektroforesis (A dan B). Pprotein total sel ureaplasma galur DKF3 (3) sejumlah 200, 400, dan 600 µg tidak memperlihatkan pita zona jernih (B)

Tidak adanya hambatan aktivitas protease IgA1 ureaplasma oleh EDTA 0,5, 1,0, dan 10,0 mM (Gambar 7) memperlihatkan bahwa kofaktor protease ini bukanlah logam (umumnya Zn^{2+}). Berdasarkan hal di atas dapat disimpulkan bahwa gen penyandi protease IgA1 ureaplasma tidak punya sekuen motif pengikatan logam seperti protease IgA1 *Streptococcus pneumoniae*. Protease IgA1 *S. pneumoniae* memiliki sekuen HEMTH pada posisi 1605-1609 dengan 20 sekuen asam glutamat yang sangat konservatif pada ujung karboksil histidin. Motif itu cocok dengan sekuens konsensus pengikatan Zn internal HxxTH.²⁵ Sementara itu protease IgA1 ureaplasma diduga merupakan tipe protease serin karena memiliki kesamaan situs pemotongan IgA1 manusia dengan *N. gonorrhoeae* dan *Haemophilus influenzae* yang mempunyai motif ALGDSGSPLFV.

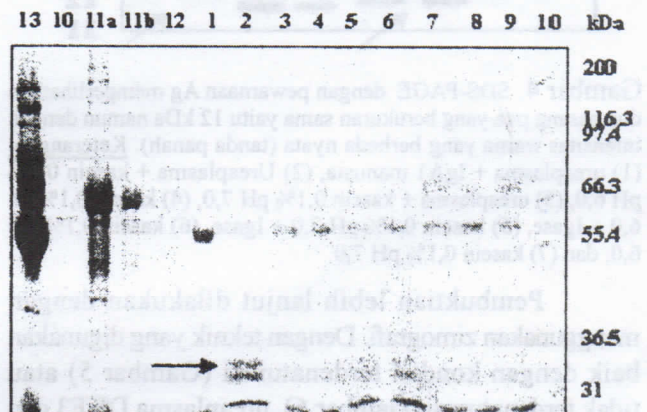


Gambar 6. Zimogram untuk sampel tidak didenaturasi dan tidak direduksi memperlihatkan ureaplasma galur DKF3 (3) dan CX8 (8) tidak membentuk zona jernih degradasi kasein seperti protease kontrol *Daniel* (D). Total protein sel yang dielektroforesis untuk DKF3 ialah 200, 300, 400, 500, dan 600 μ g.

Motif tersebut sangat mirip dengan sekuen konservatif disekitar situs aktif serin GDSGGPL pada endopeptidase serin keluarga kimotripsin-tripsin.²⁶ Spooner *et al.*²⁷ berhasil memperlihatkan hambatan aktivitas protease IgA1 ureaplasma dengan menggunakan inhibitor protease serin 0,1 mM 3-4-dikloroiso kumarin dalam DMSO (dimetil sulfoksida) dan 0,1 dan 1,0 mM di-isopropilfluorofosfat.

Sebaliknya penelitian ini dengan menggunakan inhibitor protease serin PMSF^{28,29} hingga 1,0 mM tidak memperlihatkan hambatan aktivitas protease IgA1 ureaplasma (Gambar 7, 8). Spooner *et al.*²⁷ mengakui adanya ketidak seragaman reaksi hambat aktivitas protease IgA1 ureaplasma. Hasil penelitiannya juga memperlihatkan bahwa aktivitas protease IgA1

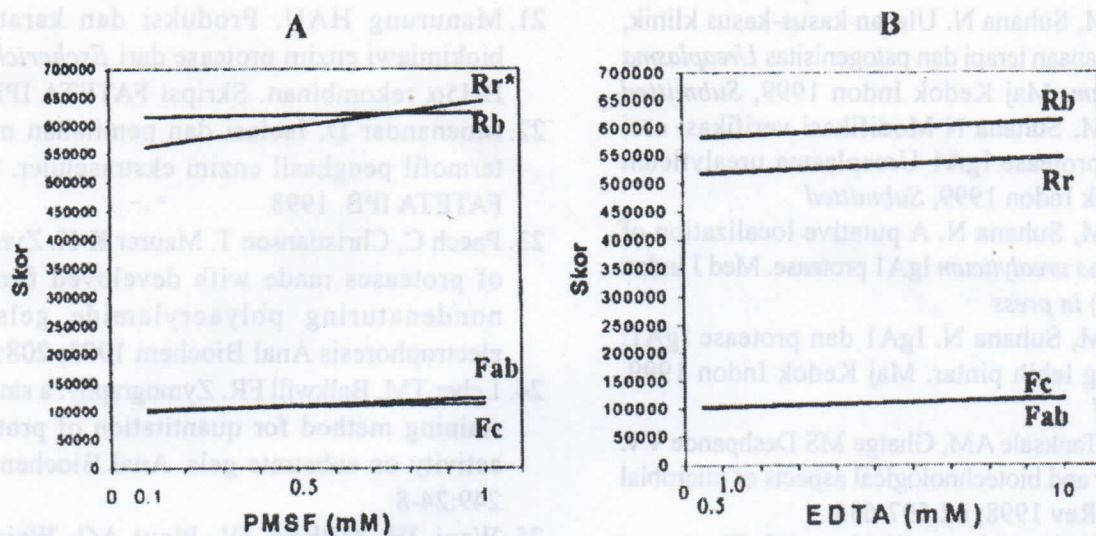
ureaplasma tidak dihambat oleh inhibitor protease serin yang lebih kuat seperti aprotinin, kimostatin dalam DMSO, tosil lisil klorometil keton, tosil fenil alanil klorometil keton dalam methanol, dan leupeptin. Inhibitor protease serin lain yang dapat diuji terhadap aktivitas protease IgA1 ureaplasma ialah peptide asam boronat prolil yang mampu menghambat protease IgA1 *N. gonorrhoeae* dan *H. influenzae*.³⁰ Karena itu tipe protease IgA1 ureaplasma tidak dapat ditentukan dengan pasti sampai telaah molekular lainnya seperti sekuen gen penyandi protease IgA1 ureaplasma mampu membuktikannya.



Gambar 7. Dengan SDS-PAGE tidak terlihat hambatan PMSF dan EDTA terhadap aktivitas protease IgA1 ureaplasma yang ditandai dengan terbentuknya pita 35 dan 32 kDa (tanda panah). **Keterangan:** (1) IgA1 manusia + buffer PBS, (2) IgA1 manusia + Igase, (3) ureaplasma DKF3 + Igase manusia, (4) DKF3 + 0,1 mM PMSF, (5) DKF3 + 0,5 mM PMSF, (6) DKF3 + 0,1 mM PMSF, (7) DKF3 + 0,5 mM EDTA, (8) DKF3 + 1,0 mM EDTA, (9) DKF3 + 10 mM EDTA, (10) penanda protein Mark12 (Novex), (11a) sel ureaplasma (7 μ l), (11b) sel ureaplasma (2 μ l), (12) supernatant dari suspensi sel ureaplasma tanpa IgA1, dan (13) serum kuda.

Kesimpulan dan Saran

Protein total sel ureaplasma tidak memecah fragmen 29 kDa kasein seperti Igase murni *N. gonorrhoeae* yang menghasilkan fragmen berukuran 11 kDa. Selain itu protein total sel ureaplasma kedua galur DKF3 dan CX8 tidak memiliki aktivitas zimogram seperti kontrol positif.



Gambar 8. Skor terhadap fragmen Fc dan Fab memperlihatkan kecenderungan grafik linier yang serupa dengan rantai berat (Rb) dan rantai ringan (Rr) IgA1 manusia pada uji aktivitas protease IgA1 dengan penambahan PMSF 0,1, 0,5 dan 1,0 mM (A) dan EDTA 0,5 dan 1,0 lebih tinggi karena mengikuti hasil pewarnaan gel yang memberikan latar belakang lebih gelap sehingga garis linier yang dibentuk lebih condong ke atas dibandingkan lainnya. (Rr*).

Dengan demikian protease IgA1 juga tidak memiliki karakteristik zimogram. Ketidakkampungan inhibitor protease logam EDTA untuk menginaktivasi protease IgA1 ureaplasma menunjukkan bahwa enzim tersebut bukan protease logam dan tidak menggunakan kofaktor logam untuk aktivasinya. Hasil pengujian dengan inhibitor protease serin PMSF, memperlihatkan bahwa protease IgA1 ureaplasma masih tetap mampu memecah IgA1 manusia dan menghasilkan fragmen 35 dan 32 kDa. Penelitian lain, juga memperlihatkan inhibitor protease serin yang mampu dan tidak mampu menghambat aktivitas protease IgA1 ureaplasma. Sehingga diduga protease IgA1 ureaplasma ini mungkin termasuk tipe protease serin. Dugaan semacam ini baru akan terbukti bila dilakukan isolasi dan sekuensing gen penyandi protease IgA1 sehingga dapat ditentukan dengan tepat tipe proteasenya.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih yang mendalam kepada Lili Rosana untuk diskusi kritis selama penelitian ini berlangsung. Penelitian merupakan bagian pendidikan S3 FMM yang dibiayai oleh program mahasiswa Unggulan S3 Proyek URGE Batch II (1995/1996-1997/1998). Penelitian di Jerman juga terlaksana atas bantuan MTS, dan DAAD. Penulis juga mengucapkan terima kasih yang tulus atas kebaikan hati R. Herrmann, H.-J. Freisleben

Daftar Pustaka

1. Taylor-Robinson D, Gourlay RN. Genus II. *Ureaplasma*. In: Krieg NR, Holt JG. Editors. *Bergey's manual of systematic bacteriology* vo. 1. Baltimore: The Williams and Wilkins; 1984. p.770-5
2. Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA, Staley JT, Williams ST. *Bergey's manual of determinative bacteriology*. Baltimore: The Williams dan Wilkins; 1994.p. 705-15
3. Taylor-Robinson D. Infection due to species of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* an update. *Clin Infect Dis* 1996; 23:671-84
4. Xu C, Sun GF, Zhu YF, Wang YF. The correlation of *Ureaplasma urealyticum* infection with infertility. *Andrologia* 1997; 29:219-26
5. Li H, Guo Y, Sun X. Genital *Ureaplasma urealyticum* infection in varicocele-related infertility. *Chin Med J* 1997; 110:865-8
6. Cassell GH, Waites KB, Watson HL, Crouse DT, Harasawa R. *Ureaplasma urealyticum* intrauterine infection: role in prematurity and disease in newborn. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6:69-87.
7. Abele-Horn M, Peters J, Genzel-Boroviczeny O, Wolff C, Zimmermann A, Gottschling W. Vaginal *Ureaplasma urealyticum* colonization: influence on pregnancy outcome and neonatal morbidity. *Infection* 1997; 25:286-29.

8. Mesak FM, Suhana N. Ulasan kasus-kasus klinik, penatalaksanaan terapi dan patogenisitas *Ureaplasma urealyticum*. Maj Kedok Indon 1999, *Submitted*
9. Mesak FM, Suhana N Modifikasi verifikasi esei aktivitas protease IgA1 *Ureaplasma urealyticum* Maj Kedok Indon 1999, *Submitted*
10. Mesak FM, Suhana N. A putative localization of *Ureaplasma urealyticum* IgA1 protease. Med J Indon 1999; 8(3) *in press*
11. Mesak FM, Suhana N. IgA1 dan protease IgA1: siapa yang lebih pintar. Maj Kedok Indon 1999, *Submitted*
12. Rao MB, Tanksale AM, Ghatge MS Deshpande VV. Molecular and biotechnological aspects of microbial Mol Biol Rev 1998; 62:597-635
13. Milton DL, Norqvist A, Wolfwatz H. Cloning of metalloprotein gene involved in the virulence mechanisms of *vibro anguillarum*. J Bacteriol 1992; 174:7235-44
14. Palmer T. Understanding enzymes. New York: Ellis Horwood; 1991
15. Kleiner DE, Stetler-Stevenson WG. Quantitative zymography: detection of pictogram quantities of gelatinases. Anal Biochem 1994; 218:325-9
16. Leber TM, Balkwill FR. Zymography: a single step staining method for quantitation of proteolytic activity on substrate gels. Anal Biochem 1997; 249:24-8
17. Bingham E, Farrell M, Carroll R. Properties of dephosphorylated [[alpha]]sl-casein: precipitation by calcium ions and micelle formation. Biochem 1972; 11:2450
18. Kilian M, Reinholdt J, Lomholt H, Poulsen K, Frandsen EVG. Biological significance of IgA1 protease in bacterial colonization and pathogenesis: critical evaluation of experimental evidence. APMIS 1996; 104:321-38
19. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. Nature 1970; 227:680-5
20. Kuntjoro S. Karakterisasi biokimiawi enzim protease dari *Bacillus subtilis* DB104 rekombinan. Skripsi FATETA IPB. 1998
21. Manurung HAU. Produksi dan karaterisasi biokimiawi enzim protease dari *Escherichia coli* DH5 α rekombinan. Skripsi FATETA IPB. 1998
22. Moenandar D. Isolasi dan pemilahan mikroba termofil penghasil enzim ekstraseluler. Skripsi FATETA IPB. 1998
23. Paech C, Christianson T, Maurer K-H. Zymogram of proteases made with developed film from nondenaturing polyacrylamide gels after electrophoresis Anal Biochem 1993; 208:249-54
24. Leber TM, Balkwill FR. Zymography: a single step staining method for quantitation of proteolytic activity on substrate gels. Anal Biochem 1997; 249:24-8
25. Wani JH, Gilbert JV, Plaut AG, Weiser JN. Identification, cloning, and sequencing of the immunoglobulin A1 protease gene of *Streptococcus pneumoniae*. Infect Immun 1996; 64:3967-74
26. Plaut AG, Bachovchin WW. IgA1-spesific prolyl endopeptidases: serine type. In: Barrett AJ. Editor, Methods in enzymology, Vol. 244: proteolytic enzymes: serine and cysteine peptidases. New York: Academic Press; 1994. p 137-51
27. Spooner RK, Russell WC, Thirkell D. Characterization of the immunoglobulin A protease of *Ureaplasma urealyticum*. Infect Immun 1992; 60:2544-46
28. Wu X-C, Lee W, Tran L, Wong S-L. Engineering a *Bacillus subtilis* expression - secretion system with a strain deficient in six extracellular protease. J Bacteriol 1991; 173:4952-58
29. Sloma A, Rufo GA, Theriault KA, Dwyer M, Wilson SW, Pero J. Cloning and characterization of the gene for an additional extracellular serine protease of *Bacillus subtilis*. J Bacteriol 1991; 173:6889-95
30. Bachovchin WW, Plaut AG, Flentke GR, Lynch M, Kettner CA. Inhibition of IgA1 proteinases from *Neisseria gonorrhoeae* and *Haemophilus influenzae* by peptide prolyl boronic acids. J. Biol Chem 1990; 265:3738-43

Optimalisasi Tumbuh Kembang Anak Penderita Sindrom Down

Dave Anderson*, Ida Bagus Eka Utama*, **, Leopold Simanjuntak*, **

*Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUD FK-UKI

**Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK-UKI

Abstrak

Sindrom Down adalah kelainan kongenital yang mempunyai tiga bentuk dasar, trisomi 21, translokasi dan mosaik. Ciri-ciri anak penderita sindrom Down saat ini telah banyak digambarkan namun tidak semua anak penderita sindrom Down mempunyai seluruh ciri-ciri tersebut. Anak penderita sindrom Down tumbuh kembang dengan kecepatan yang lebih lambat dibanding anak normal namun dengan kecepatan yang tetap, sehingga optimalisasi tumbuh kembang penting dilakukan agar anak dapat tumbuh kembang dengan kecepatan yang tetap dan mencapai potensi yang seharusnya dapat mereka capai. Tumbuh kembang yang baik dapat tercapai bila anak berada dalam kondisi prima dan terhindar dari gangguan kesehatan. Dengan membantu anak dalam mencapai tahap perkembangannya dan menjaga serta menanggulangi permasalahan kesehatan diharapkan anak mencapai tingkat pertumbuhan dan perkembangannya yang optimal.

Kata Kunci : Anak sindrom Down, tumbuh kembang, optimalisasi.

Abstract

Down syndrome is a genetic abnormality that consist three basic types, trisomy 21, translocation and mosaic. Today there are many Down syndrome characteristics in children described but not all children would have the entire characteristic. Down syndrome children growth in a slower phase than normal children but in a constant speed therefore with regards to growth optimalization for Down syndrome children the aim is a constant growth speed and to achieve a potential that they should have. With avoidance from any health impairment, a children will be in good condition. And an optimal good growth is possible. Through assistance in their growth phase and handling their health problem children with down syndrome will growth optimally.

Key Words : Down syndrome children, growth, optimalization

Pendahuluan

Sindrom Down merupakan penyakit yang disertai ketidakmampuan intelektual yang diagnosisnya dapat segera ditegakkan segera setelah anak lahir. Pertama kali dilaporkan oleh Dr. Langdon Down pada tahun 1866 dan memiliki tiga tipe dasar yaitu, Trisomi 21, Translokasi dan Mosaik.^{1,2}

Trisomi 21 ditemukan pada 95 % anak penderita sindrom Down. Terdapat tambahan kromosom 21 utuh pada setiap sel tubuh. Dalam keadaan normal, sewaktu pembentukan telur atau sperma, satu sel di dalam ovarium atau testis akan membelah membentuk dua sel baru, yang masing-masing mempunyai kromosom sebanyak separuh dari jumlah semula. Dari sel-sel inilah sel telur atau sel sperma berasal. Dalam kasus trisomi 21, pembelahan berlangsung abnormal, sel telur

atau sel sperma mempunyai tambahan sebuah kromosom nomor 21. Proses ini dikenal sebagai *non-disjunction*, karena pasangan kromosom nomor 21 tidak memisah, melainkan tetap bersama-sama di dalam salah satu sel baru.¹⁻³

Translokasi ditemukan pada 3 – 4 % penderita sindrom Down. Hal itu terjadi karena ada kelebihan suatu bagian kromosom 21. Jumlah kromosom normal, namun sebagian atau hampir semua kromosom 21 lepas dan menempel ke kromosom yang lain. Hanya kromosom tertentu yang terlibat dalam tipe translokasi dengan kromosom 21. Mereka adalah kromosom 13, 14, 15, 22 atau kromosom 21 lainnya. Anak penderita sindrom Down karena translokasi tidak berbeda dengan penderita sindrom Down yang disebabkan trisomi. Anak dengan translokasi tidak memiliki tambahan bagian atas kromosom namun hal itu tidak berpengaruh karena bagian ini secara genetik tidak penting.¹⁻³

Mosaik ditemukan pada 1 – 2 % anak penderita sindrom Down, terdapat kelebihan satu kromosom 21 utuh hanya pada sebagian sel tubuh mereka, sedangkan sel lainnya normal. Individu tersebut dikatakan menunjukkan gambaran mosaik, karena sel-sel tubuh mereka seperti sebuah mosaik yang tersusun dari potongan yang berbeda, sebagian normal dan sebagian dengan kromosom tambahan. Meskipun sangat jarang, individu dengan tipe sindrom Down seperti ini dapat memiliki tingkat kecerdasan yang normal.¹⁻³

Anak penderita sindrom Down umumnya tertinggal pada aspek kecerdasan, mental dan dapat disertai masalah kesehatan seperti penyakit jantung bawaan, gangguan tiroid, gangguan kesehatan kulit, masalah pencernaan, gangguan pernapasan, gangguan ortopedi, masalah penglihatan dan pendengaran.⁴⁻⁷ Diperkirakan, ada delapan juta penderita di seluruh dunia dan di Indonesia terdapat sekitar 300.000.⁸

Informasi mengenai sindrom Down di Indonesia saat ini masih sangat kurang. Hal itu menimbulkan *misconception* dan *misunderstanding* terhadap anak penderita sindrom Down dan orang tua serta keluarganya. Masyarakat, karena ketidaktahuannya menyudutkan mereka yang mempunyai anak dengan sindrom Down, muncul berbagai anggapan yang salah terhadap keluarga penderita sindrom Down.

Anak penderita sindrom Down juga rentan terhadap perlakuan diskriminasi semenjak lahir, dari lingkungan sekitarnya bahkan mungkin keluarga.

Membuat anak dengan sindrom Down tidak mendapat perlakuan yang semestinya, anak tersebut tidak mendapat perhatian dan hak – hak seperti anak lainnya. Tidak sedikit orang tua yang memandang anak dengan sindrom Down tidak mampu belajar dan diajar, lalu menelantarkan pendidikan bagi anaknya. Dengan tidak mempunyai ketrampilan penderita tidak dapat hidup mandiri dan akan selalu membutuhkan bantuan orang lain. Sehingga anak dengan sindrom Down dianggap sebagai beban dalam keluarga, hambatan dalam kemajuan dan peningkatan taraf hidup keluarga.

Permasalahan di atas timbul dari ketidaktahuan dan ketidakpedulian, sehingga melalui tulisan ini semoga perhatian terhadap anak-anak penderita sindrom Down dapat ditingkatkan dan muncul usaha-usaha baru untuk memberikan bantuan kepada mereka.

Gambaran Anak Penderita Sindrom Down

Ciri anak penderita sindrom Down saat ini telah banyak digambarkan. Kecuali rendahnya kecerdasan dalam derajat tertentu, tidak semua anak penderita sindrom Down mempunyai seluruh ciri-ciri, banyak anak penderita sindrom Down hanya mempunyai enam atau tujuh ciri saja.

Ciri anak penderita sindrom Down dimulai dari wajah. Bila dilihat dari depan anak penderita sindrom Down biasanya mempunyai wajah bulat dan dari samping wajah cenderung mempunyai gambaran datar. Belakang kepala sedikit rata, dikenal sebagai *brachycephaly*. Mata miring sedikit keatas, seringkali ada lipatan kecil pada kulit yang tegak lurus antara sudut dalam mata dan jembatan hidung dan dikenal sebagai *epichantic/epichantus*. Mata mungkin mempunyai bintik putih atau kuning terang di sekitar pinggiran iris, disebut sebagai bintik Brushfield yang tidak mengganggu penglihatan. Rambut biasanya lemas dan lurus. Leher bayi yang baru lahir memiliki kelebihan kulit pada bagian belakang, sedangkan anak yang lebih besar dan orang dewasa cenderung memiliki leher pendek dan lebar. Rongga mulut sedikit lebih kecil dari rata-rata dan lidahnya sedikit lebih besar, sehingga anak mempunyai kebiasaan menjulurkan lidah. Kedua tangan cenderung lebar dengan jari yang pendek. Jari kelingking kadang hanya mempunyai satu sendi dan sedikit melengkung ke arah jari lain (*bradiklinodaktili*).

Telapak tangan memiliki satu alur melintang (*simian crease*). Bila ada dua garis, keduanya mungkin memanjang melintasi tangan (*palmar crease*). Kedua kaki cenderung pendek dan gemuk dengan jarak yang lebar antara ibu jari dan telunjuk. Tungkai dan leher anak-anak kecil penderita sindroma Down sering hipotonus. Ukuran tubuh dan berat badan biasanya kurang dari rata-rata.^{1,3,5,9,10}

Perkembangan Anak Penderita Sindrom Down

Anak penderita sindrom Down seperti halnya anak normal bervariasi dalam perkembangannya, sebagian berkembang lambat, sebagian lagi cepat. Perkembangan anak penderita sindrom Down berada dalam kecepatan yang tetap. Terdapat perbedaan perkembangan dengan perkembangan anak normal, yang semakin lebar sejalan dengan usia. Dalam perkembangan anak penderita sindrom Down, yang penting mempertahankan perkembangan dalam kecepatan yang tetap, dan bukan mengejar berapa bulan atau tahun anak penderita sindrom Down tertinggal dari anak seusianya yang normal (Tabel 1).^{1,3,11}

Tumbuh kembang pada anak dengan Sindrom Down terkait lima aspek seperti terlihat pada Tabel 2 hingga 5. Pertama komunikasi, digambarkan sebagai cara yang digunakan anak untuk berinteraksi dengan orang lain, seperti melihat, menunjuk, tersenyum dan berbicara. Termasuk bagaimana anak memperhatikan dan mendengar orang lain, juga bagaimana anak itu mengerti serta berbicara. Ke dua sosial – emosional, dipusatkan pada bagaimana anak belajar siapa dirinya, apa perasaan mereka, bagaimana harus bersikap dan bagaimana cara membangun pertemanan. Ke tiga kognitif dan bermain, dengan melihat anak lain berkembang, anak belajar melalui bermain. Mereka membangun pikiran - alasan, bagaimana mereka berproses dan mengingat informasi. Ke empat motorik dan sensorik, diarahkan pada bagaimana perkembangan motorik kasar dan halus serta menggunakan indera, dan pergerakan untuk menjelajah dunianya. Ke lima kemandirian, dimulai dengan melihat kemandirian anak dalam makan, tidur, mandi, buang air besar–kecil dan berpakaian.¹²

Tabel 1. Tumbuh Kembang Anak Penderita Sindrom Down dibanding Anak Normal

Area of Development	Milestone	Age Range	
		Down Syndrome	Other Children
Gross motor skills (Moving Around)	Hold head steady in sitting position	3-9m	1-4m
	Sits alone	6-16m	5-9m
	Stands alone	12-38m	9-16m
	Walks alone	13-48m	9-17m
Fine Motor skills and eye hand coordination	Follow objects with eyes	1.5-8m	1-3m
	Reaches out and grasps object	4-11m	2-6m
	Passes object from hand to hand	6-12m	4-8m
	Builds a tower of two cubes	14-32m	10-19m
	Copies a circle	36-60m	24-40m
Communication skills	Babbles "DaDa", "MaMa"	7-18m	5-14m
	Responds to familiar words	10-18m	5-14m
	First words spoken with meaning	13-36m	10-23m
	Show needs by gesture	14-30m	11-19m
	Two word phrases	18-60m	15-23m
Personal and social skills	Smiles when talked to	1.5-4m	1-2m
	Feeds self with biscuit	6-14m	4-10m
	Drinks from cup	12-23m	9-17m
	Dry by day	18-50m	14-36m
	Bowel control	20-60m	16-48m

Sumber : *Development Journal for babies and children with Down Syndrome, 2006*

Optimalisasi Tumbuh-Kembang Bayi Baru Lahir

Perkembangan komunikasi/bahasa

Bayi penderita sindrom Down yang baru lahir biasanya lebih responsif terhadap suara. Penting bagi orang tua sedini mungkin berbicara secara berirama disertai ekspresi kepada bayinya. Bayi merespons dengan menghentikan gerakan serampangan yang biasa dilakukannya. Sebagai gantinya ia membuat gerakan lebih kecil, mengikuti irama suara orang tua. Bila orang tua berhenti berbicara dan menatap bayi dengan pandangan kosong, bayi akan tampak bingung dan akan bergerak dalam pola berlebihan seolah-olah mencari perhatian orang tua.^{1,12}

Perkembangan sosial-emosional

Hubungan yang dekat dan hangat sangat penting, karena memberikan rasa aman secara emosional yang akan sangat membantu perkembangannya. Menunjukkan respons terhadap apa yang ingin disampaikan, membantu bayi mengatur situasi emosinya. Hal itu membantu bayi untuk menenangkan diri. Umumnya bayi penderita sindrom Down ekspresif secara emosional dan sensitif terhadap emosi orang lain. Bayi memerlukan orang tuanya untuk bereaksi dalam hal yang mereka mengerti. Kadang orang tua perlu melebih-lebihkan respons dan menunggu respons bayi lebih lama.^{1,12}

Perkembangan motorik

Kontrol tangan bayi lemah dan dapat mencakar muka sendiri pada waktu berusaha menggerakkan tangan ke arah mulut. Pada waktu berbaring telentang bayi dapat dalam posisi 'paha kodok' dan pada waktu telungkup kedua tungkai dapat terletak pada satu garis lurus dengan tubuh dan bokong lebih datar dari pada bokong bayi normal. Sebagian bayi sering mengantuk dan harus dibangunkan untuk diberi makan, sebagian lainnya dapat sangat waspada dan menghabiskan banyak waktu dalam keadaan terjaga dan menangis tanpa sebab jelas. Bayi biasanya memiliki tangisan halus karena rendahnya tonus otot antar iga dan perut. Kekuatan mengisapnya juga kurang efektif sehingga waktu makan dapat menjadi lebih lama. Dengan kesabaran dan ketekunan kebanyakan bayi dengan sindrom Down dapat menyusu dengan baik.^{1,12}

Optimalisasi Tumbuh-Kembang Selama Tahun Pertama

Perkembangan komunikasi/bahasa

Anak berkomunikasi melalui tangisan yang berlainan, masing-masing menunjukkan kebutuhan yang berbeda. Pada awal tahun pertama, orang tua biasanya mulai mengenali tangisan anak mereka sebagai tangisan yang berbeda daripada tangisan anak lain. Berceloteh rata-rata meningkat selama tahun pertama dan pada usia enam bulan anak dengan sindrom Down mulai menikmati celotehan bagi proses berbicara yang berikutnya. Orang tua dapat merangsang pembicaraan sederhana dengan mengikuti apa yang anak bicarakan dan lakukan dan berhenti berbicara ketika anak menjawab untuk mengajarkan giliran dalam berbicara, hal yang penting dalam komunikasi.^{1,12}

Perkembangan Sosial-emosional

Tahun pertama merupakan saat terjadi peningkatan menyolok dalam daya tanggap. Sejak usia tiga bulan, ia mulai mengenali wajah yang sering dilihat, tetapi pada usia sekitar 12 bulan ia cenderung menunjukkan rasa tidak senang bila diberikan kepada orang asing. Jenis respons dan derajatnya bervariasi dari seorang anak ke anak lain. Bergantung pada berapa banyak orang yang biasa ditemui sang anak selama masa bayi. Pada akhir tahun pertama, jelas tampak ia lebih tegas dan bersemangat.^{1,12}

Perkembangan Motorik

Mendekati pertengahan tahun pertama, rata-rata anak penderita sindrom Down mulai meraih benda yang berada di luar jangkauannya. Ia belajar bermain dengan benda tersebut. Pada tahap itu, anak bermain dengan menempatkan benda-benda ke dalam mulutnya, menggoyang atau membentur-benturkannya. Hal itu merupakan tahap sangat penting, kontrol tangan meningkat dan anak belajar memanipulasi benda serta menemukan kemungkinan baru. Pada akhir tahun tersebut ia sudah mampu memegang benda dengan kedua tangan, memindahkan suatu benda dari tangan ke tangan dan memungut benda kecil dengan menggunakan jari serta menyapunya dengan telapak tangan. Pada akhir tahun pertama, konsepnya atas benda telah berkembang dan rata-rata sudah mampu berdiri sendiri sendiri tanpa bantuan. Pada usia ini ia juga sudah dapat minum dari cangkir, bila cangkir tersebut dipegangkan untuknya.^{1,12}

Optimalisasi Tumbuh-Kembang Anak Tahun Kedua

Perkembangan Komunikasi/bahasa

Selama tahun kedua, anak penderita sindrom Down menunjukkan peningkatan pemahaman bahasa. Pemahaman kegunaan benda yang sudah dikenalnya dapat ditunjukkan misalnya bila anak diberikan sebuah sendok, sebuah sendok dapat diletakkan di dalam mulut, sikat rambut di atas kepala. Rata-rata anak penderita sindrom Down dapat mengatakan satu atau dua kata pada tahun kedua. Pada waktu mempelajari kata-kata baru, anak-anak terikat pada pandangan referensi. Anak melihat pada sebuah benda dan orang tua mengikuti garis pandangannya untuk melihat yang menarik perhatian anak. Orang tua kemudian memberikan nama pada benda yang sama-sama mereka lihat, dengan cara ini anak mempelajari nama suatu obyek.^{1,12}

Perkembangan sosial-emosional

Pada sebagian anak, respons negatif terhadap orang asing awalnya berlebihan dan anak tersebut menangis manakala melihat wajah baru atau melekat erat pada orang tuanya sewaktu mereka pergi ke luar. Bila anak sangat ketakutan terhadap orang asing, anak dapat dipegang sewaktu memasuki suatu tempat. Anak dibiarkan tetap bersama orang tua sampai merasa cukup nyaman untuk mulai bergerak. Orang tua dapat meminta orang asing yang bermaksud baik menunda membuat pendekatan sampai anak menjadi terbiasa. Setelah merasa yakin, ia akan membuat pendekatan singkat namun biasanya akan segera kembali ke sisi orang tua bila merasa tidak aman. Pada akhir tahun kedua, rata-rata anak sudah bisa menguasai cangkrik setengah penuh tanpa bantuan dan mampu makan dengan tangan. Ia juga mampu melambaikan selamat tinggal dan menikmati permainan interaktif seperti bertepuk tangan.^{1,12}

Perkembangan motorik

Selama tahun kedua kehidupan, rata-rata anak berkembang dari duduk sendiri melalui proses merangkak sampai akhirnya berdiri. Kebanyakan anak tidak dapat berjalan tanpa bantuan sampai tahun berikutnya. Tonus otot yang rendah pada tungkai membuat kebanyakan anak menyeret tungkai mereka di belakang sewaktu merangkak. Sebagian anak bergeser dengan menyeret tungkai diatas bokong atau berguling

dari sisi ke sisi untuk dapat bergerak. Sampai akhirnya anak mulai dapat berdiri dengan bantuan, makin lama anak akan makin sering berusaha berjalan dan semakin sering menyukai berjalan tanpa bantuan.^{1,12} Pada awal tahun kedua menjadi lebih mahir dalam memungut benda kecil, juga mampu menggunakan jari telunjuk dan ibu jarinya bersama-sama untuk memungut benda kecil. Pada tingkat ini, setelah mempelajari bagaimana memegang sebuah benda, anak belajar bagaimana melepaskan benda itu. Anak sering melempar dengan segala sesuatu yang ada pada di tangannya. Saat ini merupakan saat yang sangat menjengkelkan bagi orang tua, khususnya bagi yang kurang sabar. Orang tua mengharapkan anaknya mempelajari ketrampilan yang lebih konstruktif seperti membangun balok mainan, menyusun *puzzle*, dan menggambar. Semua anak akan melalui fase ini, namun pada sejumlah anak agak berlebihan dan lama.^{1,12}

Perkembangan kognitif

Rata-rata anak menunjukkan konsep yang lebih rumit pada akhir tahun kedua. Pemahamannya akan bentuk membuatnya mampu menempatkan suatu lingkaran sisipan ke dalam lubang bundar. Ia masih membanting benda dan menempatkannya ke dalam mulut. Pemahamannya tentang benda meningkat dengan mengetahui benda-benda walau tidak terlihat olehnya, misalnya benda yang disembunyikan seperti permen yang dibungkus. Mendekati akhir tahun kedua ia memahami bahwa benda-benda dapat dipergunakan sebagai perkakas dan ada hubungannya antara aksi dan akibat menjadi lebih jelas baginya. Sebagai contoh ia akan menarik taplak meja untuk memperoleh benda yang diluar jangkauannya.^{1,12}

Optimalisasi Tumbuh-Kembang Anak Batita

Perkembangan komunikasi/bahasa

Pada rata-rata anak penderita sindrom Down, bahasa berkembang dengan cepat selama tahun ketiga. Anak memiliki pemahaman bahasa yang jauh lebih besar dan sudah mampu mengambil benda menurut permintaan. Pada akhir tahun ketiga ia mampu menyusun dua kata bersama-sama membentuk satu kalimat. Kalimatnya masih sangat sederhana, namun mencerminkan peningkatan yang besar dalam kemampuan ekspresi. Pada sejumlah anak,

perkembangan bahasa tertinggal dibanding bidang lainnya. Anak yang memiliki kesulitan khusus dalam mempelajari bahasa sering terbantu dengan belajar memberi isyarat dan mengucapkan. Seorang ahli wicara dapat mengajar menggunakan isyarat selain usaha mengucapkan kata-kata. Kata-katanya mungkin tidak dapat dipahami, namun seringkali isyaratnya dapat dimengerti. Orang tua kadang-kadang cemas anak mereka akan terus menggunakan bahasa isyarat dan bukan bicara. Penggunaan isyarat mengurangi rasa frustrasi anak, meningkatkan ketrampilan komunikasinya dan membantu penggunaan bahasanya. Banyak anak yang diajari bahasa isyarat akan mengembangkan pembicaraan yang lebih jelas dan pada akhirnya berhenti menggunakan bahasa isyarat. Bahasa isyarat pertama yang diajarkan adalah untuk kata-kata yang paling dibutuhkan anak dalam komunikasi setiap hari.^{1,12}

Perkembangan sosial/emosional

Peningkatan kemampuan menyebabkan peningkatan keinginan untuk berotonomi. Anak usia satu sampai dua tahun yang semula 'mudah' sekarang menjadi lebih 'sulit'. Ia menggunakan segala sesuatu tanpa pertimbangan. Hal itu tingkatan yang harus dilalui, supaya anak meningkat rasa percaya dirinya. Anak seringkali memaksa melakukan sesuatu dengan suasana hati berubah-ubah, yang membingungkan dirinya sendiri dan orang tuanya.

Anak penderita sindrom Down seringkali memiliki kesulitan mengunyah yang ditunjukkan dengan lebih suka makanan lunak. Pada pertengahan tahun ketiga, mereka biasanya mulai beradaptasi terhadap makanan yang sedikit lebih keras. Latihan ke 'belakang' (*toilet training*), biasanya sudah dapat dimulai sejak umur 30 bulan. Orang tua perlu menunggu keinginan buang air kecil atau buang air besar. Langkah pertama adalah membuat anak terbiasa dengan pispot. Anak di beri kesempatan duduk di atas pispot dengan pakaian utuh. Bila pada tingkatan ini ataupun tingkat selanjutnya bereaksi negatif, sebaiknya menunda latihan sampai beberapa minggu supaya ia siap. Anak ditempatkan di atas pispot dalam waktu singkat (kira-kira 2-5 menit) pada saat-saat ia biasa buang air besar. Bila tidak ada pola buang air besar yang jelas, anak di tempatkan di atas pispot, dengan memberikan banyak pujian. Selama beberapa waktu anak masih harus diingatkan untuk penggunaan pispot.^{1,12}

Perkembangan motorik

Antara usia 2-3 tahun, rata-rata anak sindrom Down menjadi lebih mahir pada pekerjaan motorik umum. Pada akhir tahun ketiga, ia berjalan dengan kontrol yang lebih baik sehingga dapat menarik mainan kecil dengan seutas tali dan menaiki tangga bila tangannya dipegangi. Pada usia tiga tahun, anak telah mengembangkan koordinasi yang baik sehingga mampu mendudukkan dirinya pada sebuah bangku kecil, dan menendang bola kecil. Melempar benda-benda sudah berhenti pada saat ini dan mulai jarang memasukkan benda ke dalam mulut atau membentur dan mengibaskannya. Dapat menyusun balok mainan, menumpuk mainan dan menuangkan cairan dari satu cangkir ke cangkir lain tanpa menumpukkannya. Menyuruh anak melakukan hal tertentu menjadi lebih mudah karena pada usia ini ada kecenderungan meniru. Dengan perkembangan kemampuan motorik, anak menjadi aktif dan penuh rasa ingin tahu, namun hanya memiliki sedikit pengertian akan bahaya umum, dan perlu diawasi ketat.^{1,12}

Optimalisasi Tumbuh-Kembang Anak Pra-Sekolah (Usia 3-5 Tahun)

Perkembangan komunikasi/bahasa

Rata-rata anak penderita sindrom Down pra-sekolah dapat menyebutkan namanya bila ditanya, dan menamai banyak benda. Kalimat semakin panjang dan bagian percakapan baru seperti kata ganti dan kemudian kata sifat serta kata keterangan mulai bermunculan. Masih terdapat kesalahan tatabahasa dan sering salah ucap. Suatu bunyi seringkali menggantikan bunyi yang lain dan bunyi tertentu dihilangkan dari perkataan. Anak sudah dapat mendengarkan cerita dan sajak kanak-kanak yang lebih rumit dan seringkali dapat mengulangnya. Komunikasi masih tetap lebih banyak bersifat satu arah dari pada percakapan dua arah. Pertanyaannya merupakan pertanyaan berbentuk apa namun belum berupa di mana, siapa dan mengapa.^{1,12}

Perkembangan sosial/emosional

Pada usia 3-4 tahun, rata-rata anak telah cukup tenang, walaupun kadang-kadang bersifat negatif namun masih lebih mudah dikontrol dan lebih merasa mampu. Latihan toilet berlangsung dengan baik. Hal itu membutuhkan waktu, dan menjelang usia lima tahun dapat menarik dan menurunkan celananya dan mencuci

tangan setelah menggunakan toilet. Pada usia empat tahun, ia makan dengan lebih mandiri di meja makan dan hanya memerlukan bantuan untuk memotong makanan. Anak lebih toleran terhadap anak lain di sekelilingnya, tetapi masih bermain dengan permainannya sendiri daripada bermain dengan mereka.^{1,12}

Perkembangan motorik

Anak pra-prasekolah semakin cakap dalam bentuk perkembangan itu. Pada usia tiga tahun, rata-rata anak dapat menaiki tangga sendiri. Pada mulanya, anak tangga dinaiki dengan dua kaki, namun pada usia lima tahun ia mulai dapat menggunakan kakinya bergiliran, masing-masing untuk tiap anak tangga. Ia tidak menggunakan kakinya bergiliran ketika menuruni tangga sampai usia tujuh atau delapan tahun. Pada usia tiga setengah tahun, ia dapat membawa kursi kecil ke meja dan duduk sendiri. Pada usia empat setengah tahun kontrol tungkainya begitu baik sehingga dapat meniru gerakan menyilang dan menjulurkan tungkai serta berjalan jarak dekat sambil berjingkat. Melempar dan menendang bola dilakukan dengan lebih cepat. Pada usia lima tahun lari semakin baik koordinasinya dan mampu mengubah perjalanan guna menghindari benda yang menghalangi lintasannya. Pada usia tersebut ia dapat mengayuh sepeda roda tiga. Pada usia tiga tahun, rata-rata anak ini mampu membuka botol kecil dengan gerakan memutar. Ia juga dapat menggambar garis lurus tanpa contoh dan pada akhir tahun ketiga dapat membolak-balik halaman, satu per satu. Pada usia empat tahun dengan sejumlah latihan ia dapat merangkai manik-manik. Sekarang ia lebih mampu merapikan mainannya dan bahkan mengemas benda kecil ke dalam sebuah kotak. Ia juga lebih mahir mengerjakan *puzzle* dan membangun bangunan tinggi dengan beberapa balok mainan. Pada usia lima tahun ia dapat mencontoh sebuah lingkaran.^{1,12}

Perkembangan kognitif

Pada usia ini, fungsi intelektual biasanya menjadi lebih mudah untuk dinilai. Daya ingatnya membaik dan umumnya mampu mengulang urutan pendek angka yang baru didengar. Ia mulai mengerti konsep ukuran dan tahu perbedaan antara besar dan kecil. Lebih mampu memecahkan masalah secara mental dan tidak perlu mencontoh untuk mencapai pemecahan. Hal itu dapat terlihat dari kemampuannya menempatkan *puzzle* di tempat yang tepat.^{1,12}

Optimalisasi Tumbuh-Kembang Anak Sekolah Dasar (Usia 5 - 12 Tahun)

Perkembangan komunikasi/bahasa

Sewaktu anak bersekolah, umumnya anak penderita sindrom Down memiliki banyak sekali perbendaharaan kata. Hanya masih malu dan tidak banyak berbicara sewaktu ke luar rumah. Di rumah seringkali ia lebih cerewet dan banyak bertanya. Pada usia sekitar 6 - 7 tahun pertanyaan yang dimulai dengan di mana dan siapa mulai muncul dan sekitar usia 10 tahun pertanyaan mengapa mulai muncul. Bahasa merupakan wilayah perkembangan yang paling bervariasi pada anak penderita sindrom Down, dan banyak anak, tertinggal dalam bidang ini.^{1,12}

Perkembangan sosial/emosional

Penderita sindrom Down biasanya dapat melakukan aktivitas sehari-hari dengan lebih baik dalam menolong diri sendiri dan hubungan sosial dari pada kemampuan intelektual mereka. Rata-rata anak dapat menggunakan pisau untuk memotong sejak usia sekitar 10 tahun. Berpakaian menjadi semakin mandiri walaupun mungkin agak lambat. Kancing dapat dikuasai pada usia 10 tahun. Mandi sendiri, menggunakan sikat gigi, membuang ingus dan menyisir serta menyikat rambut juga dapat dikuasai sekitar usia ini.^{1,12}

Perkembangan motorik

Ketrampilan motorik umum lebih diperhalus selama periode itu. Tonus otot meningkat dan sendi kehilangan sebagian mobilitas abnormalnya. Pada usia 10 tahun ia dapat memanjat, mengayun dan meluncur serta mampu menangkap bola dengan cukup baik. Sejak itu, kekuatan, koordinasi dan ketahanan menunjukkan perbaikan yang tetap. Pada usia 10 tahun, umumnya anak sudah mampu menggambar figur manusia yang dapat dikenali dan gambar sederhana rumah dan benda yang sudah dikenal lainnya. Melipat, menggunting, memasang benang, merekatkan juga menjadi semakin tepat dan cepat pada usia ini. Di antara usia 10 - 12, semakin banyak bentuk yang dapat dicontoh misalnya alfabet dan angka dapat dikenali dan dilukiskan kembali.^{1,12}

Perkembangan Kognitif

Sepanjang periode tersebut, rata-rata anak tetap sangat konkrit dalam hal berpikir dan memahami berbagai hal secara harfiah. Ia percaya bahwa penyebab bersifat motif, misalnya apel jatuh dari pohon karena ia menghendaki untuk jatuh. Ia memahami segala sesuatu di sekelilingnya sebagai sesuatu yang sungguh ada, tanpa memodifikasikan hal itu berdasarkan pengalaman, misalnya burung bangau membawa bayi. Peraturan dilihat dengan kaku dan menjadi bingung menghadapi kelonggaran atau kekecualian.^{1,12}

Gangguan Kesehatan Terkait Sindrom Down Seperti semua anak, anak penderita sindrom Down memperoleh manfaat dari cara hidup sehat. Hal itu mencakup lingkungan keluarga yang penuh perhatian, makan dengan menu seimbang, udara segar yang cukup serta latihan jasmani. Selain cara hidup sehat, anak perlu menjalani pemeriksaan teratur untuk deteksi dini masalah kesehatan (Tabel 2), sebelum masalah tersebut menyebabkan kerusakan luas dan sulit diobati yang akan menghambat tumbuh kembang anak.^{1,3,6}

Tabel 2. Gangguan Kesehatan pada Anak Penderita Sindrom Down

Kelainan Jantung Kongenital (30-40%)	<i>Atrioventricular Septal Defect, Ventricular Septal Defect/Atrial Septal Defect</i>
Tiroid	Hipotiroid (15-20 %), Hipertiroid (<i>Grave disease</i>), <i>Growth hormone deficiency</i>
Kulit ($\pm$ 10 %)	Dermatitis atopik, <i>Alopecia aerata</i>
Gastrointestinal	Aganglionic megacolon (<i>Hirschprung disease</i>), Annular pancreas, Atresia duodenal dan Stenosis duodenal, Anus Imperforata, Fistula tracheo-esophageal, Stenosis Pyloris, Gangguan motilitas Esofageal dan Refluks gastro-esofageal, Malabsorpsi
Traktus Respiratorius	Infeksi pernapasan, Sleep apnea
Muskuloskeletal	Skoliosis, Dislokasi sendi, <i>Atlanto-axial instability</i> (20 %)
Penglihatan (70 %)	Katarak kongenital, strabismus, rabun dekat, rabun jauh, blepharitis, konjungtivitis.

Sumber : *What are the Medical Problems Associated with Down Syndrome?*, 1999

Pemeriksaan bayi baru lahir

Pemeriksaan kesehatan pertama adalah pemeriksaan bayi segera setelah kelahiran. Pemeriksaan dilakukan oleh seorang dokter ahli anak dan dilaksanakan di hadapan kedua orang tua sehingga mereka mempunyai kesempatan melihat apa yang dikerjakan dan dapat mengajukan pertanyaan. Pemeriksaan jantung perlu dilakukan untuk melihat

kemungkinan kelainan jantung bawaan. Saat lahir jantung mengalami perubahan dari keadaan tidak bernapas ke bernapas hingga sejumlah kelainan tidak dapat dideteksi sampai berusia enam minggu. Satu-satunya uji darah khusus yang perlu dilakukan saat baru lahir adalah uji kromosom dan tiroid. Uji kromosom harus dilakukan terhadap darah semua anak tersangka sindrom Down, walaupun diagnosis dapat

ditegakkan dari luar penampilan bayi. Pada kasus translokasi, kedua orang tua harus juga menjalani uji kromosom. Uji fungsi tiroid dilakukan secara rutin guna deteksi dini defisiensi tiroid sehingga dapat diobati sebelum menyebabkan kerusakan intelektual.^{1,6,9}

Uji Penglihatan

Pemeriksaan terperinci pertama harus dilaksanakan antara usia sembilan bulan dan satu tahun oleh seorang dokter ahli mata. Setelah usia satu tahun, anak penderita sindrom Down harus menjalani pemeriksaan tahunan atas penglihatannya sampai usia 10 tahun. Setelah usia tersebut, pemeriksaan dilaksanakan setiap dua tahun.^{1,13}

Uji Pendengaran

Uji pendengaran dilakukan pertama kali diantara usia sembilan dan dua belas bulan. Setelah itu pendengaran harus diperiksa setiap tahun sampai usia 10 tahun. Setelah usia 10 tahun, pendengaran perlu diperiksa setiap dua tahun sekali. Perlu disadari bahwa uji pendengaran harus dilaksanakan, walaupun anak kelihatannya mendengar dengan baik. Hilangnya pendengaran ringan, yang hanya mengenai frekuensi bunyi tertentu dapat berlangsung tanpa terdeteksi kecuali dilakukan uji pendengaran yang cermat. Hilangnya pendengaran walaupun sedikit akan dapat mengganggu pemahaman bahasa, ketepatan percakapan dan kemampuan belajar.^{1,13}

Infeksi saluran pernafasan atas

Infeksi saluran pernafasan atas paling sering terjadi pada waktu mulai mengikuti kelompok atau kelas pra-sekolah dan pada waktu masuk sekolah. Biasanya anak mengalami pilek, demam dan batuk. Jarang berkembang menjadi pneumonia dan batuknya lebih sering akibat infeksi tenggorokan dari pada infeksi dada. Saluran udara yang relatif sempit (tuba eustachii dan rongga hidung) menyebabkan sejumlah anak lebih menderita ketika mengalami batuk pilek ini.^{1,6}

Mata dan penglihatan

Penglihatan anak perlu diperiksa secara teratur karena kecenderungan timbulnya gangguan penglihatan dekat (hipermetrop) dan gangguan penglihatan jauh (miopia). Mata juling sering ditemukan dan biasanya bersifat konvergen. Kelainan tersebut dapat dioperasi guna mengoreksi kesejajaran kedua mata. Hal itu

penting bukan hanya untuk penglihatan anak namun juga bagi penampilannya. Nistagmus merupakan kelainan yang sering ditemukan karena otak tidak dapat mengontrol dengan tepat pergerakan otot sekeliling bola mata. Katarak dapat terjadi yang biasanya memadat dan mengganggu penglihatan. Dalam hal itu katarak perlu diangkat dengan operasi. Keratokonus merupakan kondisi kornea berbentuk kerucut. Gangguan penglihatan yang menyertai biasanya dapat dikoreksi dengan kacamata. Keratokonus biasanya berkembang paling cepat pada masa remaja lanjut dan dewasa dini.^{1,6,13}

Otot, tulang dan persendian

Anak-anak penderita sindrom Down seringkali memiliki persendian yang sangat mobil. Hal itu, seperti halnya tonus rendah, akan berkurang bersamaan dengan bertambahnya usia dan jauh berkurang setelah usia 10 tahun. Tonus otot yang rendah dan sendi yang mobil menyebabkan sebagian tubuh akan mendapat posisi yang abnormal. Bila berlangsung lama terutama pada anggota gerak, tulang akan tumbuh abnormal. Bayi tidak boleh tidur tengkurap dengan kedua kaki memutar ke dalam karena, di kemudian hari saat berjalan kedua kaki akan melengkung kedalam. Karena tonus rendah, anak-anak penderita sindrom Down seringkali duduk dalam posisi huruf W. Bila berlangsung lama, posisi itu menyebabkan tulang femur melengkung ke dalam. Bila anak melewati banyak waktu dalam posisi tersebut, usahakan mengubahnya dengan menyilangkan kedua tungkai bawah atau lurus di depan. Tonus otot yang rendah juga berakibat anak penderita sindrom Down cenderung memiliki kaki datar. Kaki datar akan semakin baik sejalan dengan waktu. Pada sekitar 20% anak penderita sindrom Down ditemukan peningkatan mobilitas sendi atlanto-aksial, hingga persendian itu tidak stabil yang dapat berakibat terjadi dislokasi. Sumsum tulang belakang dapat tertekan oleh tonjolan tulang aksis (prosesus odontoid) dan mengalami kerusakan. Akibatnya terjadi kelumpuhan anggota gerak dan mengganggu fungsi tubuh lainnya seperti pernafasan dan kandung kemih. Satu-satunya cara deteksi adalah dengan pemeriksaan radiologi leher. Semua anak penderita sindrom Down harus menjalani pemeriksaan tahunan untuk deteksi kemungkinan penekanan sumsum tulang belakang, seperti perubahan kekuatan, tonus dan refleks anggota gerak. Bila ada kelainan maka jenis olah raga harus dibatasi.^{1,3,6,13}

Kulit

Kelainan kulit bervariasi dan tidak spesifik. Dapat berupa hiperkeratosis, alopesia areata dan adenoma kelenjar keringat.^{3,6}

Kelenjar Tiroid

Hipotiroidisme dapat bersifat kongenital atau didapat. Hipotiroidisme sulit dikenali pada stadium dini karena hipotiroidisme dan sindrom Down memiliki sejumlah gejala serupa. Karena itu dianjurkan untuk mendeteksi kemungkinan hipotiroidisme pada semua anak penderita sindrom Down. Hipotiroidisme dapat mengganggu fungsi sistem saraf pusat.^{1,4,6}

Usus

Atresia duodeni ditemukan pada 10-15 persen bayi penderita sindrom Down. Kondisi itu menimbulkan masalah selama periode baru lahir. Muntah biasanya timbul beberapa jam setelah lahir dan bagian atas lambung kembung. Atresia duodeni diobati dengan operasi membuang bagian usus yang tersumbat dan duodenum disambungkan kembali. Penyakit Hirschprung menimbulkan konstipasi biasanya pada periode baru lahir atau masa bayi. Perut membesar dan bayi muntah-muntah. Pengobatan awal (kolostomi) ditujukan untuk mempersiapkan operasi bypass dikemudian hari, ketika anak sudah cukup besar.^{1,6}

Jantung

Sepertiga anak dengan sindrom Down dilahirkan dengan kelainan jantung. *Atrioventricular septal defect* (AVSD) merupakan kelainan jantung yang paling sering ditemukan. Kelainan itu dapat parsial atau komplit. Pada AVSD parsial pembedahan untuk menutup lubang dan memperbaiki katup biasanya dianjurkan pada usia sekitar 2 - 4 tahun karena pada awalnya banyak anak-anak tidak menunjukkan kelainan. AVSD komplit merupakan kelainan yang lebih berat, bayi dapat diberi digitalis untuk memperlambat denyut jantung dan membuat pompa jantung menjadi efektif. Diuretik diberikan untuk membantu paru-paru bayi. Pengobatan AVSD komplit adalah operasi sewaktu bayi. *Ventricular septal defect* (VSD) pada sejumlah anak menjadi lebih kecil sewaktu jantung tumbuh bahkan pada beberapa kasus lubang dapat menutup sendiri. Pada anak dengan lubang yang besar terdapat resiko kerusakan pembuluh paru akibat meningkatnya aliran darah sehingga penting perbaikan VSD semasa bayi. *Patent Ductus Arteriosus* (PDA) terjadi bila duktus gagal menutup setelah lahir. Paru menjadi kaku karena darah yang melewatinya berlebihan dan akan muncul sesak nafas, sulit makan serta infeksi. PDA diatasi dengan jalan menutup duktus tersebut.^{1,3,6,14}

Kesimpulan

Sindrom Down adalah salah satu kelainan kongenital yang dapat ditegakkan ketika bayi lahir. Mempunyai tiga bentuk dasar, trisomi 21, translokasi dan mosaik. Mosaik adalah tipe sindrom Down yang paling ringan, namun jarang ditemukan dan mempunyai kelainan paling sedikit.

Anak penderita sindrom Down tumbuh kembang dengan kecepatan lebih lambat dibanding anak normal namun dengan kecepatan tetap, sehingga optimalisasi tumbuh kembang perlu dilakukan agar proses tumbuh kembang berlangsung dengan kecepatan yang tetap dan anak dapat mencapai potensi yang seharusnya. Ada lima aspek yang perlu diperhatikan dalam tumbuh kembang anak yaitu, komunikasi, sosial-emosional, kognitif, motorik dan kemandirian. Tumbuh kembang yang baik dapat tercapai bila anak berada dalam kondisi kesehatan yang prima. Anak dengan sindrom Down sejak lahir berada dalam resiko tinggi sehingga perlu dilakukan pemeriksaan berkala untuk deteksi dini gangguan kesehatan.

Dengan membantu anak penderita sindrom Down dalam mencapai tahap perkembangannya dan menjaga serta menanggulangi permasalahan kesehatannya diharapkan anak dapat mencapai tingkat pertumbuhan dan perkembangan yang optimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Selikowitz M. Mengenal sindroma Down. New York: Oxford University Press, 1990. p. 41-130
2. Fackler A, Sexton MJ, Smith D. Classification of Down Syndrome. Last Updated August 16, 2005. Diunduh dari www.peacehealth.org/kbase/frame/hw152/hw152695/frame.htm. 12/12/2006.
3. Indayati SS. Aberasi kromosom. Dalam: Soetomenggolo SS, Ismael S, penyunting. Buku Ajar Neurologi Anak Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia, 1999. p. 156-60
4. Pueschel SM. Down Syndrome.. Revised September 2001. Diunduh dari www.thearc.org. 7/12/2006.
5. Dourmishev AL, Janniger CK. Down Syndrome. Diunduh dari www.emedicine.com/derm/topic687.htm. Last Updated June 22, 2006. 12/12/2006.

6. Kozma C. What are the medical problems associated with Down syndrome? Diunduh dari www.Downsyn.com/whatmed.html. Last Updated March 13, 1999. 13/12/2006.
7. Wikipedia The Free Encyclopedia. Down Syndrom. Last updated December 7, 2006. Diunduh dari www.en.wikipedia.org/wiki/Down's_syndrome. 8/12/2006.
8. Kompas – Iptek. Stimulasi Dini Membantu Penderita Sindroma Down. Diunduh dari www.kompas.com/kompas-cetak/0110/16/iptek/stim10.htm. 20 Oktober 2001. 8/12/2006.
9. Meadow R, Newell S. Lecture Notes Pediatrika Edisi Ke-7. Jakarta: Penerbit Erlangga; 2005. p. 103-4
10. Elias ER, Tsai ACH, Manchester DK. Genetics and dysmorphology. Dalam: Hay WW, Levin MJ, Deterding RR, Sondheimer JM, Editors. Current diagnosis and treatment in pediatrics. New York: The McGraw-Hill Companies; 2007. p.1031
11. A Down's syndrome association. People with Down's syndrome – your questions answered. Diunduh dari www.Downs-syndrome.org.uk. 7/12/2006.
12. Tatterson C, Hughes J, Bird G, Hillier K, Oates J, Clibbens J, et al. Developmental journal for babies and children with Down syndrome. The Down syndrome educational trust. Nottingham: DfES Publications; 2006
13. Moss K. Hearing and vision loss associated with Down syndrome. Diunduh dari www.tsbvi.edu/Outreach/seehear/summer98/Downsynd.htm. 10/12/2006.
14. Schneider D. The heart and children with syndrome Down. Diunduh dari www.pirchei.co.il/speci ed/Down/archives/hear.htm. 13/12/2006.

Tinjauan Pustaka

Faktor Virulen *Dirofilaria immitis* Pada Jaringan Tubuh Manusia

Forman Erwin Siagian

Bagian Parasitologi

Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

Abstrak

Dirofilaria immitis merupakan cacing golongan nematoda dengan tempat predileksi pada jantung dan arteria pulmonalis anjing maupun kucing serta banyak jenis hewan lain. Pada manusia, cacing itu menyebabkan infeksi zoonosis yang disebut dirofilariasis dan bisa berakibat fatal. Infeksi terjadi melalui gigitan nyamuk zooantropofilik yang mengandung stadium mikrofilaria. Teoritis *D. immitis* tidak dapat berkembang menjadi cacing dewasa diluar hospes definitifnya. Namun dilaporkan beberapa kasus sumbatan pembuluh darah paru dan jantung oleh cacing dewasa. Kemampuannya untuk bertahan hidup dan menimbulkan gangguan organ dalam hospes non alamiahnya menunjukkan adanya sejumlah faktor virulen yang menyebabkan sistem kekebalan kesulitan untuk menghancurkan cacing ini. Faktor virulen cacing adalah stadium mikrofilaria dengan produk-produk sekresi, ekskresi dan enzimatik.

Kata Kunci : *D. immitis*, zoonosis, dirofilariasis, faktor virulensi

Virulence Factors of *Dirofilaria immitis* in Human Tissue

Abstract

Dirofilaria immitis is a filarial nematode of dogs, cats and many kind of animals with its predilection site heart and lung vessels. In human, this worm can cause zoonotic infection that can be fatal named dirofilariasis. Infection occur through the bite of zooantrophophilic mosquito that contain infective microfilaria. Theoretically, *D. immitis* will not be able develop and become adult worm outside its definite host but several cases of heart and pulmonal vessels obstruction caused by adult stage have been reported. The ability to survive and destroy the inner organ of the non-natural hosts showed that there are several virulence factors that made the host's immune system failed. This paper aimed to discuss about the virulence factors of *D. immitis*.

Keywords : *D. immitis*, zoonosis, dirofilariasis, virulence factors

PENDAHULUAN

Dirofilaria immitis merupakan cacing filaria yang bersifat zoonosis. Anjing dan kucing merupakan hospes definitif, karena cacing tersebut mampu tumbuh dan berkembang biak menjadi cacing dewasa dalam jaringan kedua hewan diatas terutama pada organ dalam seperti jantung, paru dan pembuluh darah serta jaringan subkutan.^{1a-b} Cacing itu juga pernah dilaporkan ditemukan pada anjing laut, kuda, beruang dan binatang pengerat lain. Cacing dewasanya hidup dalam bilik

jantung kanan dan arteri pulmonalis, sedangkan stadium mikrofilaria berada dalam aliran darah perifer.² Pada anjing, parasit tersebut awalnya selama lebih kurang tiga bulan berada pada jaringan subkutan, sebelum menjadi matang dan bermigrasi ke sisi kanan jantung. Cara infeksi terjadi melalui gigitan nyamuk yang bersifat zooantropofilik.³ Penularan ke manusia terjadi jika nyamuk yang mengandung larva infektif menggigit manusia. Nyamuk yang menghisap darah hospes alamiah secara tak sengaja juga menghisap mikrofilaria

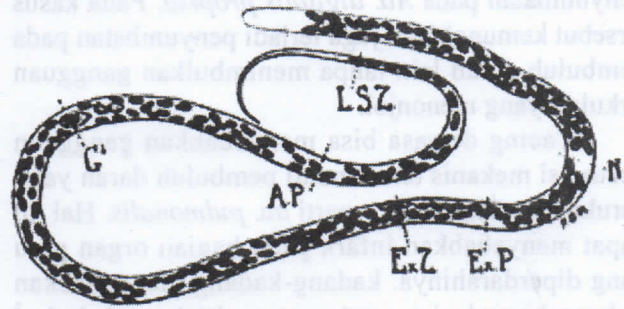
yang akan berkembang menjadi larva infeksi. Banyaknya spesies nyamuk yang mampu menularkan parasit ini di lingkungan tempat tinggal manusia dan hewan peliharaannya kemungkinan berperan dalam infeksi pada manusia.^{3,4} Secara teoritis, parasit itu tidak dapat tumbuh menjadi cacing dewasa diluar hospes definitifnya, namun ternyata cacing itu tetap saja mampu menimbulkan kelainan patologis pada manusia.²

D. immitis termasuk Kelas Secernentea, Sub Kelas Spiruria, Ordo Spirurida, Superfamily Filarioidea, Famili Acanthocheilonematidae dan genus *Dirofilaria*. Sejauh ini terdapat enam spesies yang diketahui menginfeksi hewan dan manusia yaitu *D. immitis* ditemukan pada banyak jenis hewan terutama anjing dan kucing. Distribusinya tersebar di banyak wilayah di dunia. *Dirofilaria tenuis* ditemukan pada raccoon di Perancis. *Dirofilaria ursi* dilaporkan menginfeksi beruang di Amerika Serikat bagian utara, Kanada, Alaska, Jepang dan Rusia, *Dirofilaria subdermata* ditemukan pada babi di Amerika Serikat bagian utara dan Kanada. Sementara *Dirofilaria striata* ditemukan pada kucing liar, puma, macan kumbang di Amerika Serikat bagian utara dan selatan. Yang terakhir *Dirofilaria repens* ditemukan di banyak negara (300 negara) tersebar di benua Eropa, Asia dan Afrika.^{1a}

Kasus infeksi oleh *D. immitis* pada manusia telah dilaporkan dari berbagai tempat di dunia. Pada beberapa kasus otopsi pernah dilaporkan cacing dewasa *D. immitis* ditemukan di jantung dan pembuluh darah besar. Biasanya cacing muda ditemukan menyumbat *arteriae pulmonalis* sebagian atau seluruhnya yang menyebabkan infark dan kadang-kadang ditemukan lesi granulomatosa berbentuk koin berisi cacing dewasa. Diameter lesi berukuran antara 1-3 cm, biasanya soliter meski pernah juga dilaporkan lesi multipel yang ditemukan secara tidak sengaja pada pemeriksaan rutin radiologis paru. Bentuk lesi yang mirip dengan keganasan paru dan kondisi patologis lain seperti tuberkulosis paru, infeksi jamur dan hamartoma sehingga segera mendapat penanganan medis dan pengobatan. Umumnya penderita dengan lesi tersebut asimtomatik. Gejala klinisnya, jika ada, bisa berupa batuk, nyeri dada, eosinofilia serta lebih jarang lagi demam dan hemoptisis.³

Larva infeksiif mampu menginvasi hampir semua jaringan dalam tubuh manusia serta hampir tidak menyebabkan respons imun hospes selama proses infeksi kecuali jika menyerang organ yang sangat sensitif seperti konjungtiva. Larva biasanya tidak dapat bertahan lama dan akhirnya mati karena bukan berada dalam hospes definitifnya. Parasit yang mati dalam jaringan kemudian menyebabkan respons kekebalan tubuh hospes terhadap benda asing, yang berusaha

mengeliminasi benda asing tersebut. Tidak jelas benar apakah hancurnya tubuh parasit mati tersebut yang menyebabkan timbulnya respons hospes atau justru respons kekebalan hospes yang membunuh parasit.² Hal itu menunjukkan bahwa sampai taraf tertentu, parasit tersebut mampu menginfeksi serta bertahan dalam hospes yang bukan merupakan hospes alaminya yang kemudian diikuti oleh reaksi jaringan hospes terhadap cacing yang mati.⁶

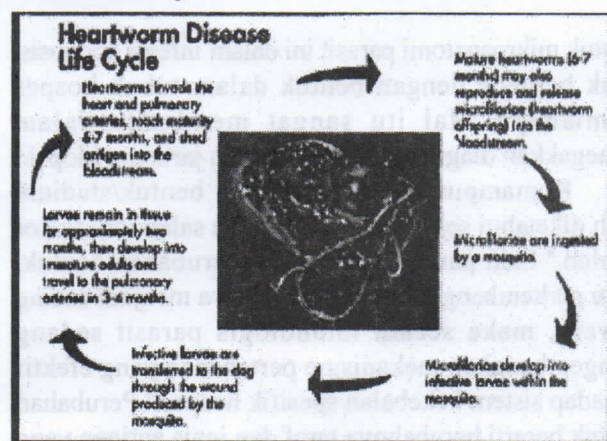


A.P.	Anal pore	G ¹	First genital cell
Ex.P.	Excretory pore	L.S.Z.	Last tail cell
Ex.Z.	Excretory cell	N.	Nerve ring

Gambar 1. Mikrofilaria *D. immitis*⁵

Kemampuan filaria tersebut menginfeksi hospes yang bukan hospes alaminya serta timbulnya gangguan berupa jejas pada organ dalam menunjukkan kemampuan alamiah berupa faktor virulen yang menyebabkan sistem kekebalan tubuh hospes kesulitan untuk mengeliminasinya.

Tulisan ini bertujuan untuk mengulas mengenai faktor virulen *D. immitis* terutama pada manusia yang menyebabkannya mampu bertahan menghadapi sistem kekebalan hospes.



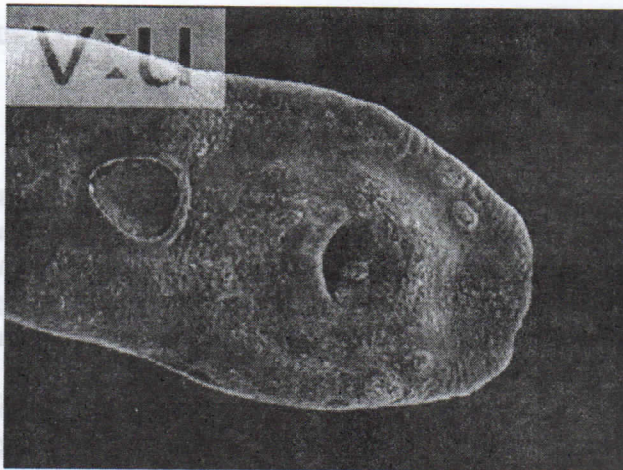
Gambar 2. Siklus Hidup *D. immitis* dalam tubuh hospes alamiah^{1a}

Faktor Virulen

Stadium Dewasa

Umumnya kelainan pada manusia disebabkan oleh cacing dewasa. Beaver (dikutip dari Markel et al)⁷ yang banyak melakukan penelitian mengenai kelainan yang ditimbulkan cacing dewasa *Dirofilaria* melaporkan satu kasus dirofilariasis pada jari telunjuk seorang pria dewasa muda di Kostarika yang menyebabkan penyumbatan pada *Aa. digitalis propria*. Pada kasus tersebut kemungkinan juga terjadi penyumbatan pada pembuluh darah lain tanpa menimbulkan gangguan sirkulasi yang menonjol.

Cacing dewasa bisa menyebabkan gangguan obstruksi mekanis terutama di pembuluh darah yang berukuran relatif kecil seperti *aa. pulmonalis*. Hal itu dapat menyebabkan infark pada bagian organ paru yang diperdarahinya. kadang-kadang menyebabkan terbentuknya lesi granulomatosus berbentuk koin.³



Gambar 3. Bagian kepala cacing dewasa *D. immitis*

Bentuk mikroanatomi parasit ini dalam infeksi zoonosis, tidak berbeda dengan bentuk dalam tubuh hospes alamiahnya. Hal itu sangat membantu dalam menegaskan diagnosis pada potongan jaringan biopsi.³

Kemampuan parasit berubah bentuk/stadium telah diketahui sejak lama merupakan salah satu faktor virulen.⁸ Saat parasit mengalami perubahan bentuk, yaitu perkembangan dari stadium larva menjadi cacing dewasa, maka secara imunologis parasit sedang mengembangkan mekanisme pertahanan yang efektif terhadap sistem kekebalan spesifik hospes.⁹ Perubahan bentuk berarti berubahnya taraf dan jenis antigen yang berpengaruh terhadap kemampuan parasit mengatasi sistem kekebalan spesifik hospes.

Cacing dewasa yang diisolasi dari manusia biasanya menjadi matang secara seksual setelah mengalami pematangan dalam periode waktu tertentu tanpa mengalami gangguan yang berarti dari sistem kekebalan hospes. Cacing dewasa betina biasanya infertil walaupun pernah dilaporkan ditemukan cacing betina gravid.³ Sejauh ini belum pernah ditemukan adanya cacing dewasa yang mampu menghasilkan mikrofilaria diluar tubuh hospes definitifnya.³

Produk sekresi, eksresi dan enzimatik

Jejas pada hospes yang ditimbulkan oleh cacing dewasa *Dirofilaria* secara umum diakibatkan faktor yang beberapa diantaranya juga dimiliki oleh mikroorganisme lain seperti bakteri, virus dan jamur. Jenis jejas yang paling sering ditemukan mengganggu proses vital dalam tubuh hospes terjadi melalui mekanisme sekresi, eksresi dan atau produk enzimatik lain yang dihasilkan parasit.⁷

Alergen Poliprotein Nematoda

Alergen Poliprotein Nematoda (APN) merupakan poliprotein produk ekskresi-sekresi (ES) cacing non spesifik yang ditemukan dalam sejumlah spesies nematoda. Berat poliprotein tersebut <15 kDa dan bersifat sebagai alergen bagi hospes.¹⁰ Gen penyandi APN terdiri atas 10-50 unit berulang (*tandem repeat*). Setelah transkripsi, APN awalnya dibentuk sebagai prekursor poliprotein berukuran besar yang memicu unit pemecah enzim protease serine (Arg-Arg-Lys-Arg) yang ujungnya mempunyai gugus C terminal. Prekursor tersebut kemudian mengalami proteolisis menjadi polipeptida berukuran < 15 kDa (dalam ukuran monomer) sehingga menghasilkan kopi polipeptida identik dalam jumlah besar.¹¹ APN tidak hanya berada dalam bentuk monomer, namun juga bisa oligomer pada cacing dewasa.¹⁰ Hal itu terbukti pada cacing dewasa yang menghasilkan sejumlah APN dalam bentuk yang sangat bervariasi mulai dari monomer sampai 50-mer, yang umumnya ditemukan sebagai komponen kutikular dinding tubuh. Karena proses pemecahan tersebut, pada akhirnya hanya dihasilkan produk ES APN dalam dua ukuran yang berbeda, <15 kDa dan 30 kDa (protein dimer).¹⁰

APN merupakan antigen *D. immitis* yang juga disebut *D. immitis* antigen (DiAg). DiAg berbentuk dimer karena merupakan hasil ekspresi unit berulang yang terdiri atas dua unit dan bukan merupakan hasil agregasi monomer. APN terutama terdapat di cairan

pseudocoelomic cacing subfamili Ascarids (terutama cacing usus yang ditemukan pada babi, *Ascaris suum*) atau pada permukaan tubuh filaria (termasuk *D. immitis*). APN atau DiAg disekresi sebagai komponen utama produk ekskresi-sekresi. DiAg identik dengan protein yang disebut *polyradderprotein* atau *neutrophil chemotactic factor* (GenBank D88757).

DiAg memiliki efek imunogenik berupa kemampuan untuk berikatan dengan molekul CD40 manusia dan menginduksi pembentukan imunoglobulin E (IgE). DiAg adalah antigen poliklonal nonspesifik, yang menginduksi pembentukan IgE oleh sel B dengan adanya interleukin-4.¹¹⁻¹³ CD40 manusia terdapat pada sel B, makrofag, sel dendritik dan sel endotel. Molekul itu berperan dalam perubahan kelas imunoglobulin (dalam sel B), proliferasi sel dan pembentukan sitokin pada sel tersebut. Selain itu, efek imunogenik DiAg lainnya berupa kemampuan merangsang pembentukan nitrit oksida (NO) oleh sel makrofag. NO bersifat pleiotropik, diantaranya berperan dalam mekanisme vasodilatasi, neurotransmisi dan imunomodulasi.^{11,14} CD40 baru-baru ini diketahui juga menyebabkan pembentukan NO pada makrofag dan sel dendritik.¹² Pada respons kekebalan, NO terutama dihasilkan oleh makrofag yang teraktivasi untuk mengatur keseimbangan sel T helper1/sel T helper2 (Th1/Th2) dan menyebabkan imunosupresi.¹⁴ Pada infeksi bakteri atau protozoa, NO bersifat sebagai molekul toksik terhadap patogen tersebut. Dalam hal infeksi cacing, NO berperan dalam menimbulkan keadaan 'imunosupresi' melalui mekanisme pencegahan berkembangnya respons imun sel T spesifik terhadap cacing.¹¹

Respons kekebalan terhadap cacing biasanya ditandai oleh dominasi kekebalan selular spesifik sel Th2 dan sekresi antigen IgE nonspesifik. Antibodi IgE nonspesifik yang terbentuk terkait dengan usaha pertahanan diri parasit terhadap sistem kekebalan hospes.¹⁵ Dalam darah tepi penderita ditemukan hiperplasia sel Mast, eosinofilia dan peningkatan kadar total IgE, termasuk antigen IgE spesifik parasit. Hal itu merupakan usaha eliminasi oleh sistem kekebalan hospes terhadap cacing yang menginvasi jaringan. IgE poliklonal nonspesifik tidak memberikan respons terhadap antigen parasit dan dianggap berhubungan dengan bentuk pertahanan diri cacing terhadap sistem kekebalan hospes.^{13, 15}

Perubahan kelas imunoglobulin menjadi IgE terjadi melalui dua mekanisme. Pertama, melalui induksi

IL-4, suatu sitokin tipe Th2, yang menyebabkan perubahan kelas imunoglobulin menjadi IgE. Th2 menekan sel Th1 penghasil IFN- γ , yang bisa menghambat pembentukan IgE.¹⁰ IgE nonspesifik yang terbentuk selama infeksi tergantung pada produk metabolit/ES parasit dan IL-4. Mekanisme yang kedua, merupakan hasil interaksi CD40 pada permukaan sel B dengan ligan CD40 terekspresi pada sel T teraktivasi. Interaksi tersebut menyebabkan pematangan sel IgE. Pembentukan IgE juga diperkuat oleh IL-5, IL-6, IL-9 atau IL-10.¹⁰ Diantara keempat sitokin itu, hanya IL-10 yang dapat memperkuat pembentukan IgE nonspesifik dengan IL-4 plus monoklonal antibodi anti-CD40.¹³ IL-10 dihasilkan oleh sejumlah sel, termasuk sel B, untuk memperkuat pembentukan sel Th2 dengan menekan aktivasi sel Th1 secara tidak langsung serta membantu proliferasi dan diferensiasi sel B.¹⁰ Artinya dalam infeksi cacing, IL-10 berhubungan dengan rendahnya induksi respons antigen spesifik hospes. IL-10 juga berperan dalam pembentukan IgE nonspesifik.¹³

Selain itu, pembentukan IgE nonspesifik juga dikendalikan oleh sitokin Th2, IL-4, namun bagaimana mekanismenya belum sepenuhnya dipahami, kecuali bahwa respons itu tergantung pada kadar IL-4 dan produk ES cacing.

Fosfofruktokinase

Enzim itu merupakan enzim kunci dalam proses glikolisis. Aktivitasnya dipengaruhi oleh sejumlah molekul berukuran kecil. Enzim tersebut telah berhasil dipurifikasi dari mamalia, bakteri dan tanaman. Fungsi kinetik dan regulasinya telah dipelajari secara luas. Fosforilasi enzim itu berperan dalam pengaturan metabolisme karbohidrat, baik pada *D. immitis* maupun *A. suum*.

Enzim fosfofruktokinase *A. suum* telah berhasil dipurifikasi dan dikarakterisasi berdasarkan fungsi katalitik dan regulasi. Aktivitas katalitik enzim tersebut dirangsang oleh proses fosforilasi subunit katalitik enzim protein kinase. Sekuens peptida yang terfosforilasi, enzim yang bertanggungjawab terhadap proses fosforilasi dan defosforilasi fosfofruktokinase juga telah berhasil diisolasi dan dipurifikasi.¹⁶

Srinivasan *et al*¹⁶ berhasil memurnikan enzim fosfofruktokinase *D. immitis* menggunakan kromatografi pertukaran ion dan afinitas. Enzim bereaksi silang dengan antibodi terhadap enzim fosfofruktokinase *A. suum*. Berat molekul enzim yang berasal dari *D. immitis* identik dengan enzim fosfofruktokinase *A. suum* yaitu 90 kDa. Pada pH 6,8,

kurva saturasi substrat enzim fosfofruktokinase dengan ATP menunjukkan enzim itu diinhibisi oleh ATP. Enzim yang mengalami fosforilasi lebih mudah diinhibisi oleh ATP dibanding enzim yang tidak terfosforilasi. Diduga, fosforilasi enzim fosfofruktokinase berperan penting dalam pengaturan metabolisme karbohidrat, baik pada filaria maupun nematoda usus.

Penutup

D. immitis merupakan cacing filaria pada jantung dan pembuluh darah pulmonal anjing dan kucing yang bersifat zoonosis. Penularan ke manusia terjadi jika tergigit nyamuk zooantropofilik yang mengandung larva infeksi. Kemampuan cacing tersebut menginfeksi hospes yang bukan hospes alaminya serta menimbulkan gangguan berupa jejas pada organ dalam menunjukkan adanya faktor virulensi yang menyebabkan sistem kekebalan tubuh hospes kesulitan untuk mengeliminasinya. Faktor virulen *D. immitis* yang saat ini diketahui adalah stadium cacing dewasa, dengan produk sekresi, eksresi dan enzim yang dihasilkan berupa APN, yang mampu memodulasi respons kekebalan hospes, dan enzim fosfofruktokinase yang berperan dalam metabolisme karbohidrat.

Daftar Pustaka

1. a. Atkins CE. Feline heartworm disease. Diunduh dari tanggal 15 Februari 2007
b. Diunduh dari <http://www.visualunlimited.com/images/heartworm> © Dr. Dennis Kunkel / Visuals Unlimited tanggal 15 Februari 2007
2. Chatterje KD.(Ed). Superfamily FILARIOIDEA. In Parasitology protozoology and helminthology. Calcutta; 1969. p 179-80
3. Orihe TC, Eberhard ML. Zoonotic filariasis. Clin Microbiol Rev. 1998; 11(2): 366-81
4. *Dirofilaria immitis*. Diunduh dari tanggal 15 Februari 2007
5. Feline and Canine Heart worm. Diunduh dari <http://www.acs.appstate.edu/dept/Htm> tanggal 15 Februari 2007
6. Nozais, JP, Bain O, Gentilini M. A case of subcutaneous *Dirofilaria (Nochtiella) repens* with microfilaremia originating in Corsica. Bull Soc Pathol Exot. 1994; 87:183-185.
7. Markel EK, Voge M, John DT. (Eds) Other filarial infections in humans. In Medical parasitology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p: 322-3
8. Markel EK, Voge M, John DT. (Eds) Parasites, parasitism and host relationship. In Medical parasitology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p: 5-21
9. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. (Eds). Immunity to parasites. In cellular and molecular immunology. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p 330-6
10. Tezuka H, Imai S, Hidano S, Tsukidate S, Fujita K. Various types of *Dirofilaria immitis* polypeptides selectively induce a Th2-type immune response. Infect Immun. 2003; 71 (7): 3802-11
11. Tezuka H, Imai S, Tsukidate S, Fujita K. A *Dirofilaria immitis* polypeptide up-regulates nitric oxide production. Infect Immun. 2002; 70 (9): 5283-6
12. van Kooten C, Banchereau J. CD40-CD40 ligand. J Leukoc Biol. 2000; 67: 2-17.
13. Tezuka H, Imai S, Muto R, Furuhashi Y, Fujita K. Recombinant *Dirofilaria immitis* polypeptide that stimulates murine B cells to produce nonspecific polyclonal immunoglobulin E antibody. Infect Immun. 2002; 70 (3): 1235-44
14. Bogdan C. Nitric oxide and the immune response. Nat Immunol. 2001; 2: 907-16.
15. Imai S, Tezuka H, Furuhashi Y, Muto R, Fujita K. A Factor of Inducing IgE from a filarial parasite is an agonist of human CD40. J Biol Chem. 2001; 276 (49): 46118-24
16. Srinivasan NG, Wariso BA, Kulkarni G, Jagannatha Rao GS, Harris BG. Phosphofructokinase from *Dirofilaria immitis*: Stimulation of activity by phosphorylation with cyclic AMP-dependent protein kinase. J Biol Chem. 1988; 7 (5): 3482-5

Ezetimibe, Golongan Baru Penurun KolesterolAbraham Simatupang¹Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Indonesia**Abstrak**

Penyakit kardiovaskuler tetap meningkat secara drastis meskipun tersedia banyak obat penurun kolesterol. Obat penurun kadar kolesterol yang paling sering diresepkan adalah statin. Statin adalah kelompok obat yang secara kompetitif menghambat enzim HMG-KoA reduktase, suatu enzim yang berperan dalam produksi mevalonat, prekursor kolesterol. Reaksi itu terutama terjadi di hepar, tempat hampir 90% kolesterol endogen disintesis. Salah satu faktor kunci dalam menurunkan kejadian penyakit koroner adalah dengan menurunkan kadar kolesterol plasma. Salah satu masalah yang sering dikhawatirkan oleh dokter maupun pasien adalah efek samping yang ditimbulkan oleh statin yaitu rhabdomyolisis. Hal itu terjadi bila statin digunakan dalam dosis tinggi atau dikombinasikan dengan penurun kolesterol golongan fibrat. Penggunaan ezetimibe, obat penurun kolesterol yang baru telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) di bulan Oktober 2002. Ezetimibe menghambat absorpsi kolesterol dari usus yang masuk melalui makanan dan empedu tanpa mengganggu absorpsi vitamin larut dalam lemak dan trigliserida. Obat itu juga menghambat absorpsi sterol tumbuhan seperti sitosterol dan campesterol. Ezetimibe secara tunggal diindikasikan sebagai terapi penunjang untuk hiperkolesterolemia bersamaan dengan terapi diet dan olahraga.

Kata kunci: ezetimibe, obat penurun kolesterol, hiperkolesterolemia, farmakologi klinik

Ezetimibe, A New Cholesterol Lowering Agent**Abstract**

Cardiovascular diseases are tremendously increase apart there are many lipid lowering drugs currently available. The most lipid lowering drugs used and prescribed presently are statins. Statins are a group of drugs which competitively inhibits HMG-CoA reductase, a step-limiting enzyme for producing mevalonate, a precursor of cholesterol. The reaction takes places mainly in the liver where almost 90% of endogenous cholesterol is synthesized. Thus, one of the key factors to reduce the coronary events is to reduce the level of cholesterol in plasma.

The main concerns for prescribers and patients is the adverse event of statins, namely rhabdomyolysis. This adverse event occurs especially with high dose or in combination with fibrates. Ezetimibe, a new lipid-lowering drug has been approved by FDA in October 2002. Ezetimibe inhibits intestinal cholesterol absorption from dietary and biliary sources without affecting the absorption of fat soluble vitamins and triglycerides. The drug inhibits also plant sterols such as sitosterol and campesterol. Ezetimibe alone is indicated as adjunctive therapy to diet and exercise for hypercholesterolemia.

Key words: ezetimibe, lipid-lowering drug, hypercholesterolemia, clinical pharmacology

Email: brami60@yahoo.com

Pendahuluan

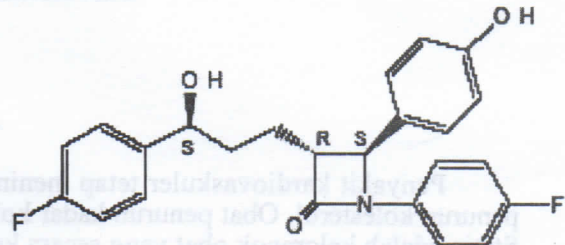
Pada studi klinik maupun laboratoris tampak bahwa peningkatan kadar *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-C), apolipoprotein B (apo B), konstituen utama LDL-C, berperan penting dalam pembentukan aterosklerosis. Sebaliknya, penurunan kadar *high-density lipoprotein cholesterol* (HDL-C) juga meningkatkan terjadinya aterosklerosis.¹ Penelitian epidemiologis klinik menunjukkan pula bahwa penurunan LDL-C menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskuler.² Penurunan morbiditas dan mortalitas kasus kardiovaskuler lebih nyata bila kadar kolesterol LDL, *very-low density lipoprotein cholesterol* (VLDL-C), Apo B dan trigliserida (TG) diturunkan, dan kadar kolesterol HDL dinaikkan. Hal itu anjuran dari *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III).³ Beberapa uji klinik menggunakan obat penurun kolesterol, terutama golongan statin, secara tunggal maupun kombinasi, baik untuk prevensi primer maupun sekunder menunjukkan penurunan angka morbiditas dan mortalitas secara signifikan.⁴⁻⁸

Masalah yang sering ditakutkan oleh dokter maupun pasien pada penggunaan statin adalah efek samping yang tidak diinginkan berupa rhabdomyolisis yang dapat berakibat fatal.⁹ Hal itu sering terjadi seiring dengan peningkatan dosis (*dose-dependent effect*) dan bila dikombinasikan dengan golongan fibrat.¹⁰ Penelitian dan pengembangan obat penurun kolesterol terus dilakukan oleh perusahaan farmasi besar dan salah satu produk yang baru adalah ezetimibe, yang sudah disetujui peredarannya di Amerika Serikat sejak Oktober 2002 dan juga di beberapa negara termasuk Indonesia.

Farmakologi Ezetimibe

Ezetimibe (Struktur kimia pada Gambar 1), 1-(4-fluorophenyl)-3(R)-[3-(4-fluoro-phenyl)-3(S)-

hydroxypropyl]-4(S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone, merupakan obat penu-run kolesterol yang relatif baru dengan mekanisme kerja yang berbeda dengan penurun kolesterol lainnya, yaitu menghambat absorpsi kolesterol di dinding usus tepatnya di *brush border* usus dan bilier. Akibatnya, terjadi penurunan masukan kolesterol ke hepar, sehingga meningkatkan ambilan (*uptake*) kolesterol dari plasma ke hepar dan menurunkan kadar kolesterol dalam plasma.¹¹⁻¹²



Gambar 1. Struktur kimia ezetimibe¹²

Ezetimibe diabsorpsi secara sempurna dan dikonjugasi secara ekstensif menjadi bentuk aktif ezetimibe-glukoronida. Kadar rata-rata plasma puncak (Cmaks.) dicapai setelah pemberian ezetimibe 10 mg pada orang dewasa 3,4-5,5 ng/mL yang dicapai dalam waktu 4-12 jam (Tmaks.). Sedangkan kadar puncak ezetimibe-glukoronida 45-71 ng/mL yang dicapai dalam waktu 1-2 jam (Tmaks.). Peningkatan diatas berlangsung secara proporsional antara dosis 5 s.d. 20 mg. Ketersediaan hayati absolut tidak dapat dinilai, karena senyawa ezetimibe tidak larut dalam air untuk injeksi. Ketersediaan hayatinya berkisar antara 35% s.d. 60% nilai daerah di bawah kurva atau *area under the curve* (AUC). Makanan tidak mempengaruhi absorpsi ezetimibe, namun makanan tinggi lemak dapat meningkatkan Cmaks sebesar 38%. Ezetimibe dapat diminum dengan atau tanpa makanan.

Tabel 1. Respons pasien dengan hiperkolesterolemia primer setelah pemberian ezetimibe vs plasebo selama 12 minggu (rata-rata delta penurunan dalam prosen dibandingkan *baseline*)¹³

Studi	Kelompok perlakuan	N	Total-C	LDL	Apo B	TG	HDL
Studi 1a	Plasebo	205	+1	+1	-1	-1	-1
	Ezetimibe 10 mg	622	-12	-18	-15	-7	+1
Studi 2a	Plasebo	226	+1	+1	-1	+2	-2
	Ezetimibe 10 mg	666	-12	-18	-16	-9	+1
Pooled dataa	Plasebo	431	0	+1	-2	0	-2
(Studi 1 dan 2)	Ezetimibe 10 mg	1288	-13	-18	-16	-8	+1

a: Ezetimibe secara signifikan menurunkan Total-C, DLD-C, Apo B dan TG, serta secara signifikan menaikkan HDL-C

Ezetimibe dan ezetimibe-glukoronida terikat kuat (>90%) pada protein plasma. Kedua bentuk itu paling banyak ditemukan di plasma. Kedua bentuk itu dieliminasi secara lambat dari plasma dengan waktu paruh $\pm$ 22 jam. Bila dilihat dari profil kurva plasma vs waktu, terdapat beberapa puncak, hal itu menunjukkan adanya siklus enterohepatik. Metabolisme ezetimibe terutama berlangsung di usus halus dan hepar melalui reaksi konjugasi glukoronida (reaksi fase II) dan diekskresi melalui empedu dan ginjal.

Indikasi dan Efikasi

Ezetimibe diindikasikan untuk terapi tambahan bersama dengan diet pada keadaan-keadaan, hiperkolesterolemia primer (familial heterozigot dan non-familial), sebagai monoterapi apabila pasien tidak dapat menerima statin atau kombinasi dengan statin bila pengobatan dengan statin belum cukup efektif. Selain itu ezetimibe juga diberikan pada hiperkolesterolemia familial homozigot (HoFH) yang dikombinasikan dengan statin. Pada kondisi tersebut mungkin pasien juga memerlukan afaresis LDL

(LDL-apheresis), yang terakhir, ezetimibe digunakan pada sitosterolemia familial, sebagai monoterapi.¹²

Studi pra-pemasaran seperti studi fase II akhir dan uji klinik fase III memperlihatkan bahwa efikasi ezetimibe sebanding dengan beberapa obat penurun kolesterol yang sudah beredar, terutama dari golongan statin. Tabel 1 menunjukkan efikasi ezetimibe versus plasebo, Tabel 2 menunjukkan efikasi ezetimibe dikombinasikan dengan atorvastatin, sedangkan Tabel 3 menunjukkan efikasi ezetimibe dikombinasikan dengan simvastatin.

Penurunan Total-C, LDL-C, Apo B dan TG karena pemberian Ezetimibe tampak signifikan dibandingkan kadar sebelum terapi. Sedangkan kombinasi ezetimibe dengan statin lebih menambah efek penurunannya bahkan sampai 50% dari kadar semula.¹⁴⁻¹⁵

Penelitian Goldberd et al¹⁵, serta Gagne et al¹⁶ mengukur efikasi ezetimibe yang dikombinasi dengan simvastatin yang dikaitkan dengan pencapaian kadar LDL-C sesuai dengan anjuran NCEP ATP III.

Tabel 2. Efikasi ezetimibe dikombinasi dengan atorvastatin terhadap beberapa kadar kolesterol¹⁴

Perlakuan (Dosis per hari)	N	Total-C	LDL	Apo B	TGa	HDL
Plasebo	60	+4	+4	+3	-6	+4
Ezetimibe 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4
Atorvastatin 10 mg	60	-26	-37	-28	-21	+6
Ezetimibe +Atorvastatin 10 mg	65	-38	-53	-43	-31	+9
Atorvastatin 20 mg	60	-30	-42	-34	-23	+4
Ezetimibe +Atorvastatin 20 mg	62	-39	-54	-44	-30	+9
Atorvastatin 40 mg	66	-32	-45	-37	-24	+4
Ezetimibe +Atorvastatin 40 mg	65	-42	-56	-45	-34	+5
Atorvastatin 80 mg	62	-40	-54	-46	-31	+3
Ezetimibe +Atorvastatin 80 mg	63	-46	-61	-50	-40	+7
Pooled data (semua dosis Atorvastatin)	248	-32	-44	-36	-24	+4
Pooled data (semua dosis Ezetimibe + atorvastatin)b	255	-41	-56	-45	-33	+7

a: TG perubahan terhadap *baseline* berdasarkan rata-rata median

b: Semua nilai perubahan kadar kolesterol secara statistik signifikan dari data gabungan ezetimibe + atorvastatin vs atorvastatin saja.

Tabel 3. Efikasi ezetimibe dikombinasi dengan simvastatin terhadap beberapa kadar kolesterol¹⁴

Perlakuan (Dosis per hari)	N	Total-C	LDL	Apo B	TG _a	HDL
Perlakuan (Dosis per hari)	N	Total-C	LDL	Apo B	TG _a	HDL
Plasebo	70	-1	-1	0	+2	+1
Ezetimibe 10 mg	61	-13	-19	-14	-11	+5
Simvastatin 10 mg	70	-18	-27	-21	-14	+8
Ezetimibe +Simvastatin 10 mg	67	-32	-46	-35	-26	+9
Simvastatin 20 mg	61	-26	-36	-29	-18	+6
Ezetimibe +Simvastatin 20 mg	69	-33	-46	-36	-25	+9
Simvastatin 40 mg	65	-27	-38	-32	-24	+6
Ezetimibe +Simvastatin 40 mg	73	-40	-56	-45	-32	+11
Simvastatin 80 mg	67	-32	-45	-37	-23	+8
Ezetimibe +Simvastatin 80 mg	65	-41	-58	-47	-31	+8
Pooled data (semua dosis Simvastatin)	263	-26	-36	-30	-20	+7
Pooled data (semua dosis Ezetimibe + Simvastatin) ^b	274	-37	-51	-41	-29	+9

a: TG perubahan terhadap *baseline* berdasarkan rata-rata median

b: Semua nilai perubahan kadar kolesterol secara statistic signifikan dari data gabungan ezetimibe + Simvastatin vs Simvastatin saja.

LDL: *low-density lipoprotein*, HDL: *high-density lipoprotein*, TG: trigliserida, Total-C: *total cholesterol*

Hal pencapaian kadar target, (Tabel 4), tampak bahwa kombinasi ezetimibe dengan statin meningkatkan proporsi pasien yang mencapai kadar kolesterol sesuai target yang digariskan oleh ATP III. Efek pemberian ezetimibe tunggal dibandingkan plasebo dalam menurunkan kadar kolesterol hingga mencapai kadar sesuai anjuran NCEP dalam ATP III berbeda secara nyata, namun masih kurang ampuh dibandingkan statin. Karena itu untuk meningkatkan daya penurunan kolesterol, kombinasi antara ezetimibe dengan statin sekarang banyak digunakan. Hal itu nampak pada target kadar LDL-C -'3d 100 mg/dL, dari hanya 5% (4/89 orang) menjadi 82% (291/353) pasien yang mencapai kadar tersebut.

Efek Samping Obat

Seperti obat lain, maka efek samping obat (*adverse events*) bisa terjadi karena kerja farmakologik atau efek tidak langsung dari obat itu sendiri. Penelitian klinik Ezetimibe baik secara tunggal maupun kombinasi dengan simvastatin menunjukkan beberapa efek samping (Tabel 5).

Data mengenai efek samping obat yang muncul pada pemakaian jangka panjang belum ada, demikian pula dengan efikasi jangka panjang yang dikaitkan dengan penurunan morbiditas maupun mortalitas penyakit jantung koroner (*outcome study*).

Tabel 4. Pasien dengan kadar LDL-C mencapai target sesuai NCEP ATP III¹⁵

Target kadar LDL-C (mg/dL)	Plasebo	Ezetimibe†	Data gabungan	
			Simvastatin	Ezetimibe‡/simvastatin§
< 130	3/92 (3)	31/88// (35)	283/344// (82)	321/351// (92)¶
< 100	0 (0)	4/89 (5)	148/345 (43)	291/353 (82)¶

† 10 mg.

§ 10, 20, 40, atau 80 mg.

// Pada beberapa pasien, kadar LDL-C pada *baseline* tidak di atas kadar target

¶ P<0,001 vs data gabungan pada kelompok simvastatin

Interaksi Obat

Seperti umumnya penggunaan obat, interaksi obat merupakan hal penting diperhatikan untuk mencegah atau mengantisipasi efek samping yang mungkin terjadi. Terlebih bila penggunaan obat tersebut cenderung lama, bahkan seumur hidup. Interaksi obat dapat terjadi secara farmasi, farmakokinetik dan farmakodinamik. Ezetimibe tidak memiliki sifat penghambat atau menginduksi isoenzim sitokrom P-450, enzim penting dalam metabolisme obat. Dengan beberapa obat (Tabel 6), perlu diperhatikan reaksi interaksi yang mungkin timbul.

Cost-effectiveness Pengobatan Hiperkolesterolemia

Penderita hiperkolesterolemia harus meminum obat-obat penurun kolesterol dalam jangka panjang,

atau bahkan seumur hidup. Salah satu kendala yang dihadapi penderita adalah biaya pengobatan yang tinggi. Hal itu penting untuk dipertimbangkan karena menyangkut keajegan dan kepatuhan (*compliance*) pengobatan. Beberapa jenis statin telah masuk dalam daftar obat generik, namun beberapa jenis statin terbaru seperti fluvastatin, atorvastatin dan rosuvastatin masih belum tersedia dalam bentuk generik, sehingga biaya pengobatan, apalagi bila dikombinasikan dengan ezetimibe, masih tetap tinggi. Grafik 1 menunjukkan perbandingan beberapa biaya pengobatan yang harus dikeluarkan oleh pasien per bulan dengan menggunakan ezetimibe tunggal, statin, dan ezetimibe kombinasi dengan statin (harga obat berdasarkan acuan pada IIMS, *Indonesia Index of Medical Specialities*, edisi 99, 2004)

Tabel 5. Gejala dan tanda efek samping pada penggunaan ezetimibe tunggal dan kombinasi dengan statin¹²

<i>Adverse events pada Sistem tubuh/kelas organ</i>	Plasebo (%) N=259	Ezetimibe 10 mg (%) N=262	Semua statin** (%) n=936	Ezetimibe + semua Statin** (%) N=925
Keseluruhan tubuh: kelainan umum				
Nyeri dada	1,2	3,4	2,0	1,8
Dizziness	1,2	2,7	1,4	1,8
Fatigue	1,9	1,9	1,4	2,8
Sakit kepala	5,4	8,0	7,3	6,3
Gangguan Gastro intestinal				
Nyeri abdominal	2,3	2,7	3,1	3,5
Diare	1,5	3,4	2,9	2,8
Infeksi dan infestasi				
Faringitis	1,9	3,1	2,5	2,3
Sinusitis	1,9	4,6	3,6	3,5
ISPA	10,8	13,0	13,6	11,8
Kelainan sistem muskulo-skeletal				
Artralgia	2,3	3,8	4,3	3,4
Nyeri punggung	3,5	3,4	3,7	4,3
Mialgia	4,6	5,0	4,1	4,5

* termasuk semua studi kombinasi dengan placebo-controlled, dimana ezetimibe diberikan bersamaan dengan statin

** = semua dosis statin (pooled)

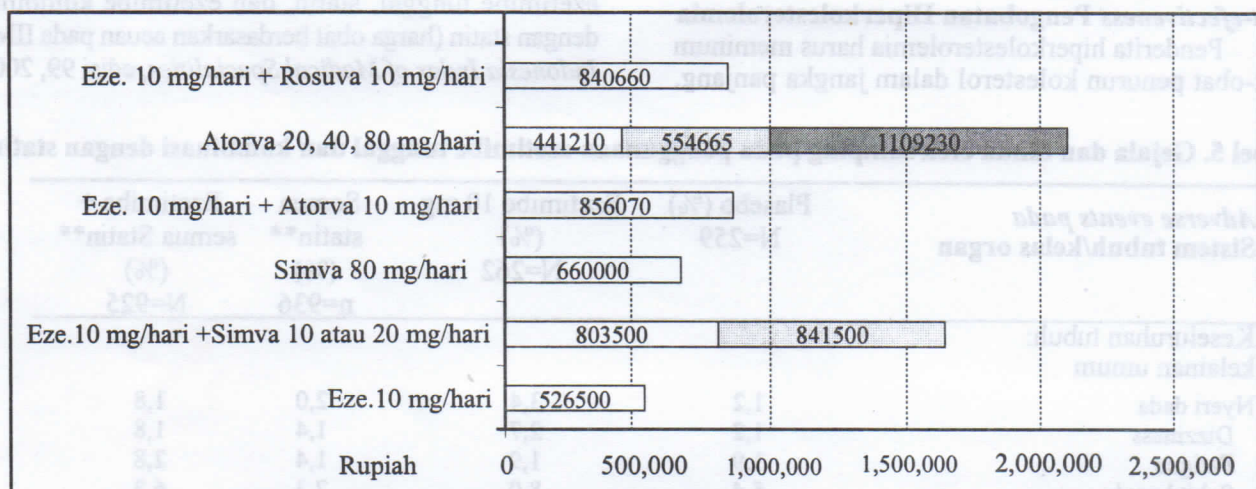
ISPA: infeksi saluran pernafasan atas

Tabel 6. Interaksi antara Ezetimibe dengan beberapa obat¹²

Obat	Efek
Antasida	Penggunaan ezetimibe bersamaan dengan antasida tidak mempengaruhi AUC Ezetimibe atau metabolit aktifnya, kadar puncak plasma Ezetimibe menurun sebesar 30%. Untuk mengurangi interaksi itu dianjurkan agar ezetimibe diberikan 2 jam sebelum atau 4 jam sesudah pemberian antasida.
Kolestiramin	Kadar rata-rata ezetimibe menurun 55% bila diberikan bersamaan dengan kolestiramin. Dianjurkan agar ezetimibe diberikan 2 jam sebelum atau 4 jam sesudah pemberian kolestiramin. Efek yang serupa bisa terjadi bila diberikan bersamaan dengan kolestipol atau kolesevalam.
Siklosporin	Kadar ezetimibe meningkat sampai 12 kali pada pasien transplantasi ginjal yang mendapat ezetimibe dan siklosporin.
Fibrat	Fibrat meningkatkan ekskresi kolesterol masuk ke dalam empedu yang akan meningkatkan insidens kolelitiasis. Pada uji pra-klinik, ezetimibe meningkatkan kandungan kolesterol di kantung empedu anjing. Secara teori hal ini dapat meningkatkan kolelitiasis, sehingga dianjurkan ezetimibe tidak diberikan bersamaan dengan fibrat.
Fenofibrat	Pemberian bersamaan dengan ezetimibe dapat meningkatkan kadar ezetimibe sebesar 1,5 kali.
Gemfibrozil	Pemberian bersamaan dengan ezetimibe dapat meningkatkan kadar ezetimibe sebesar 1,7 kali.

Grafik 1. Perbandingan biaya pengobatan hiperkolesterolemia per bulan dengan ezetimibe, statin dan kombinasi ezetimibe + statin menurut harga yang tercantum pada IMMS, 2004

Keterangan: Eze;=ezetimibe; Rosuva=rosuvastatin; atorva=atorvastatin

**Kesimpulan**

Penyakit jantung koroner berkaitan erat dengan salah satu faktor risiko yaitu hiperkolesterolemia. Penanganan hiperkolesterolemia dimulai dengan diet dan aktifitas fisik, namun seringkali tetap diperlukan obat-obat penurun kolesterol agar kadar kolesterol sesuai anjuran ATP III tercapai. Ezetimibe obat penurun kolesterol baru, bekerja dengan mengurangi absorpsi lemak secara selektif di *brush border*. Penggunaan

ezetimibe dapat tunggal, namun lebih efektif bila dikombinasikan dengan statin, suatu penghambat enzim HMG-CoA reduktase. Statin cukup efektif menurunkan kadar kolesterol plasma, namun penggunaan statin dosis tinggi dapat memicu timbulnya efek samping seperti mialgia sampai efek fatal seperti rhabdomiolisis. Ezetimibe mungkin dapat mengurangi insidens tersebut. Pengobatan kombinasi ezetimibe dengan statin diarengi dengan penurunan dosis statin, sehingga kejadian efek samping statin pun dapat ditekan.

Daftar Pustaka

1. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256:2823-8.
2. Levine GN, Keaney JF, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms. *New Eng J Med* 1995; 322: 512-21.
3. National Institute of Health. 2001. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel III).
4. Primatesta P, Poulter NR. Lipid concentrations and the use of lipid lowering drugs: evidence from a national cross sectional survey. *BMJ*. 2000; 321:322-5.
5. Anonymous. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344: 1383-9.
6. Long term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *New Engl J Med* 1998;339:1349-57
7. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol*. 1998;82: 582-7.
8. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-7.
9. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585-2590.
10. Duell PB, Connor WE, Illingworth DR. Rhabdomyolysis after taking atorvastatin with gemfibrozil. *Am J Cardiol* 1998;81: 368-9.
11. Aide M. Ezetimibe (Zetia): a novel lipid-lowering agent. *Pharma Note*. 2003;18:1-4.
12. MTRAC. Ezetimibe (Ezetrol®) for the treatment of hypercholesterolemia. Midland Therapeutic Review & Advisory Committee, Dept. of Medicines Management. Keele University. May 2003. Zetia® Product Information. Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals, 2002.
13. Ballantyne CM et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolaemia. *Circul* 2003;107:2409-15.
14. Goldberg AC, Sapre A, Liu J, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clinic Proc*. 2004; 79: 620-9.
15. Gagne C, Bays HE, Stuart R, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1084-91.
16. Regional Drug and Therapeutics Centre. Ezetimibe. *New Drug Eval* 2003; 60:1-2.
17. UK Medicine Information. Ezetimibe. New medicines profile. Issue No. 03/02.
18. Alsagabi AH, Davis SN. Treatment of dislipidemia and the ATP III guidelines. *J Pharm Soc Wisconsin*. 2002. Sept/Oct.: 33-6.
19. Neal RC, Jones PH. Lipid-lowering: Can ezetimibe help close the treatment gap? *Cleveland Clin J Medic* 2003; 70: 777-83.

Tinjauan Pustaka

Pemeriksaan Histerosalpingografi pada Infertilitas Primer dan Sekunder

Mery Hutagalung

Bagian Radiologi FK UKI

Abstrak

Infertilitas primer dan sekunder pada wanita umumnya disebabkan oleh kesalahan perkembangan saat embriogenesis atau proses lain pada masa dewasa. Kelainan pada proses embriogenesis dapat diderita oleh 1-2 % wanita yang dapat dideteksi dengan pemeriksaan histerosalpingo grafi (HSG). Hysterosalpingogram adalah salah satu pemeriksaan pilihan untuk mendeteksi kelainan bentuk, ukuran serta massa pada lumen uterus. Selain itu juga mendeteksi kelainan bentuk, ukuran dan patensi tuba falopii. Pemeriksaan ini hanya membutuhkan waktu kurang dari 1½ jam dan cukup aman dilakukan dengan kemungkinan komplikasi hanya 1%. HSG dilakukan setelah menstruasi dan sebelum terjadinya ovulasi, yaitu pada hari ke 9-10 dihitung dari hari pertama haid. Hal itu untuk menghindari kemungkinan telah terjadi kehamilan yang merupakan kontra indikasi pemeriksaan tersebut.

Kata kunci : Histerosalpingografi, kelainan uterus, kelainan tuba.

Hysterosalpingography in Primary and Secondary Infertility

Abstract

Primary and secondary infertility may caused by the failure during embryogenesis. Embryogenesis abnormalities occurs in 1-2% of females and some are detected on physical examination while others identified using other methods such as hysterosalpingography. Hysterosalpingografi (HSG) is used to examine and evaluate the shape and configuration of uterus and patency of fallopian tubes. This examination only takes less than one and half hour and the complications only occurred in less than 1%. The procedure usually conducted after the menstrual cycle and prior to the next ovulation, i.e. on the 9th- 10th day of menstrual cycle. One of HSG contra indication is pregnancy that might be happened before 9th- 10th day of the cycle..

Key word : Hysterosalphyngography, uterus anomaly, fallopian tube anomaly

PENDAHULUAN

Kasus infertilitas primer dan sekunder pada wanita sebagian besar disebabkan oleh kelainan pada proses embriogenesis atau penyebab lain yang didapatkan saat dewasa misalnya infeksi dan keganasan.¹ Kelainan pada proses embriogenesis dapat diderita oleh 1-2% perempuan.² Penyebabnya adalah gangguan fusi pada dua duktus mülleri yang akan berkembang membentuk vagina, serviks, dan korpus uterus. Green dan Harris (dikutip dari Juhl *et al* ²) mengidentifikasi 80 kelainan

perkembangan uterus dari 31.836 kelahiran (1 dalam 400 kelahiran). Kelainan tersebut dapat menjadi penyulit terjadinya kehamilan

Infeksi atau massa pada lumen uterus dapat mengganggu proses melekatnya hasil konsepsi yang dapat berakibat abortus. Apabila kelainan terdapat pada tuba falopii, akan terjadi sumbatan pada saluran tuba dan berdampak tidak terjadinya konsepsi. Hal di atas merupakan penyebab infertilitas primer maupun sekunder. Selain faktor hormonal dan faktor psikis.

Selain faktor hormonal dan faktor psikis kelainan tersebut dapat dideteksi dengan pemeriksaan Histerosalpingografi (HSG). Pemeriksaan HSG dapat menilai patensi tuba falopii dan kondisi uterus yaitu bentuk, ukuran serta ada tidaknya massa pada kavum uteri.¹⁻⁷ Selain tujuan diagnostik HSG juga berfungsi sebagai tindakan terapi.²

Tujuan penulisan ini untuk menjelaskan manfaat HSG pada kasus infertilitas baik primer maupun sekunder. Infeksi atau massa pada lumen uterus dapat mengganggu proses melekatnya hasil konsepsi yang dapat berakibat abortus. Apabila kelainan terdapat pada tuba falopii, akan terjadi sumbatan pada saluran tuba dan berdampak tidak terjadinya konsepsi. Hal di atas merupakan penyebab infertilitas primer maupun sekunder. Selain faktor hormonal dan faktor psikis. Selain faktor hormonal dan faktor psikis kelainan tersebut dapat dideteksi dengan pemeriksaan Histerosalpingografi (HSG). Pemeriksaan HSG dapat menilai patensi tuba falopii dan kondisi uterus yaitu bentuk, ukuran serta ada tidaknya massa pada kavum uteri.¹⁻⁷ Selain tujuan diagnostik HSG juga berfungsi sebagai tindakan terapi.² Tujuan penulisan ini untuk menjelaskan manfaat HSG pada kasus infertilitas baik primer maupun sekunder. Embriogenesis Saluran Reproduksi

Sebagian besar kasus infertilitas primer dan sekunder disebabkan gangguan proses embriogenesis yang menyebabkan kelainan struktur organ reproduksi wanita seperti vulva, vagina, serviks, dan uterus. Proses embriogenesis dimulai pada masa gestasi minggu keempat dan kelima. Pada saat itu terjadi pembesaran duktus metanefros yang kemudian berhubungan dengan kloaka, diikuti terbentuknya dua tunas ureter di sebelah distal duktus mesonefros yang tumbuh ke arah mesonefros. Duktus mülleri (paramesonefros) terbentuk pada kedua sisi antara gonad dan mesonefros yang sedang berkembang. Kedua duktus tersebut tumbuh ke arah bawah dan lateral menuju duktus mesonefros dan akhirnya berbelok ke arah medial dan menyatu di garis tengah. Kemudian berfusi dan turun ke sinus urogenitalis untuk bergabung dengan tuberkel mülleri. Setelah terjadi penyatuan kedua duktus mülleri maka terbentuklah uterus pada minggu ke-10. Penyatuan dimulai dari bagian tengah dan meluas ke arah kaudal dan sefal. Proliferasi sel di bagian atas dan bawah secara simultan mengakibatkan terbentuknya rongga uterus yang pertama. Proses itu selesai pada minggu ke-20 sehingga terdapat rongga pada uterus. Kegagalan proses itu menyebabkan terbentuknya kornu uterus yang terpisah atau septum yang menetap. Selanjutnya

uterus akan berhubungan dengan vagina melalui suatu kanal yang pada orang dewasa sebagai serviks. Vagina terbentuk di antara sinus urogenitalis dan tuberkel mülleri akibat larutnya korda sel diantara kedua struktur.³

Klasifikasi Kelainan Duktus Mülleri

Kelainan duktus mülleri meliputi kelainan pembentukan kanal vagina, sehingga terbentuk vagina transversal atau tidak ada vagina sama sekali. Selanjutnya dapat terjadi pematangan unilateral duktus yang menyebabkan kelainan saluran kemih bagian atas. Yang terakhir berupa kegagalan fusi kedua duktus mülleri bagian tengah, keadaan tersebut menyebabkan terbentuknya dua uterus, serviks dan vagina yang sama sekali terpisah. Kelainan perkembangan duktus mülleri dapat disebabkan oleh berbagai senyawa kimia misalnya dietilstilbestrol.

Kelainan Saluran Reproduksi Akibat Penggunaan Dietilstilbesterol

Dietilstilbesterol (DES) merupakan estrogen nonsteroid sintetik. Digunakan sampai awal 1970 untuk mengobati abortus, preeklamsia, diabetes dan persalinan preterm. Pemberian DES menyebabkan kelainan struktural mayor di uterus, tuba falopii, serviks dan vagina. Juga menyebabkan peningkatan angka keguguran, kehamilan ektopik dan kelahiran preterm. Yang terberat adalah terjadinya keganasan pada vagina, dan serviks.⁸⁻⁹

Buttram dan Gibbons (dikutip dari Cunningham *et al.*¹) mengklasifikasikan kelainan duktus mülleri berdasarkan kegagalan perkembangan dan akibat pajanan dietilstilbestrol pada saat kehamilan (Tabel 1). Pemeriksaan Histerosalpingografi

HSG adalah suatu pemeriksaan radiologi menggunakan kontras, yang bertujuan menilai kondisi organ reproduksi perempuan terutama uterus dan tuba falopii. Pemeriksaan itu dilakukan dengan bantuan fluoroskopi dan merupakan pemeriksaan rutin untuk kasus infertilitas. HSG dilakukan setelah haid selesai dan sebelum terjadinya ovulasi yaitu 9-10 hari dihitung sejak hari pertama haid. Pada saat tersebut biasanya haid telah berhenti, dan selaput lendir uterus dalam keadaan tenang.³ HSG juga dapat menjadi tindakan terapi pada kasus sumbatan minimal intratubal, yang disebabkan oleh sekreta dengan cara melepaskan adhesi

pada perituba, dan meluruskan tuba. Stimulasi silia mukosa akan mempengaruhi mukosa serviks sehingga menyebabkan peristaltik yang lebih aktif. Hal itu disebabkan oleh penggunaan materi kontras dengan dasar minyak dan larut air seperti lipiodol ultrafluid.²

Bahan kontras yang digunakan adalah zat dengan bahan dasar minyak dan mengandung yodium sebagai kontras. Di Amerika Serikat media kontras yang banyak

Di Amerika Serikat media kontras yang banyak digunakan adalah ethiodol, sinografin, dan renografin. Ethiodol mengandung 37% yodium yang dicampur dengan etil ester alkohol dari minyak biji tanaman poppy yang menggantikan penggunaan lipiodol sejak tahun 1954.⁴

HSG dapat mendeteksi berbagai bentuk alat reproduksi perempuan kelainan seperti kelainan perkembangan, infeksi, perlekatan dan tumor (Tabel 2).^{4,6}

Tabel 2. Kelainan yang Dapat Dideteksi HSG
Sumber : dikutip dari Cunningham *et al*¹

1. Anomali seperti duplikasi sempurna pada vagina, servik, dan uterus	8. Karsinoma uterus
2. Fibroid	9. Lesi servikal, mulai dari stenosis sampai polip dan adenomiosis
3. Polip	10. Lesi pada bagian dalam uterus
4. Hiperplasi Endometrial	Stenosis
5. Adenomiosis	Poliposis
6. Sinekia intrauterine	Dilatasi
7. Penyakit dan defek pada tuba:	Bekas parut
Hidrosalping	Spasme yang berlebihan
Abses tuba-ovarium	11. Tumor ovarium
Kinking dan adesi	12. Gambaran anormal yang disebabkan ligasi tuba dan pembedahan mikro
Salpingitis ismika nodosa	
Endometriosis	
Oklusi tuba akibat infeksi	
Amputasi dan penutupan tuba	

Gambaran Normal Histerosalpingogram

Kavum uteri normal berbentuk segitiga dengan panjang kanal serviks sekitar 2,5 cm. Pada layar monitor bagian istmika tuba falopii sulit untuk dinilai, namun bagian ampula dan infundibular terlihat jelas. Cairan kontras yang keluar dari tuba falopii (*spill*) menunjukkan tuba tidak tersumbat.¹

Indikasi Histerosalpingografi

HSG dilakukan pada infertilitas primer dan sekunder untuk menilai dan memperbaiki patensi tuba. Patensi tuba dapat dilihat bila pada saat memasukkan kontras tidak terdapat hambatan. HSG juga menilai pelebaran tuba (hidrosalping) dan infeksi TBC tuba (salpingitis TBC) berupa granulasi di sekitar tuba. Selain itu juga

dapat menilai pasien pasca ligasi dan reanastomosis tuba.

Pada aborsi berulang HSG mendeteksi kelainan Kongenital kavum uteri, serta mengukur lebar dan konfigurasi ostium uteri internum. HSG juga dilakukan untuk menilai kelainan bentuk kavum uteri, perdarahan akibat mioma uteri, polip endometrium, melihat adanya fibroadesi submukus, menentukan letak intra uterine devile (IUD), serta melihat parut serviks dan uterus pasca sectio caesaria. Pada kasus keganasan HSG menilai lokasi, ekstensi dan bentuk tumor seperti tumor koriokarsinoma. HSG juga merupakan indikasi sebelum melakukan tindakan inseminasi buatan untuk melihat kelainan pada traktus genitalis.²⁻⁷

Kontra Indikasi Histerosalpingografi

Kontra indikasi HSG adalah perdarahan uterus saat pemeriksaan dilakukan, yang mungkin disebabkan oleh menstruasi atau kelainan lainnya. HSG juga tidak boleh dilakukan pada pasien pasca kuretase atau dilatasi kanalis servikalis, karena keadaan tersebut dapat menyebabkan emboli paru atau tempat lain. Pada infeksi aktif pelvis dan traktus genitalia, HSG merupakan kontra indikasi karena dapat menyebarkan infeksi. Kehamilan trimester pertama juga merupakan kontra indikasi karena dapat menyebabkan keguguran. Pada penyakit ginjal dan jantung yang lanjut HSG tidak boleh dilakukan karena emboli yang mungkin terjadi dapat memperberat penyakit tersebut. HSG juga tidak boleh dilakukan sesaat sebelum dan setelah menstruasi karena pada saat itu endotel menebal, pada keadaan tersebut dapat terjadi intravasasi kontras melalui vena yang akan menyulitkan interpretasi foto.²⁻⁷

Pelaksanaan pemeriksaan HSG

Pemeriksaan dilakukan pada hari ke 9-10 dihitung sejak hari pertama haid. Diharapkan pada saat itu masa haid telah berakhir, belum terjadi ovulasi dan selaput lendir uterus tenang. Tidak ada persiapan khusus namun pasien diminta tidak melakukan hubungan intim sebelum pemeriksaan dan tidak menggunakan obat kontrasepsi. Bila diperlukan dapat diberikan antibiotik dan anti inflamasi sebagai profilaksis infeksi.⁶⁻⁷ Tindakan pemeriksaan dilakukan oleh dokter ahli radiologi dibantu oleh dokter ahli kandungan atau dokter umum. Pada saat pemeriksaan pasien dibaringkan dibawah alat fluoroskopi dengan posisi litotomi. Setelah itu dilakukan tindakan aseptis dan anti sepsis. Kemudian dilakukan evaluasi pada uterus dengan menggunakan spekulum pada daerah vagina. Selanjutnya serviks dibersihkan dengan larutan antiseptik dan kanul dipasang pada mulut serviks yang terbuka. Bahan kontras yang mengandung yodium dimasukkan melalui kanul perlahan-lahan sambil dievaluasi dengan fluoroskopi. Pada pengamatan akan terlihat bahan kontras mengisi uterus dan tuba. Apabila tidak ada sumbatan, bahan kontras keluar dari ujung tuba dan disebut spill. Pada saat yang sama juga dapat diobservasi kelainan pada kavum uteri dan tuba.

HSG tidak dapat digunakan untuk menilai ovarium atau mendiagnosis endometriosis. Perubahan posisi pasien dapat memperjelas gambaran HSG atau kondisi organ yang diperiksa.^{5,7}

Komplikasi Histerosalpingografi

HSG dapat menyebabkan nyeri akibat spasme uterus yang dapat berlangsung sekitar lima menit, sampai beberapa jam. Keluhan tersebut dapat diobati dengan pemberian obat anti spasme. Rasa nyeri juga dapat disebabkan kolik hipogastrik akibat distensi uterus, iritasi peritoneum, atau

intravasasi vena. Perdarahan spot dapat terjadi 1-2 hari setelah pemeriksaan. Infeksi rongga panggul adalah komplikasi paling berat HSG, terjadi apabila terdapat infeksi tuba. Gejalanya berupa demam dan nyeri 1-2 hari setelah pemeriksaan. Alergi iodium juga merupakan komplikasi pemeriksaan HSG namun sangat jarang terjadi.⁵⁻⁷

Kesimpulan

Pemeriksaan HSG adalah pemeriksaan radiologi yang dilakukan untuk mengevaluasi keadaan uterus, dan tuba falopii. Pemeriksaan tersebut dapat mendeteksi kelainan pada kavum uteri, patensi tuba serta kelainan lainnya yang merupakan penyulit terjadinya kehamilan. Pemeriksaan ini juga dapat bersifat sebagai terapi pada kasus pelengketan ringan tuba dan dapat membantu pergerakan mukosa tuba yang membantu terjadinya kehamilan. Pelaksanaannya tidak memerlukan persiapan khusus dan tidak memakan waktu yang lama, serta komplikasinya minimal. Oleh karena itu pemeriksaan ini sangat berguna untuk membantu diagnosis pada masalah infertilitas baik primer atau sekunder.

Daftar Pustaka

1. Cunningham GF, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Kelainan Saluran Reproduksi. Dalam : Obstetri Williams. Ed 1. Jakarta: ECG; 2006.p.1015-42.
2. Juhl JH, Crummy AB, Amberg JR, Kelsey CA, Peters ME, Rogers LF, *et al.* Essentials of radiologic imaging. Philadelphia; JB Lippincott 1987; 5th ed 2nd : 673-692.
3. Sutarto AS, Abdullah AA, Boer A, Budyatmoko B, Makes D, Ilyas G, *et al.* Dalam: Radiologi diagnostik ed 2:. Jakarta, Balai Penerbit FKUI 2005.pp.321-31.
4. Meschan I. Roentgen sign in diagnostic imaging. Oxford; WB Saunders 1994: 349-62.
5. American Society for Reproductive Medicine. Patient's Fact Sheet Hysterosalpingogram (HSG). Diunduh dari , 14 Februari 2007.
6. Georgia Reproductive Specialis. A Couple's Guide to Hysterosalpingogram (HSG). Diunduh dari www.medicalmiracle ivf.com, 14 February 2007.
7. Sutton D, Isherwood I, Forbes WC, Jenkins JPR, Davies ER, Lees WR. A Textbook of radiology and imaging. London ,Churchill Livingstone 1994, 5th ed, 2: 1206-12.
8. Herbst AL. Behavior of estrogen-associated female genital tract cancer and relation to neoplasma following intrauterine exposure to diethylstilbestrol (DES).Gynecol Oncol 2000; 76: 147, (abstrak).
9. Goldberg JM, Falcone T: Effect of diethylstilbestrol on reproductive function. Fertil Steril 1999; 721, (abstrak).

Petunjuk Untuk Penulis

Ketentuan umum mengenai naskah

- Naskah yang dikirim adalah naskah yang belum pernah dimuat dimajalah sejenis dengan topik masalah kedokteran kesehatan. Naskah dapat berupa artikel asli (hasil penelitian), laporan kasus, tinjauan pustaka (article review), resensi buku dan komentar pakar (berisi pendapat seorang pakar tentang artikel asli karya pengarang dalam dan luar negeri).
- Naskah dikirim rangkap dua, dialamatkan kepada : Ketua penyunting Jurnal Kedokteran FK. UKI, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jl. Mayjen Sutoyo, Jakarta 13630. Naskah disertai versi elektronik dalam media disket (floppy disk) atau dikirim via email majalah_fkuki@yahoo.com.

Penulisan Naskah

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

Pada halaman judul diketik:

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

Abstrak dan kata kunci

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

Daftar Pustaka

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

Cara menulis Rujukan

- Bila rujukan dikutip dari majalah:
 - Cantumkan nama semua penulis, tetapi bila jumlah penulis lebih dari enam, cantumkan hanya enam nama penulis diikuti kata et al. Nama keluarga ditulis lebih dahulu, diikuti inisial nama kecil dan nama tengah penulis.
 - Judul makalah.
 - Nama majalah (dengan singkatan menurut index medicus), tahun penerbitan, nomor volume dan nomor penerbitan, nomor halaman pertama dan terakhir.
 - Contoh:
Barger A, Fuhst C, Wiedemann B. Pharmacological indices in antibiotic therapy, J Antimicrob Chemother 2003 52: 893-8.
- Bila rujukan dikutip dari buku, susunan penulisannya: nama dan inisial penulis, judul karangan, nama editor, judul buku, nomor edisi, nama kota tempat buku diterbitkan, nama penerbit, tahun terbit, nomor halaman pertama dan terakhir bab yang dirujuk.
 - Contoh:
Colson JH, Armour WJ. Sport injuries and their treatment. 2nd rev eds. London: S. Paul, 1986.
Weinstein L, Swartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Sodeman W Jr, Sodeman WA, editors. Pathologic physiology: mechanisms of diseases. Philadelphia: WB Saunders, 1974:457-2.

Lain-lain

Surat kabar :

1. Nama pengarang. Judul, Kompas 2007; April 10:2 (kol1), 5 (kol2)

Majalah umum :

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

Situsweb/internet:

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

Tabel

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

Ilustrasi

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

Honorarium

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