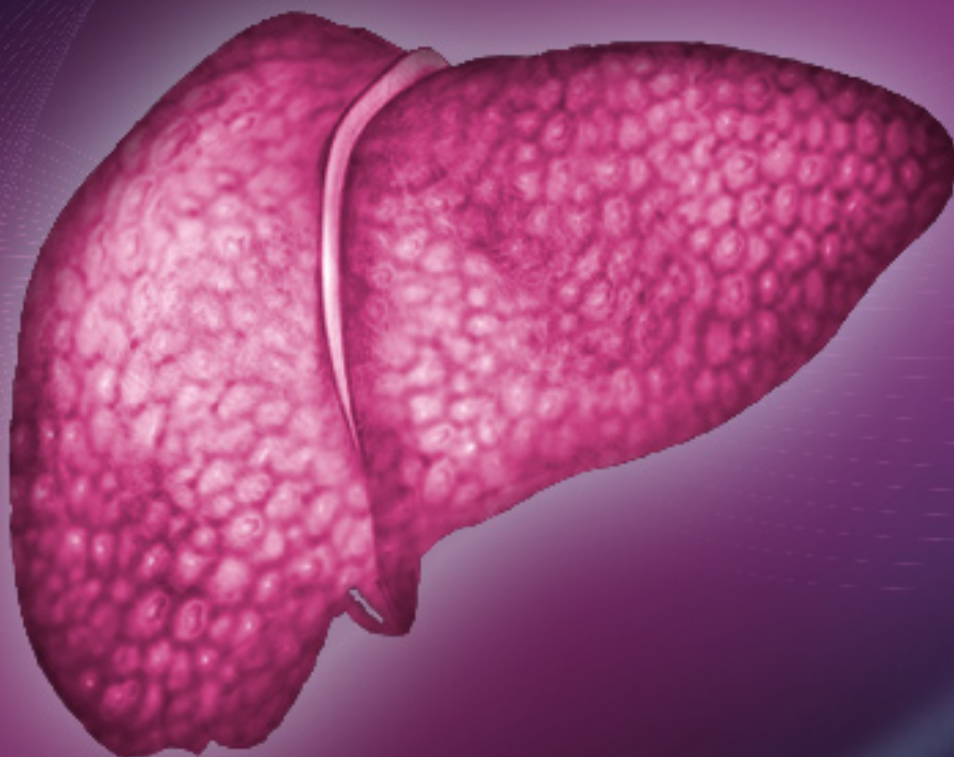


MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION

Peran Albumin Dalam Penatalaksanaan Sirosis Hati



9 LAPORAN KASUS

Trombosis Vena
Dalam (DVT) Dengan
Faktor Resiko
Defisiensi AT III,
Protein C & Protein S

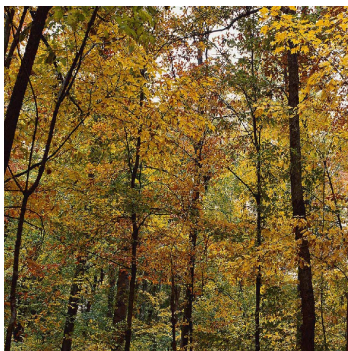
10 BIOEQUIVALENCE STUDY :

Of 2mg Repaglinide
Tablets in Comparison
with the Reference
Tablets

38 NYERI PUNGGUNG BAWAH :

Patofisiologi,
Terapi Farmakologi
Dan Non-Farmakologi
Akupuntur

dari redaksi



Mulai edisi ini jurnal DEXA MEDIA secara resmi berubah nama menjadi jurnal MEDICINUS. MEDICINUS berasal dari bahasa latin yang berarti "seni penyembuhan". Sesuai namanya, jurnal ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada pembaca tentang perkembangan obat dan terapinya. Perubahan nama jurnal ini disertai dengan perubahan tampilan menjadi lebih menarik.

Pada edisi perdana ini kami menampilkan "*leading article*" yang berjudul "Peran Albumin dalam Penatalaksanaan Sirosis Hati" yang mana artikel ini dimaksudkan untuk mengulas beberapa indikasi pemberian albumin pada pasien sirosis hati, terutama ditinjau dari bukti-bukti uji klinis yang ada.

Bagian "*research article*" membahas tentang studi bioekuivalensi tablet repaglinide 2 mg (DexaNorm) yang diproduksi PT DEXA MEDICA dibandingkan dengan produk referensi.

Selain itu kami juga menampilkan beberapa artikel menarik yang patut dibaca pada rubrik *medical review* dan *original article* lainnya yang bisa menambah wawasan para pembaca dibidang tersebut.

Selamat membaca!!!!

REDAKSI

Ketua Pengarah/Pemimpin Redaksi Dr. Raymond R. Tjandrawinata
Redaktur Pelaksana Dwi Nofiarny, Pharm., Msc.

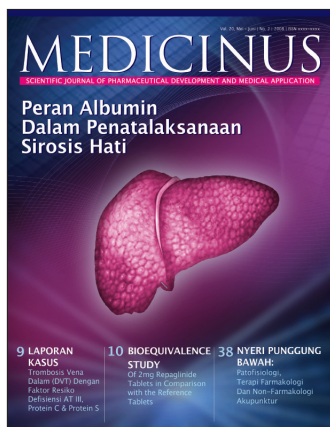
Staf Redaksi dr Della Manik Worowardi Cintakaweni, dr. Lydia Fransisca Hermina Tiurmauli Tambunan, Liana W Sutanto, M biomed., dr. Prihatini, dr. Ratna Kumalasari, Tri Galih Arviyani, SKom.

Peer Review Prof.dr.Arjatmo Tjokronegoro, Ph.D., Sp.And., Prof.Arini Setiawati, Ph.D, Prof.Dr.dr.Darmono, Sp.PD-KEMD, Jan Sudir Purba, M.D., Ph.D, Prof.Dr.Med. Puruhito,M.D.,F.I.C.S., F.C.T.S, Prof Dr.dr.H.Sidartawan

Soegondo, Sp.PD-KEMD, FACE, Prof.dr.Wiguno Prodjosudjadi,Ph.D.,Sp.PD-KGH

Redaksi/Tata Usaha Jl. RS Fatmawati Kav 33, Cilandak, Jakarta Selatan

Tel. (021) 7509575, Fax. (021) 75816588, Email: medical@dexa-medica.com



SUMBANGAN TULISAN

Redaksi menerima partisipasi berupa tulisan, foto dan materi lainnya sesuai dengan misi majalah ini. Redaksi berhak mengedit atau mengubah tulisan/susunan bahasa tanpa mengubah isi yang dimuat apabila dipandang perlu.

daftar isi

1 Dari Redaksi

2 Petunjuk Penulisan

Leading Article

3 Peran Albumin dalam Penatalaksanaan Sirosis Hati

Profil Product

7 Albapure®20

10 DexaNorm

Original Article

Research

11 Bioequivalence Study of 2 mg Repaglinide Tablets Produced by PT DEXA MEDICA (DexaNorm) in Comparison with the Reference Tablets

15 Isolasi dan Penapisan Kapang Endofit Tanaman Secang (*caesalpinia sappan L.*) sebagai Penghasil Senyawa Antibakteri
Case Report

18 Laporan Kasus Trombosis Vena Dalam (DVT) Dengan Faktor Risiko Defisiensi AT III, Protein C, Dan Protein S
Medical Review

22 Demam Chikungunya

29 HIV/AIDS Kini dan Mendatang

35 Prothrombine Time dan Internationale Normalized Ratio

38 Nyeri Punggung Bawah: Patofisiologi, Terapi Farmakologi dan Non Farmakologi Akut
punktur

43 Event Calendar

46 Literatur Services

47 Events

Peran Albumin dalam Penatalaksanaan Sirosis Hati

Irsan Hasan, Tities Anggraeni Indra

Divisi Hepatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM – Jakarta

ABSTRAK. Penggunaan albumin dalam beberapa kondisi klinis masih menjadi kontroversi. Kontra terhadap pemakaian albumin timbul akibat uji klinis yang tidak menunjang serta biaya terapi yang tinggi. Dalam penatalaksanaan pasien sirosis hati albumin sering dimanfaatkan karena efek onkotiknya di samping untuk memperbaiki kondisi hipoalbuminemia. Sebagian indikasi telah melalui uji klinis yang memadai, sebagian lagi belum ditunjang data yang cukup kuat.

Kata kunci: albumin, sirosis hati

Pendahuluan

Infus albumin telah dipakai sejak puluhan tahun yang lalu sebagai salah satu pilihan terapi dalam praktek medis. Tujuannya adalah mengatasi kondisi hipoalbuminemia pada berbagai penyakit. Menurunnya kadar albumin dapat menjadi penyebab terjadinya kelainan tetapi lebih banyak merupakan komplikasi penyakit yang diderita sebelumnya. Banyaknya data yang membuktikan bahwa kadar albumin darah berkaitan dengan prognosis membuat para ahli berkeyakinan untuk memperbaiki hipoalbuminemia dengan infus albumin. Contoh yang paling nyata adalah usaha untuk menaikkan kadar albumin pada pasien-pasien gawat atau kondisi pra-bedah. Tetapi penggunaan yang begitu lama tidak melepaskan terapi albumin dari pro dan kontra. Hal ini timbul akibat penelitian yang telah dipublikasi memberikan hasil yang berbeda-beda. Debat ini semakin terpicu lagi semenjak dipublikasikannya meta analisis yang berasal dari *The Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers* pada tahun 1998 yang membuktikan bahwa pemberian albumin justru meningkatkan kematian pada penderita dalam kondisi kritis. Selain itu harga albumin yang relatif mahal menjadi salah satu pertimbangan agar pemberiannya sungguh-sungguh memperhitungkan *cost and benefit ratio*.^{1,2}

Salah satu penyakit yang banyak berhubungan dengan terapi albumin adalah sirosis hati. Sirosis hati merupakan proses difusi pada hati yang ditandai dengan timbulnya fibrosis dan perubahan arsitektur hati normal menjadi nodul dengan struktur abnormal. Penyakit ini menimbulkan berbagai gangguan fungsi hati, salah satunya adalah gangguan sintesis albumin, sehingga terjadi keadaan hipoalbuminemia yang menimbulkan berbagai manifestasi klinis seperti edema tungkai, asites maupun efusi pleura.

Pada keadaan dimana kadar albumin dalam plasma menurun, transfusi albumin menjadi salah satu pilihan tatalaksana yang telah dipakai sejak lama. Umumnya indikasi pemberian albumin pada sirosis hati adalah untuk mengurangi pembentukan asites atau untuk memperbaiki fungsi ginjal dan sirkulasi. Sebagian dari indikasi tersebut ditunjang oleh data uji klinis yang memadai, tetapi beberapa hanya berdasarkan pengalaman klinis dan belum pernah dibuktikan lewat penelitian yang sah. Oleh karenanya penggunaan albumin pada pasien sirosis hati masih mengandung unsur kontroversi. Tulisan ini dimaksudkan untuk mengulas beberapa indikasi pemberian albumin pada pasien sirosis hati, terutama ditinjau dari bukti-bukti uji klinis yang ada.^{3,4}

Albumin

Albumin merupakan protein plasma yang paling banyak

dalam tubuh manusia, yaitu sekitar 55-60% dari protein serum yang terukur. Albumin terdiri dari rantai polipeptida tunggal dengan berat molekul 66,4 kDa dan terdiri dari 585 asam amino. Pada molekul albumin terdapat 17 ikatan disulfida yang menghubungkan asam-asam amino yang mengandung sulfur. Molekul albumin berbentuk elips sehingga bentuk molekul seperti itu tidak akan meningkatkan viskositas plasma dan terlarut sempurna. Kadar albumin serum ditentukan oleh fungsi laju sintesis, laju degradasi dan distribusi antara kompartemen intravaskular dan ektravaskular. Cadangan total albumin sehat 70 kg) dimana 42% berada di kompartemen plasma dan sisanya dalam kompartemen ektravaskular.^{5,6}

Sintesis albumin hanya terjadi di hepar dengan kecepatan pembentukan 12-25 gram/hari. Pada keadaan normal hanya 20-30% hepatosit yang memproduksi albumin. Akan tetapi laju produksi ini bervariasi tergantung keadaan penyakit dan laju nutrisi karena albumin hanya dibentuk pada lingkungan osmotik, hormonal dan nutrisi yang cocok. Tekanan osmotik koloid cairan interstisial yang membasahi hepatosit merupakan regulator sintesis albumin yang penting.^{5,6}

Degradasi albumin total pada dewasa dengan berat 70 kg adalah sekitar 14 gram/hari atau 5% dari pertukaran protein seluruh tubuh per hari. Albumin dipecah di otot dan kulit sebesar 40-60%, di hati 15%, ginjal sekitar 10% dan 10% sisanya merembes ke dalam saluran cerna lewat dinding lambung. Produk degradasi akhir berupa asam amino bebas. Pada orang sehat kehilangan albumin lewat urine biasanya minimal tidak melebihi 10-20 mg/hari karena hampir semua yang melewati membran glomerulus akan diserap kembali.^{5,6}

Fungsi Albumin^{5,7}

Albumin merupakan protein plasma yang berfungsi sebagai berikut:

1. Mempertahankan tekanan onkotik plasma agar tidak terjadi asites
2. Membantu metabolisme dan transportasi berbagai obat-obatan dan senyawa endogen dalam tubuh terutama substansi lipofilik (fungsi metabolit, pengikatan zat dan *transport carrier*)
3. Anti-inflamasi
4. Membantu keseimbangan asam basa karena banyak memiliki anoda bermuatan listrik
5. Antioksidan dengan cara menghambat produksi radikal bebas eksogen oleh leukosit polimorfonuklear
6. Mempertahankan integritas mikrovaskuler sehingga dapat

- mencegah masuknya kuman-kuman usus ke dalam pembuluh darah, agar tidak terjadi peritonitis bakterialis spontan
- Memiliki efek antikoagulan dalam kapasitas kecil melalui banyak gugus bermuatan negatif yang dapat mengikat gugus bermuatan positif pada antitrombin III (*heparin like effect*). Hal ini terlihat pada korelasi negatif antara kadar albumin dan kebutuhan heparin pada pasien heemodialisis.
 - Inhibisi agregasi trombosit

Indikasi Pemberian Albumin Pada Sirosis Hati

Terdapat berbagai indikasi untuk memberikan infus albumin bagi pasien sirosis hati, seperti memperbaiki kondisi umum, mengatasi asites atau mengobati sindroma hepatorenal. Dari sekian banyak alasan pemberian albumin ada empat indikasi yang ditunjang oleh data uji klinis memadai, yaitu:^{2,8,9}

- Peritonitis bakterialis spontan
- Sindroma hepatorenal tipe 1
- Sebagai pengembang plasma sesudah paracentesis volume besar (>5 liter)
- Meningkatkan respons terapi diuretika

Selain itu masih ada beberapa indikasi lain yang masih menjadi kontradiksi, misalnya pada sirosis hati dengan hipoalbuminemia berat yang disertai penyulit atau pasien sirosis hati yang akan menjalani operasi besar. Tidak ditemukannya kesepakan untuk memberikan infus albumin pada beberapa indikasi klinis berkaitan dengan lemahnya data penelitian yang dapat dijadikan bukti penunjang. Meskipun begitu sebagian klinisi tetap memberikannya dengan berdasarkan laporan-laporan kasus, pendapat pakar maupun pengalaman pribadi.

Peran Albumin Dalam Tatalaksana Peritonitis Bakterialis Spontan

Salah satu komplikasi yang cukup sering dialami pasien dengan sirosis hati adalah infeksi akibat migrasi spontan bakteri dari lumen usus ke dalam cairan asites yang dikenal sebagai peritonitis bakterialis spontan (PBS). Hampir sepertiga kasus PBS berlanjut dengan penurunan fungsi ginjal yang merupakan prediktor paling kuat terhadap mortalitas. Tidak jarang perbaikan infeksi terjadi tanpa disertai perbaikan fungsi ginjal. Gangguan fungsi ginjal terkait dengan aktivasi sistem renin-angiotensin akibat menurunnya volume darah arteri efektif. Penurunan volume darah efektif sendiri kemungkinan disebabkan vasodilatasi perifer yang dicetuskan oleh sitokin-sitokin di plasma dan cairan asites. Tujuan pemberian albumin adalah sebagai pengembang volume plasma sehingga mencegah perburukan fungsi ginjal.^{10,11}

Penelitian paling terkenal mengenai penggunaan albumin pada PBS adalah studi oleh Paul Sort dan kawan-kawan pada 126 pasien yang dibagi dalam dua kelompok untuk membandingkan terapi *cefotaxime* dengan *cefotaxime plus albumin*. Gangguan fungsi ginjal terjadi pada 33% pasien yang mendapat *cefotaxime* saja dan hanya 8% pada kelompok yang mendapat *cefotaxime plus albumin*. Selain itu angka kematian untuk kelompok yang hanya mendapat *cefotaxime* mencapai 29%, sedangkan kelompok yang mendapat *cefotaxime* dan albumin jauh lebih rendah, yaitu sebesar 10%. Berdasarkan hasil-hasil ini dapat disimpulkan bahwa penggunaan antibiotik plus albumin pada pasien peritonitis bakterialis spontan dapat menurunkan insidensi gangguan fungsi ginjal dan bahkan angka kematian. Tulisan lain merekomendasikan untuk memberi infus albumin sebagai pendamping antibiotika segera setelah diagnosis PBS ditegakkan.¹²

Tabel 1. Antibiotika vs kombinasi antibiotika dan albumin pada PBS¹²

Variabel penilaian	Cefotaxime (N=63)	Cefotaxime plus albumin (N=63)	Nilai p
Kesembuhan infeksi (%)	59 (94)	62 (98)	0,36
Durasi pemberian antibiotik (hari)	6±1	5±1	0,48
Paracentesis asites setelah kesembuhan infeksi (%)	16 (25)	14 (22)	0,83
Lama tinggal di RS (hari)	13±1	14±1	0,48
Gangguan ginjal (%)			
Kematian (%):			
Di RS	18 (29)	6 (10)	0,01
Setelah 3 bulan	26 (41)	14 (22)	0,03

Peran Albumin Dalam Tatalaksana Sindroma Hepatorenal

Sindroma hepatorenal (SHR) adalah komplikasi lain pada penyakit sirosis hati lanjut. Komplikasi ini berupa gagal ginjal fungsional akibat vasokonstriksi pembuluh darah ginjal sebagai kompensasi terhadap vasodilatasi arteri perifer (terutama di splanknik). Oleh karenanya SHR dicirikan oleh adanya hipotensi arteri, resistensi vaskular sistemik yang rendah, disertai peningkatan berbagai vasokonstriktor seperti renin-angiotensin, endothelin dan aktivasi sistem saraf simpatik.⁵ Ada dua jenis SHR, yaitu tipe 1 yang terjadi pada penyakit hati tahap akhir dan tipe 2 yang terjadi pada asites refrakter. Sindroma hepatorenal tahap 1 biasanya sangat progresif dengan median kesintasan (*survival*) sekitar 10 hari, sedangkan SHR tipe 2 lebih stabil. Tatalaksana definitif untuk SHR tipe 1 adalah transplantasi hati, tetapi mengingat keterbatasan organ donor dan progresifitas penyakit ini tergolong cepat, umumnya pasien sudah meninggal sebelum transplantasi hati dilakukan.¹³

Terapi farmakologik SHR pada dasarnya bertujuan untuk meningkatkan aliran darah ginjal, baik melalui vasokonstriksi splanknik maupun langsung merangsang vasodilatasi pembuluh darah ginjal. Obat vasokonstriktor selektif sirkulasi splanknik (terlipressin, ornipressin, amidodrin atau noradrenalin) terbukti dapat mengembalikan sirkulasi hiperdinamik. Pada penelitian selanjutnya terlihat bahwa pemberian albumin sebagai pengembang volume plasma bersama dengan obat vasokonstriktor akan menghasilkan volume darah sirkulasi sentral lebih baik. Selain itu penggunaan keduanya secara bersamaan juga akan meningkatkan tekanan arteri dan resistensi vaskular sistemik serta menurunkan curah jantung sehingga akan memperbaiki fungsi sirkulasi yang diikuti dengan perbaikan fungsi ginjal.^{13,14}

Paling tidak tercatat 14 studi telah dipublikasikan berkaitan dengan terapi kombinasi albumin dan vasokonstriktor. Respons positif secara keseluruhan pada SHR tipe 1 mencapai 61,6%, dan bila respons terapi dinilai berdasarkan penelitian yang mensyaratkan kadar serum kreatinin kembali normal (kurang dari 1,5 mg/dl) hasilnya sekitar 61,7%. Lebih menarik lagi pada sebagian besar pasien fungsi ginjal yang membaik tersebut tetap bertahan setelah pengobatan dihentikan. Respons positif juga disertai dengan perbaikan kesintasan (*survival*), dimana 40% bertahan 1 bulan dan 22% bertahan selama 3 bulan tanpa transplantasi. Pada SHR tipe 2 pemberian bersamaan albumin dan vasokonstriktor juga memberikan hasil yang baik, dari tiga

penelitian yang dipublikasi didapatkan perbaikan fungsi ginjal pada 80% kasus. Sayangnya tidak ada data yang dilaporkan mengenai kesintasan (*survival*). Penelitian menyangkut terapi kombinasi albumin dan vasokonstriktor bagi SHR tipe 2 tidaklah sebanyak pada tipe 1.¹³

Salah satu penelitian yang cukup sering dikutip adalah studi oleh Rolando Ortega dan kawan-kawan terhadap 21 pasien dengan target penurunan nilai kreatinin di bawah 1,5 mg/dl. Tiga belas pasien menjalani terapi kombinasi, sedangkan sisanya Cuma mendapat vasokonstriktor (terlipressin). Respons komplrit terlihat pada 12 pasien (57%) dimana albumin merupakan faktor prediktif. Kelompok terapi kombinasi menunjukkan respons sebesar 77%, sedangkan bila mendapat terlipressin saja respons hanya 25% (lihat tabel 2). *Median survival time* pada seluruh kasus adalah 40 hari. Pada akhir bulan pertama 11 pasien bertahan hidup (9 diantaranya mendapat albumin). Selanjutnya pada akhir bulan ketiga dari 7 pasien yang bertahan, 6 diantaranya adalah pasien yang mendapat albumin.¹⁵

Tabel 2. Terlipressin dan albumin vs terlipressin pada SHR15

	Terlipressin dan albumin	Terlipressin
Kadar kreatinin serum (mg/dl)	1,5±0,2*	3,4±0,7
Kec. filtrasi glomerulus (ml/m)	30±8*	7±4
Volume urine (ml/hari)	1.057±27*	739±108
Natrium serum (mEq/l)	131±1*	121±3
Kalium serum (mEq/l)	3,7±0,1*	4,4±0,3
Plasma renin activity (ng/ml)	4±1*	14±3

Peran Albumin pada Parasentesis Cairan Asites Volume Besar

Parasentesis cairan asites sebagai tindakan diagnostik maupun terapeutik sering dilakukan pada pasien sirosis hati. Parasentesis terapeutik diindikasikan pada asites yang tidak memperlihatkan respons terhadap terapi obat diuretika, mempercepat pengeluaran cairan pada keadaan asites masif, mempermudah pemeriksaan ultrasonografi atau tindakan lain seperti aspirasi hati dan *radiofrequency ablation*. Prosedur parasentesis dapat dilakukan pada saat tertentu sesuai indikasi, bisa pula secara berkala seperti pada kasus asites refrakter. Dikatakan sebagai parasentesis cairan asites volume besar (*large volume paracentesis*) jika satu kali tindakan mengeluarkan lebih dari 5 liter cairan. Parasentesis volume besar telah menjadi prosedur rutin dan tercantum dalam konsensus penatalaksanaan asites pada sirosis bahkan merupakan terapi lini pertama bagi asites refrakter.¹⁶

Walaupun dianggap cukup aman, parasentesis volume besar bukanlah tindakan tanpa risiko sama sekali. Pengeluaran cairan dalam jumlah besar tanpa pemberian pengembang plasma akan berdampak pada gangguan sirkulasi yang ditandai dengan penurunan volume darah arteri efektif. Kondisi ini selanjutnya diikuti dengan aktivasi vasokonstriktor dan faktor antinatriuretik. Dampak klinis yang terlihat adalah berupa rekuren-

si asites yang cepat, komplikasi sindroma hepatorenal atau hiponatremia dilusional sampai pemendekan kesintasan (*survival*).

Pemberian pengembang plasma seperti koloid atau albumin dianjurkan untuk mencegah komplikasi pada parasentesis volume besar. Uji klinis mengenai penggunaan albumin pada tindakan ini telah dipublikasikan sejak sekitar 20 tahun yang lalu. Penelitian yang dilakukan Lucia Tito dan kawan-kawan terhadap 38 pasien sirosis dan dipublikasikan pada tahun 1990 merupakan salah satu publikasi yang menjadi acuan prosedur parasentesis volume besar. Dalam penelitiannya Tito mengeluarkan cairan asites sampai habis sehingga disebut parasentesis total. Rata-rata cairan yang dikeluarkan sebanyak 10,7 liter dalam waktu 60 menit. Pasien kemudian mendapat infus albumin 20% sebanyak 6-8 gr per liter cairan asites yang dikeluarkan. Evaluasi terhadap beberapa parameter yang sering terganggu akibat parasentesis dilakukan 48 jam dan 6 hari pasca tindakan. Terbukti tidak didapatkan perubahan bermakna pada parameter penting yang diperiksa, seperti kadar kreatinin serum, kadar natrium dan kalium serum, begitu juga pada tes fungsi hati seperti bilirubin dan masa protrombin.¹⁷

Mengingat harga albumin yang cukup mahal, dipikirkan pemakaian koloid sebagai alternatif pengembang plasma. Secara teori alternatif ini cukup menjanjikan, tetapi pada prakteknya koloid tidak memberikan hasil sama bagusnya dengan albumin. Suatu penelitian yang membandingkan penggunaan dextran-70, *polygeline* dan albumin pasca parasentesis jumlah besar dalam kaitan dengan timbulnya *paracentesis-induced circulatory dysfunction* (PICD) menunjukkan perbedaan signifikan. *Paracentesis-induced circulatory dysfunction* terjadi sebanyak 34,4% pada pemakaian dextran-70, 37,8% pada pemakaian *polygeline* dan 18,5% pada pemakaian albumin. Hal ini mungkin disebabkan karena waktu paruh dextran-70 yang pendek (hanya 10-24 jam) dibanding albumin yang memiliki waktu paruh 21 jam, sehingga tidak memungkinkan mencegah PICD yang umumnya muncul pada hari ke 2-6 pasca parasentesis. Begitu pula jika saline digunakan sebagai alternatif. Studi yang dilakukan Sola-Vera menunjukkan kejadian PICD lebih tinggi secara signifikan pada kelompok yang mendapat saline dibanding albumin (33,3% vs 11,4%, $p=0,03$).^{18,19}

Albumin dan Terapi Diuretik

Albumin juga seringkali dipakai untuk meningkatkan respons terhadap diuretik pada pasien sirosis dengan komplikasi asites. Latar belakang teorinya adalah kekurangan albumin untuk mengikat furosemid sehingga obat cuma beredar di plasma dan tidak berhasil mencapai nefron proksimal. Akibatnya terapi diuretika tidak akan memberikan respons yang baik. Ketika ditambahkan albumin volume distribusi akan menurun, obat akan diikat dan dibawa ke ginjal untuk kemudian keluar bersama urine sehingga diuresis pun membaik. Studi untuk mempelajari mekanisme ini antara lain dilakukan pada mencit dengan analbuminemia yang menunjukkan volume distribusi furosemid 10 kali lipat dibanding mencit normal. Penelitian pertama pada pasien sirosis hati dilakukan oleh Wilkinson dan Sherlock dan dilaporkan dalam jurnal Lancet tahun 1962. Disebutkan

Parasentesis terapeutik diindikasikan pada asites yang tidak memperlihatkan respons terhadap terapi obat diuretika, mempercepat pengeluaran cairan pada keadaan asites masif, mempermudah pemeriksaan ultrasonografi atau tindakan lain seperti aspirasi hati dan radiofrequency ablation.

bahwa kombinasi albumin dan diuretika memberikan perbaikan keluhan subyektif. Setelah itu tercatat enam penelitian lain berkaitan dengan manfaat pemberian albumin bersamaan dengan diuretika.^{20,21}

Penelitian dengan kontrol secara acak oleh Gentilini dkk merupakan salah satu studi dengan metodologi cukup baik dalam membandingkan efek kombinasi albumin dan diuretika dengan diuretika saja. Subyeknya adalah pasien sirosis hati yang tidak respons dengan tirah baring dan diit rendah garam. Pada tahap pertama albumin 12,5 gr/hari (50 ml albumin 25%) diberikan tiap hari selama seminggu. Pada tahap kedua albumin diberikan 25 gr/minggu pada tahun pertama dan setiap 2 minggu pada tahun kedua dan ketiga. Uji klinis tahap pertama menunjukkan bahwa terapi kombinasi lebih efektif daripada diuretik saja dalam mengatasi asites ($p < 0,05$) dan berhasil memperpendek lama perawatan di rumah sakit (20 hari vs 24 hari, $p < 0,05$). Pada fase kedua terlihat bahwa pemberian albumin dan diuretika jangka panjang memperkecil probabilitas terjadinya asites secara bermakna dalam 12, 24, dan 36 bulan (19%, 56%, 69%) dibandingkan diuretika saja (30%, 79%, 82%). Angka perawatan ulang di rumah sakit juga lebih rendah pada terapi kombinasi (15%, 56%, 69% versus 27%, 74%, 79% ; $p < 0,02$). Sayangnya penelitian ini tidak memperlihatkan perbedaan kesintasan (*survival*) diantara kedua kelompok.²²

Untuk membuktikan dampak terapi kombinasi albumin dan diuretika jangka panjang terhadap kesintasan (*survival*), sekelompok peneliti dari Florence melakukan uji klinis pada 100 pasien sirosis. Terapi kombinasi diberikan selama dua tahun dengan *median* pengamatan 84 bulan. Kelompok pertama (54 pasien) mendapatkan terapi diuretika dan infus albumin 25 gram/minggu selama 1 tahun dan selanjutnya 25 gram setiap 2 minggu, sedangkan kelompok kedua (46 pasien) hanya diuretika. Hasilnya kelompok satu memiliki angka ketahanan hidup rata-rata 108 bulan sedangkan kelompok dua hanya sebesar 36 bulan ($p < 0,05$). Berulangnya kembali asites pada kelompok satu sebesar 38,88%, sedangkan pada kelompok dua sebesar 84,78% ($p < 0,0001$). Tidak didapatkan efek samping selama pemberian terapi albumin jangka panjang. Disimpulkan bahwa pemberian albumin jangka panjang menurunkan angka rekurensi terjadinya asites dan meningkatkan angka *survival* pasien.²³

Data-data di atas cukup kuat untuk menunjang pemberian infus albumin sebagai penguat terapi diuretika. Walaupun begitu harga albumin yang lumayan tinggi membuat terapi kombinasi tidak jadi protokol rutin dalam penatalaksanaan asites, kecuali pada kasus tertentu seperti asites masif, komplikasi hernia atau gangguan pernafasan.

Cara Pemberian Albumin⁹

Beberapa hal yang perlu diperhatikan pada pemberian albumin adalah:

1. Kecepatan infus

- Pada infus albumin 20% kecepatan maksimal adalah 1 ml/menit
- Pada infus albumin 5% kecepatan maksimal adalah 2-4 ml/menit

2. Pada tindakan paracentesis volume besar (>5 liter)

- Dosis albumin yang diberikan adalah 6-8 gram per 1 liter cairan asites yang dikeluarkan.
- Cara pemberian adalah 50% albumin diberikan dalam 1 jam pertama (maksimum 170 ml/jam) dan sisanya diberikan dalam waktu 6 jam berikutnya.

3. Sindroma hepatorenal tipe 1

- Pada keadaan ini albumin diberikan bersama-sama dengan obat-obat vasoaktif seperti noradrenalin, oktreotid, terlipressin atau ornipressin.
- Cara pemberiannya adalah:
Hari pertama: 1 gram albumin/kg BB.
Hari kedua dan seterusnya: 20-40 gram/hari kemudian dihentikan bila CVP (*Central Venous Pressure*) >18 cm H₂O.

4. Peritonitis bakterialis spontan

- Pada keadaan ini, infus albumin diberikan pada dosis 1,5 g/kgBB dengan disertai pemberian antibiotik yang sesuai.
- Cara pemberian: infus albumin diberikan pada saat diagnosis PBS dibuat dan diberikan dalam waktu 6 jam. Pada hari ke-3 infus albumin diberikan dengan dosis 1 gram/kgBB.

Daftar Pustaka

- Uhing MR. The albumin controversy. Clin Perinatol 2004; 31: 475-88
- Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. BMJ 1998; 317:235-40
- Avindan B. The use of albumin in all patient with decompensated cirrhosis is not justified. IMAJ 2005; 7:118-20
- Gines P, Arroyo V. Is there still a need for albumin infusions to treat patients with liver disease? Gut 2000; 46:588-90
- Peters TJ. The albumin molecule: Its structure and chemical properties. In: All about albumin. Biochemistry, genetics, and medical applications. San Diego: Academic Press; 1996. p. 9-75
- Evans WT. Review article: Albumin as a drug-biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16(Suppl. 5):6-11
- Gonzales ER, Kannewurf B. The clinical use of albumin. US Pharmacist 1998; 23:H515-26
- Arroyo V. Review article: albumin in the treatment of liver diseases-new features of a classical treatment. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16(Suppl. 5):1-5
- Konsensus FKUI-PPHI. Pemberian albumin pada sirosis hati. Unit PPKB/CME FKUI 2003. p.1-6
- Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. Hepatology 1994; 20:1495-501
- Guarner C, Runyon BA. Spontaneous peritonitis: pathogenesis, diagnosis, and management. Gastroenterologist 1995; 3:311
- Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patient with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J M 1999; 341:403-9.
- Arroyo P, Terra C, Gines P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. J Hepatol 2007; 46:935-46
- Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, Chaucaut A, Monin JL, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: A pilot study. Hepatology 2002; 36:374-80
- Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, Heras DDL. Terlipressin with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: Results of a prospective, nonrandomized study. Hepatology 2002; 36:941-48
- Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis (AASLD Practice Guideline). Hepatology 2004; 39:1-16
- Tito LI, Gines P, Arroyo V, Planas R, Panes J, Rimola A. Total paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with cirrhosis and ascites. Gastroenterology 1990; 98: 146-51.
- Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients treated by paracentesis. Gastroenterology 1996; 111:1002-10
- Sola-Vera J, Minana J, Ricart E, Planella M, Gonzalez B, et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. Hepatology 2003; 37:1147-53
- Chalasani N, Gorski JC, Horlander JC, Craven R, Hoen H, et al. Effects of albumin/furosemide mixtures on responses to furosemide in hypoalbuminemic patients. J Am Soc Nephrol 2001; 12:1010-16
- Wilkinson P, Sherlock S. The effect of repeated albumin infusions in patients with cirrhosis. Lancet 1962; ii:1125-9
- Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, Romanelli RG, Buzzelli G, Pinzani M, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. J Hepatol 199; 30:639-45
- Romanelli R, Villa G, Barletta G, et al. Long term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites : An unblinded randomized trial. World J Gastroenterol 2006; 12(9):1403-7

ALBAPURE® 20

Human Albumin

Pada saat ini produk human albumin banyak digunakan untuk berbagai kasus yang berkaitan dengan keadaan hipoalbuminemia. Adalah hal yang penting untuk menentukan pilihan yang tepat di antara produk sediaan albumin yang ada di pasaran. CSL Behring/CSL Bioplasma kini memproduksi human albumin (Albapure 20) murni (*purified human albumin*) dari pool plasma dengan menggunakan proses otomatisasi, yang pada prinsipnya melibatkan proses kromatografi dengan menggunakan dua langkah inaktivasi virus. Tahapan keseluruhan proses produksi albapure meliputi:

1. Penyingkiran fibrinogen
2. Pemurnian secara kromatografi
3. Inaktivasi virus
4. Memformulasikan menjadi larutan albumin 4%, 5%, 20%.

Proses pemurnian secara kromatografi melibatkan tiga langkah, antara lain:

1. Kromatografi pertukaran anion: yakni pertukaran anion, memisahkan imunoglobulin dari albumin kasar
2. Kromatografi pertukaran kation
3. Kromatografi filtrasi gel: menyingkirkan protein-protein plasma yang tidak diinginkan secara efektif.

Bagaimana Pengaruh Kemurnian Albumin pada Tubuh Pasien?

Tujuan utama proses pembuatan human albumin yang ideal adalah menjaga molekul tersebut seperti bentuk asalnya, tidak menimbulkan fragmentasi atau agregasi molekul dan menghasilkan suatu produk dengan kadar ketidakmurnian yang minimal. Proses kromatografi CSL memenuhi ketiga kriteria ini. Kelebihan Albumin dengan Proses Kromatografi :

1. **Kandungan Monomer:**
Struktur molekul albumin tidak berubah pada proses kromatografi. Sehingga, albumin yang dimurnikan secara kromatografi lebih dari 99% berupa bentuk asal monomer albumin, yang menjamin efektivitas onkotik produk tersebut
2. **Hilangnya Endotoksin:**
Proses kromatografi juga telah divalidasi untuk menunjukkan bahwa endotoksin-endotoksin telah disingkirkan secara efektif sedemikian rupa, sehingga larutan albumin yang dimurnikan secara kromatografi tidak mengandung endotoksin
3. **Hilangnya Aluminium:**

Ada dua sumber kontaminasi aluminium yang potensial (alat bantu filter/ *diatomacea* selama proses pembuatan, dan kontainer gelas selama penyimpanan). Filter *diatomacea* tidak dipakai pada proses pembuatan di CSL dan penyingkiran sitrat pada produk akhir albumin dengan proses kromatografi pertukaran ion mengurangi peluluhan lapisan aluminium pada gelas penyimpanan sepanjang masa penyimpanan produk tersebut. Hal ini memungkinkan kita untuk menyimpan produk pada suhu ruang dalam periode yang cukup lama.

4. Hilangnya PKA

Prekallikrein Activator (PKA) dapat terbentuk pada kontak aktivasi selama proses pembuatan albumin dan bila tidak disingkirkan, dapat memediasi timbulnya reaksi hipotensi pada pasien melalui mekanisme pembentukan bradikinin. Pertukaran ion, yang dipakai dalam proses pemurnian albumin secara kromatografi, secara signifikan mengurangi kadar PKA.

Bagaimana Jaminan Keamanan Albapure Terhadap Virus?

Produk-produk human albumin dari CSL Behring mempunyai catatan keamanan virus yang baik. Sejak digunakan pertama selama lebih dari 40 tahun yang lalu, belum ada laporan tentang transmisi atau penularan virus

Bagaimana Safety Proses Albapure Dilakukan?

1. Kualitas Plasma

Setiap donasi plasma diuji untuk memastikan bahwa plasma tersebut tidak mengandung: HIV, HCV, HBV. Teknologi yang digunakan teknologi amplifikasi asam nukleat/*nucleic acid amplification technology* (NAT). NAT mampu mendeteksi infeksi yang ditularkan melalui darah lebih dini daripada uji antibodi terkini, dan meminimalkan kriteria inklusi donasi HCV yang masih berada pada periode antara/*window period*. Teknologi ini akan dikembangkan untuk HIV dan virus-virus lainnya.

2. Inaktivasi Virus

a. Langkah pertama:

Meliputi inkubasi dengan menggunakan oktanoat pada pH rendah (pH 4,5). Langkah ini dapat secara efektif melawan virus yang dilapisi selubung lipid (*lipid-enveloped*) misalnya HIV, HBV dan HCV.

b. Langkah kedua:

Meliputi pasteurisasi pada suhu 60°C selama 10 jam. Langkah ini dapat menginaktivasi virus dengan selubung lipid dan virus

tanpa selubung (*non-enveloped*), misalnya virus hepatitis A (HAV).

3. Penyingkiran Virus

Pemurnian albumin secara kromatografi juga turut berperan dalam mengurangi beban virus, baik yang berselubung lipid (HIV, HBV, HCV) maupun yang tidak berselubung (HAV dan *human parvovirus B19*). Selain itu, beberapa langkah selama proses pembuatan lainnya, misalnya kriopresipitasi dan presipitasi fibrinogen juga mampu menyingkirkan atau menginaktivasi virus.

4. Validasi Keamanan terhadap Virus

Kemampuan suatu proses untuk menginaktivasi dan/atau menyingkirkan virus diukur sebagai *log reduction factor*. *Log reduction factor* sebesar $d''1$ tidak signifikan, dan langkah yang efektif biasanya mempunyai nilai *log reduction factor* sebesar $e''4$.

Uji validasi CSL Bioplasma menggunakan model virus yang spesifik sebagai berikut:

- HIV-1
- HAV
- *Duck hepatitis B virus* (DHBV), sebagai model untuk HBV
- *Pseudorabies virus* (PRV), sebagai model untuk virus herpes dan HBV
- Antigen permukaan hepatitis B (HBsAg), sebagai petanda HBV
- *Bovine viral diarrhoea virus* (BVDV), sebagai model untuk HCV
- Virus sindbis, sebagai model untuk HIV
- *Encephalomyocarditis virus* (EMCV), sebagai suatu model untuk HAV dan virus yang tidak berselubung lainnya.

Selain itu, proses pembuatan albumin ternyata bermanfaat untuk mengurangi human *parvovirus B19*, yang dahulu dikira resisten terhadap metode inaktivasi virus secara fisikokimiawi. *Parvovirus B19* merupakan virus tidak berselubung yang prevalensinya cukup tinggi ($e''60$ populasi dewasa) dan umumnya menyebabkan sakit ringan pada individu sehat. Meskipun tidak tervalidasi, penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa selama proses pembuatan *log reduction factor* untuk *parvovirus B19* adalah sebesar >6 dan penurunan *log reduction factor* lebih lanjut sebesar 2,8, terjadi selama proses pasteurisasi.

Penelitian-penelitian dengan berbagai jenis virus ini menunjukkan bahwa langkah-langkah inaktivasi dan penyingkiran virus selama proses kromatografi CSL tampaknya efektif melawan setiap atau mungkin berbagai zat infeksius yang belum dikenali. Meskipun demikian, karena prion masih dianggap tidak mempunyai sifat yang serupa dengan virus, maka CSL kini tengah mengembangkan suatu program validasi untuk inaktivasi/penyingkiran prion.

Daftar Pustaka

1. Product Monograph

DexaNorm®

repaglinide 1 mg

Prinsip pengobatan pasien Diabetes Melitus (DM) tipe 2 berdasarkan PERKENI tahun 2006 meliputi: edukasi, terapi gizi medis, latihan jasmani dan intervensi farmakologis (OHO, insulin, kombinasi). Untuk mengupayakan agar normalisasi kadar gula darah dapat tercapai pada penderita DM, salah satu usahanya adalah memberikan obat tambahan dengan obat hipoglikemik oral (sering disebut sebagai Anti Diabetik Oral).¹

DexaNorm mengandung *repaglinide* 1 mg, merupakan obat oral penurun glukosa darah golongan *meglitinide* yang digunakan dalam penatalaksanaan diabetes melitus tipe 2 atau NIDDM (*non-insulin dependent diabetes mellitus*). *Repaglinide* menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menstimulasi pelepasan insulin dari pankreas. Mekanisme pelepasan insulin sangat bergantung pada konsentrasi sel-sel beta yang masih berfungsi pada islet pankreas. *Repaglinide* termasuk ke dalam insulin sekretagog akan tetapi berbeda dengan golongan sulfonilurea dalam hal struktur, ikatan protein, dan profil farmakokinetik.^{1,2}

Pelepasan insulin tergantung kadar glukosa darah dan akan berkurang pada kadar glukosa rendah. Efek *Repaglinide* terhadap pelepasan insulin oleh sel beta pankreas melalui mekanisme inhibisi *ATP-dependent potassium channels* di membran sel beta. Blokade saluran Kalium ini akan menghalangi ion Kalium keluar dari sel beta sehingga menyebabkan depolarisasi sel beta yang menyebabkan pembukaan saluran kalsium, sehingga terjadi peningkatan influks kalsium yang menginduksi sekresi insulin. Mekanisme pada saluran ion ini sangat selektif terhadap jaringan, dengan afinitas yang rendah terhadap otot jantung dan otot rangka.

Repaglinide dikonsumsi 30 menit sebelum makan dan secara cepat akan diabsorpsi dan dimetabolisme di hati untuk kemudian diekskresi terutama melalui empedu. Dapat digunakan pada pasien dengan gangguan ginjal ringan sampai sedang ($Cr\ Cl \geq 30\ ml/min$).²

Indikasi²

- Pasien diabetes melitus tipe 2 dimana kondisi hiperglikemia tidak dapat dikontrol secara memuaskan dengan diet dan olahraga saja
- Terapi kombinasi (dengan *metformin* dan *tiazolidindion*) untuk menurunkan kadar glukosa darah pada pasien yang tidak dapat dikontrol dengan monoterapi *metformin*, *sulfonilurea*, *repaglinide* atau *tiazolidindion*.

Dosis²

- Tidak ada regimen dosis yang tetap dalam penatalaksanaan diabetes melitus tipe 2 dengan *repaglinide*.
- Dosis umum:
 - Pada pasien yang belum pernah menerima obat antidiabetik diberikan sebesar 0,5 mg
 - Dosis pada pasien yang telah diberikan obat antidiabetik oral lain $\rightarrow$ 1-2 mg, maksimum 16 mg perhari

Terdapat penelitian yang menunjukkan beberapa kelebihan *repaglinide* sebagai obat penurun glukosa darah antara lain:^{3,4,5}

1. Dibandingkan placebo terdapat perbaikan parameter glikemik (HbA_{1c} , GDP dan GDPP) setelah penggunaan selama 3 bulan
2. Dapat menurunkan risiko komplikasi diabetes, meliputi:
 - a. Kematian yang berhubungan dengan diabetes (21%)
 - b. Infark miokard (14%)
 - c. Stroke (12%)
 - d. Penyakit vaskuler perifer (43%)
 - e. Penyakit mikrovaskular (37%)
 - f. Gagal jantung (16%)
3. Menurunkan kejadian *coronary artery disease*, *sudden death*, *fatal stroke*.
4. Kejadian hipoglikemia lebih kecil dibandingkan dengan *sulphonylurea*.⁶
5. Penurunan HbA_{1c} terdapat pada pasien yang menerima *metformin*, *repaglinide* dan kombinasi antara *metformin* dengan *repaglinide*.⁷
6. Penelitian fleksibilitas pemberian Dexanorm terhadap jumlah makan utama.⁸

- a. Tidak ada kejadian hipoglikemia bila makan utama terlewat (dan dosis terlewat)
- b. Tidak ada nilai glukosa darah $<50\ mg/dL$ bila makan siang terlewat

Berdasarkan penelitian PT Equilab International Jakarta, disimpulkan bahwa tablet *repaglinide* 2 mg (DexaNorm® produksi PT Dexa Medica bioekuivalen dengan produk yang sama yang dibuat oleh pabrik produk referensi (NovoNorm®, Novo Nordisk).⁹

Kesimpulan

Dexanorm termasuk ke dalam insulin sekretagog akan tetapi berbeda dengan golongan sulfonilurea dalam hal struktur, ikatan protein, dan profil farmakokinetik. Masa kerja pendek, efek samping hipoglikemia lebih minimal dibandingkan sulfonilurea.

Ekskresi sebagian besar melalui hati dan empedu sehingga cukup aman diberikan pada pasien DM yang menderita gangguan fungsi ginjal.

Menawarkan fleksibilitas waktu makan kepada pasien dengan kontrol glikemik yang tetap baik.

Dexanorm bio-ekuivalen dengan *reference product*.

Daftar Pustaka

1. Konsensus Pengelolaan Diabetes di Indonesia 2006
2. Dexanorm. Package insert. PT Dexa Medica.
3. Goldberg RB, et al. Randomized placebo-controlled trial of *repaglinide* in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes care* 1998;21:1897-1903.
4. Stratton IM, et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35);prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12
5. Bell DS. Postprandial glucose levels and macrovascular complications. *South Med J* 2001; 94(8):804-9
6. Natrass M, Lauritzen T. Review of prandial glucose regulation with *repaglinide*: a solution to problem of hypoglycemia in the treatment of Type 2 diabetes. *International Journal of Obesity* 2000; 24 suppl 3:S21-S31
7. Natrass M. *Repaglinide*: a novel oral antidiabetic agent. *Hospital Medicine* 2000;6(12):112-5.
8. Jarvis B, Culy CR. *Repaglinide* : a review of its Therapeutic Use in Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs* 2001;61(11):1625-60.
9. Wijanto P, et al. Bioequivalence study of 2 mg *repaglinide* tablets produced by PT Dexa Medica (DexaNorm®) in comparison with the reference tablets (NovoNorm®, Novo Nordisk). Study report 2007 PT Equilab International Jakarta.

Bioequivalence Study of 2 mg Repaglinide Tablet Produced by PT DEXA MEDICA (Dexanorm®) in Comparison with the Reference Tablets

Paulus Wijanto, Effi Setiawati, Lucia Rat Handayani, Iwan Dwi Santoso,
Siti Hawa Deniati, Gunawan Harinanto, Sukmayadi
PT Equilab International, Jakarta

ABSTRACT. The present study was conducted to find out whether the bioavailability of 2 mg repaglinide tablet (DexaNorm®) produced by PT Dexa Medica was equivalent to the reference product. The pharmacokinetic parameters assessed in this study were area under the plasma concentration-time curve from time zero to 4 hours (AUC_t), area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity (AUC_{inf}), the peak plasma concentration of the drug (C_{max}), time needed to achieve the peak plasma concentration (t_{max}), and elimination half life ($t_{1/2}$).

This was a cross-over, randomized, single-blind study which included 12 healthy adult volunteers. The participating volunteers were required to have an overnight fast and in the next morning were given orally 1 tablet of the test drug (produced by PT Dexa Medica) or 1 tablet of the reference. Blood samples were drawn immediately before taking the drug (control), at 10, 20, 30, 45 minutes, and 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, and 4 hours after drug administration. One week after the first drug administration (washout period), the procedure was repeated using the alternate drug. Plasma concentrations of the drug were determined by high performance liquid chromatographic method with tandem mass spectrometer detector (LC-MS/MS).

In this study, the mean (SD) AUC_t , AUC_{inf} , C_{max} , and $t_{1/2}$ of the test drug were 57.22 (29.11) ng.h.mL⁻¹, 61.63 (32.55) ng.h.mL⁻¹, 47.17 (21.47) ng/mL, and 1.01 (0.31) h, respectively. The median (range) of t_{max} of the test drug was 0.75 (0.33–1.00) h. The mean (SD) AUC_t , AUC_{inf} , C_{max} , and $t_{1/2}$ of the reference were 57.24 (24.57) ng.h.mL⁻¹, 63.22 (32.04) ng.h.mL⁻¹, 48.24 (21.54) ng/mL, and 1.09 (0.31) h, respectively. The median (range) of t_{max} of the reference was 0.5 (0.33–0.75) h.

The geometric mean ratios of the test drug/the reference were 97.28% for AUC_t , 95.90% for AUC_{inf} , and 100.76% for C_{max} . The 90% confidence intervals (CIs) were 85.92–110.13% for AUC_t , 85.10–108.07% for AUC_{inf} , and 76.45–132.79% for C_{max} . Using Wilcoxon matched-pairs test on the original data, there was no statistically significant difference found between the test and reference products for t_{max} values.

There was no adverse event encountered during the study.

Based on this study, it was concluded that the 2 mg repaglinide tablet (DexaNorm®) produced by PT Dexa Medica was bio-equivalent to the reference.

Keywords: repaglinide – high performance liquid chromatography – bioequivalent

ABSTRAK. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah bioavailabilitas tablet *repaglinide* 2 mg (DexaNorm®) yang diproduksi oleh PT Dexa Medica sebanding dengan bioavailabilitas produk yang sama yang dibuat oleh pabrik inovatornya. Parameter farmakokinetik yang dinilai dalam studi ini ialah luas daerah di bawah kurva kadar-waktu selama 4 jam (AUC_t), luas daerah di bawah kurva kadar-waktu dari 0 sampai tak terhingga (AUC_{inf}), kadar puncak (C_{max}), waktu untuk mencapai kadar puncak (t_{max}), dan waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$).

Penelitian ini menggunakan desain menyilang, acak, dan tersamar tunggal yang mengikutsertakan 12 sukarelawan dewasa sehat. Sukarelawan dipuasakan semalam dan keesokan harinya diberi 1 tablet obat uji (produk PT Dexa Medica) atau 1 tablet obat pembanding (produk inovator) per oral. Contoh darah diambil pada saat sebelum minum obat (kontrol), pada 10, 20, 30, 45 menit, dan 1, 1¼, 1½, 2, 2½, 3, dan 4 jam setelah minum obat. Satu minggu setelah pemberian obat pertama (periode wash-out), prosedur yang sama diulang dengan memberikan obat pembandingnya. Kadar obat ditentukan secara kromatografi cair kinerja tinggi dengan detektor spektrometer massa tandem (LC-MS/MS).

Pada penelitian bioavailabilitas ini, rata-rata (SD) AUC_t , AUC_{inf} , C_{max} , dan $t_{1/2}$ dari obat uji masing-masing adalah 57,22 (29,11) ng.h.mL⁻¹, 61,63 (32,55) ng.h.mL⁻¹, 47,17 (21,47) ng/mL, dan 1,01 (0,31) jam. Median (kisaran) t_{max} dari obat uji adalah 0,75 (0,33–1,00) jam. Rata-rata (SD) AUC_t , AUC_{inf} , C_{max} , dan $t_{1/2}$ dari obat pembanding masing-masing adalah 57,24 (24,57)

ng.h.mL⁻¹, 63,22 (32,04) ng.h.mL⁻¹, 48,24 (21,54) ng/mL, dan 1,09 (0,31) jam. Median (kisaran) t_{max} dari obat pembandingan adalah 0.5 (0,33 – 0.75) jam. Rasio nilai rata-rata geometrik obat uji terhadap obat pembandingan ialah 97,28% untuk AUC_t, 95,90% untuk AUC_{inf}, dan 100,76% untuk C_{max}. Nilai 90% confidence interval (90% CI) nya adalah 85,92–110,13% untuk AUC_t, 85,10–108,07% untuk AUC_{inf}, dan 76,45–132,79% untuk C_{max}.

Dengan menggunakan uji Wilcoxon berpasangan terhadap data asli, tidak ditemukan perbedaan yang berarti secara statistik antara nilai t_{max} dari obat uji dan obat pembandingan.

Tidak dijumpai kejadian tidak diinginkan dalam penelitian ini.

Dari penelitian ini disimpulkan bahwa tablet repaglinide 2 mg (DexaNorm®) produksi PT Dexa Medica bioekuivalendengan produk yang sama yang dibuat oleh pabrik produk referensi.

Kata kunci: repaglinide – kromatografi cair kinerja tinggi – bioekivalen

Introduction

Nowadays bioequivalence studies are a pivotal part of registration dossiers. These studies measure the bioavailabilities of two (or more) formulations of the same active ingredient. The purpose of the study is to show that the bioavailabilities of the formulations under investigation are similar. Based on that conclusion, one may subsequently claim that the therapeutic quality of these formulations is essentially the same. The latter means that both the beneficial and side effects are essentially the same and hence the formulations are interchangeable.

Repaglinide is an oral blood glucose-lowering drug of the meglitinide class used in the management of type 2 diabetes mellitus. Repaglinide, S(+)-2-ethoxy-4-(2-((3-methyl-1-(2-(1-piperidinyl) phenyl)-butyl) amino)-2-oxoethyl) benzoic acid, is chemically unrelated to the oral sulfonylurea insulin secretagogues. Repaglinide is a white to off-white powder with molecular formula C₂₇H₃₆N₂O₄ and a molecular weight of 452.6. The structural formula is as shown below:

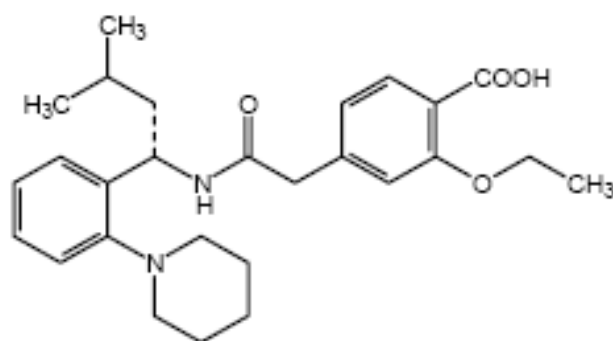


Figure 1. Chemical structure of repaglinide

Repaglinide is indicated as an adjunct to diet and exercise to lower the blood glucose concentration in patients with type-2 diabetes mellitus whose hyperglycemia cannot be controlled satisfactorily by diet and exercise alone.

The recommended dose range is 0.5 mg to 4 mg taken with meals. Repaglinide may be dosed pre-prandially 2, 3, or 4 times a day in response to changes in the patient's meal pattern. The maximum recommended daily dose is 16 mg.

Repaglinide lowers blood glucose levels by stimulating the release of insulin from the pancreas. This action is dependent upon functioning beta (β) cells in the pancreatic islets. Insulin release

is glucose-dependent and diminishes at low glucose concentrations.

Repaglinide closes ATP-dependent potassium channels in the β -cell membrane by binding at characterizable sites. The potassium channel blockade depolarizes the β -cell, which leads to an opening of calcium channels. The resulting increased calcium influx induces insulin secretion. The ion channel mechanism is highly tissue selective with low affinity for heart and skeletal muscle.

The incidence of hypoglycemia is similar for repaglinide and sulphonylurea drugs in clinical studies. The majority of hypoglycaemic episodes are mild or moderate in severity.

After oral administration, repaglinide is rapidly and completely absorbed from the gastrointestinal tract. After single and multiple oral doses in healthy subjects or in patients, peak plasma drug levels (C_{max}) occur within 1 hour (t_{max}). Repaglinide is rapidly eliminated from the blood stream with a half-life ($t_{1/2}$) of approximately 1 hour. Its mean absolute bioavailability is 56%. Its protein binding is greater than 98%.

Repaglinide is completely metabolized by oxidative biotransformation and direct conjugation with glucuronic acid after either an intravenous or oral dose. The major metabolites are an oxidized dicarboxylic acid (M2), the aromatic amine (M1), and the acyl glucuronide (M7). The cytochrome P-450 enzyme system, specifically 3A4, has been shown to be involved in the N-dealkylation of repaglinide to M2 and further oxidation to M1. Metabolites do not contribute to the glucose-lowering effect of repaglinide.

After a single oral dose of ¹⁴C repaglinide, 90% of the radioactivity was excreted in the feces, and approximately 8% in the urine. Only 0.1% of the dose was cleared in the urine as parent compound. The major metabolite (M2) accounted for 60% of the administered dose. Less than 2% of parent drug was recovered in feces.

The objective of this study was to find out whether the bioavailability of Dexa Medica's formulation of 2 mg repaglinide tablet (DexaNorm®) was equivalent to that of the reference product (NovoNorm® 2 mg tablet, Novo Nordisk).

Methods

The final version of the protocol with the written informed consent statement (20.06.2005) has been submitted to the Ethics Committee of the Medical Faculty, University of Indonesia and the written ethical approval has been obtained on July 11th, 2005 (Appendix D)

There was a protocol amendment for changing the study procedures, study time frame and drug assay during the study.

The study was conducted according to the Declaration of Helsinki and its amendments and to the relevant Good Clinical Practice Guidelines and in agreement with the local Ethics Committee.

This study was a randomized, single-blind (investigator blind), 2-sequence, cross-over study with one-week washout period. The study compared the bioavailability of 2 mg repaglinide tablets produced by PT Dexa Medica (DexaNorm®) with the reference tablets. At least one week before and during the study period, the subjects were not allowed to take any drug, including food supplement and herbal medicine. Twelve (12) healthy adult male and female volunteers aged between 18-43 years, body weight within normal range (BMI=18-25 kg/m²), blood pressure within normal range (110-130 mmHg for systolic, and 60-80 mmHg for diastolic blood pressure), pulse rate between 60-88 bpm, and had signed the informed consent.

Pregnant women, nursing mothers, women of childbearing potential without adequate contraception, subjects with known contraindications or hypersensitivity to repaglinide, chronic gastrointestinal problems, liver dysfunction, clinically significant haematology abnormalities, renal insufficiency, and positive test result of HBsAg were excluded.

Volunteers attended the study unit in the morning (approximately 06:00 AM) of the dosing day (day 1) after an overnight fast, i.e., they were requested to fast from any food and drink except mineral water from 21:00 the night before. A predose pharmacokinetic blood sample was taken. The study drug (one tablet of Repaglinide produced by PT Dexa Medica or NovoNorm®) was given at 07:00 AM with 200 mL of water.

Blood samples were drawn 10 mL immediately before taking

the drug (control), and 10 mL each at 10, 20, 30, 45 minutes, and 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, and 4 hours after drug administration. Blood samples were collected into EDTA tubes for the measurement of plasma levels of repaglinide. The date and the time of taking each sample were recorded in the CRF. Lunch and dinner were provided 4 hours and 10 hours after drug administration. All meals and fluids taken by the subjects should be standardized with regards to the type, the amount and the time of administration during the sampling period. One week after the first drug administration (washout period), the same procedure was repeated with the alternate drug.

The repaglinide concentrations in plasma were assayed using a fully validated high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry detection method, with respect to adequate sensitivity, specificity, linearity, recovery, accuracy and precision (both within and between days). Stability of the samples under frozen conditions, at room temperature, and during freeze-thaw cycle were also determined.

A calibration curve was prepared by least square linear regression ($Y=aX+b$); where X was the concentration of repaglinide, and Y was the peak area ratio of repaglinide to the internal standard. The concentration of repaglinide in plasma sample was determined by entering the peak area ratio of repaglinide to the internal standard into the regression line equation of the standard calibration curve.

C_{max} and t_{max} were obtained directly from the observed data. The AUC_t was calculated by the trapezoidal method. The AUC_{inf} was calculated as $AUC_t + C_t/k_e$, where C_t was the last quantifiable concentration, k_e was the terminal elimination rate constant and was determined by least-squares regression analysis during

Tabel I. Pharmacokinetic parameters of repaglinide after oral administration of 2 mg repaglinide tablet produced by PT Dexa Medica (Test Product=DexaNorm®) and that produced by Novo Nordisk (Reference Product=NovoNorm®)

Subject	AUC _t (ng.h.mL ⁻¹)		AUC _{inf} (ng.h.mL ⁻¹)		C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		T _{1/2} (h)	
	T	R	T	R	T	R	T	R	T	R
S1	25.91	22.36	26.87	23.96	21.33	11.10	0.75	0.75	0.76	0.82
S2	33.99	47.62	34.97	48.72	39.97	41.23	0.33	0.33	0.85	0.66
S3	45.48	53.50	46.94	61.30	46.69	24.95	0.75	0.75	0.79	1.15
S4	45.53	50.40	48.13	52.72	47.82	57.49	0.75	0.75	1.00	0.88
S5	42.70	38.93	46.14	41.07	44.95	35.13	0.33	0.50	1.47	1.07
S6	48.19	49.97	55.29	53.43	47.78	57.64	0.75	0.75	1.62	1.50
S7	48.30	52.74	54.55	57.29	31.86	63.53	0.50	0.33	1.15	1.42
S8	36.82	54.44	37.56	56.10	24.14	67.00	0.50	0.33	0.60	0.94
S9	87.50	57.28	90.98	65.66	63.94	33.57	0.75	0.75	0.77	1.18
S10	92.00	74.86	95.29	77.52	77.88	76.52	0.33	0.50	0.86	0.80
S11	125.10	124.59	141.83	155.65	91.74	78.64	0.75	0.50	1.27	1.68
S12	55.10	60.21	60.97	65.21	27.93	32.07	1.00	0.50	0.98	0.97
Mean	57.22	57.24	61.63	63.22	47.17	48.24	0.62	0.56	1.01	1.09
SD	29.11	24.57	32.55	32.04	21.47	21.54			0.31	0.31
Ratio of GM (%)	97.28%		95.90%		100.76%		Neg. values	Sum of Diff. (rank) 5 > 0 (NS)		

the terminal log-linear phase of the concentration-time curve. The $t_{1/2}$ was calculated as $0.693/k_e$.

EquivTest version 2.0 (Statistical Solution Ltd., Saugus, MA, USA) was used to perform the statistical analysis of AUC_t , AUC_{inf} and C_{max} using analysis of variance (ANOVA) after transformation of the data to their logarithmic (ln) values. The criteria for bioequivalence are that the 90% CIs of the geometric mean ratios 0.80–1.25 for the AUC and 0.75–1.33 for the C_{max} .

The t_{max} difference was analyzed non-parametrically on the original data using Wilcoxon matched-pairs test.

Results

The means of amlodipine plasma concentrations in 12 subjects after T and R are plotted in Fig. II.

In this study, the mean (SD) of AUC_t for the test drug (T) and the reference drug (R) were 57.22 (29.11) and 57.24 (24.57) ng.h.mL⁻¹, respectively. The mean (SD) of AUC_{inf} for T and R were 61.63 (32.55) and 63.22 (32.04) ng.h.mL⁻¹, respectively. The mean (SD) of C_{max} for T and R were 47.17 (21.47) and 48.24 (21.54) ng/mL, respectively. The mean (SD) of $t_{1/2}$ for T and R were 1.01 (0.32) and 1.09 (0.31) h, respectively. The median (range) of t_{max} for T and R were 0.75 (0.33–1.00) and 0.50 (0.33–0.75) h, respectively.

The individual pharmacokinetic parameters (AUC_t , AUC_{inf} , C_{max} , t_{max} and $t_{1/2}$) are tabulated in Table I.

The geometric mean ratio (90% confidence intervals) of the AUC_t , AUC_{inf} and C_{max} were 97.28% (85.92–110.13%), 95.90% (85.10–108.07%), and 100.76% (76.45–132.79%), respectively. Using Wilcoxon matched-pairs test on the original data, there was no statistically significant difference found between the two drug products for t_{max} values.

There was no adverse event encountered during the trial.

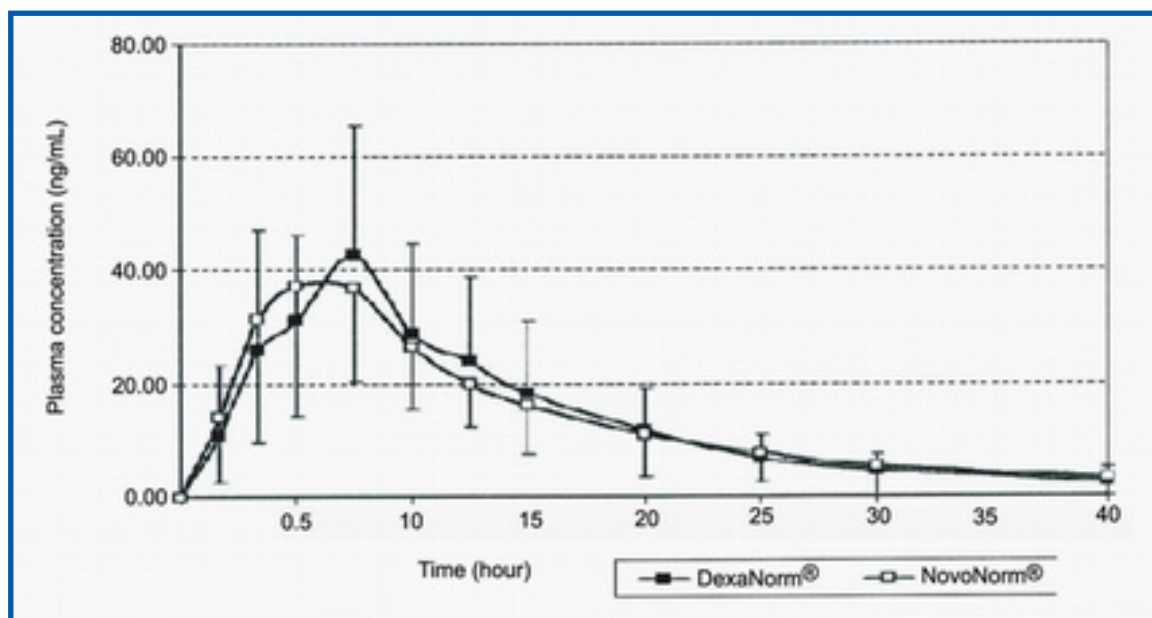
Conclusion

Since the 90% confidence intervals of the test drug/reference AUC-ratio and Cmax-ratio were within the acceptance range for bioequivalence, it was concluded that the 2 mg repaglinide tablet produced by PT Dextra Medica (DextraNorm®) were bio-equivalent to that of the reference (NovoNorm®, Novo Nordisk).

Acknowledgement

We thanked the volunteers for their participation in this study, and we appreciate PT Dextra Medica for funding the study.

Figure II. Mean plasma concentration time profiles of repaglinide in human volunteers (n=12) after oral administration of 2 mg repaglinide tablet produced by PT Dextra Medica (Test Product=DextraNorm®) and that produced by Novo Nordisk (Reference Product=NovoNorm®)



References

- Guidelines for Bioequivalence Studies. National Agency for Drug and Food Control, Jakarta, December 2004.
- Guidelines for Good Clinical Practice. National Agency for Drug and Food Control, Jakarta, 2001.
- Thomsen MS, Chassard D, Evens E, Nielsen KK, Jorgensen M. Pharmacokinetics of repaglinide in healthy Caucasian and Japanese subjects. J Clin Pharmacol 2003; 43(1): 23-8. (Abstract)
- Hatrop V, Huang WC, Strange P. Pharmacokinetics profiles of repaglinide in healthy elderly subjects with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(4): 1475-8.
- Owens DR, Luzio SD, Ismail I, Bayer T. Increased prandial insulin secretion after administration of a single preprandial oral dose of repaglinide in patients with type 2 diabetes. Diab Care 2000; 23(4): 518-23.
- Hatrop V, Oliver S, Su CA. Bioavailability of repaglinide, a novel antidiabetic agent, administered orally in tablet or solution form or intravenously in healthy male volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther 1998; 36(12): 636-41. (Abstract).
- Product Information: Prandin (Repaglinide) tablets. Physicians' Desk Reference. 59th ed., New Jersey: Thomson PDR; 2005, p. 2435-8.
- Prandin Online. Description, chemistry, ingredients, pharmacology, pharmacokinetics, studies and metabolism of repaglinide: monograph. Available from: <http://www.rxlist.com/cgi/generic/repaglin.htm>

Isolasi dan Penapisan Kapang Endofit Tanaman Secang (*Caesalpinia sappan* L.) Sebagai Penghasil Senyawa Antibakteri

Shirly Kumala, Gembong Muhamad
Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Jakarta

ABSTRAK. Telah dilakukan isolasi dan penapisan terhadap kapang endofit dari tanaman secang (*Caesalpinia sappan* L.).

Kapang endofit adalah kapang yang hidup dalam tanaman inangnya dalam kurun waktu tertentu tanpa memberikan dampak yang buruk bagi inangnya, dan dapat menghasilkan metabolit sekunder yang berpotensi dalam bidang farmasi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengisolasi dan melakukan penapisan kapang endofit penghasil metabolit sekunder yang berpotensi sebagai antimikroba. Metode isolasi yang digunakan adalah tanam langsung di atas media PDA (potato dextrose agar.). Untuk mengetahui potensi dari metabolit sekunder, isolat kapang endofit yang diperoleh difermentasi dengan metode goyang menggunakan medium PDY (*potato dextrose yeast*) selama 12 hari. Dari hasil penelitian diperoleh 7 isolat kapang endofit. Hasil fermentasi kapang endofit menunjukkan fase kloroform mempunyai aktivitas antimikroba terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, dan *Escherichia coli*.

Kata kunci : Secang (*Caesalpinia sappan* L.), isolasi, kapang endofit fermentasi, uji antibakteri

Pendahuluan

Penyakit infeksi masih merupakan masalah kesehatan di beberapa negara berkembang termasuk di Indonesia. permasalahan yang dihadapi saat ini adalah terjadinya resistensi bakteri terhadap suatu antibiotik yang lebih cepat bila dibandingkan dengan penemuan suatu antibiotik baru. Hal ini mendorong para ahli untuk mencari sumber bahan baku obat dari bahan alam yang dapat digunakan untuk produksi obat antimikroba dengan harapan dapat mengatasi masalah resistensi tersebut.

Penelitian terhadap zat antimikroba banyak dilakukan terhadap tanaman. Tanaman dapat menjadi sumber bahan baku obat. Bagian tanaman yang dapat digunakan dapat berupa herba (tanaman utuh), bagian kulit kayu, daun, atau eksudat tanaman.¹ Indonesia merupakan negara yang memiliki iklim tropis dan kaya akan keanekaragaman tumbuhan. Meskipun demikian, penelitian yang dilakukan terhadap keragaman mikroba yang ada dalam tanaman masih sangat sedikit, sehingga perlu untuk dilakukan penelitian mikroba yang ada dalam tanaman.

Mikroba yang berada dalam tanaman disebut mikroba endofit. Mikroba endofit ini seluruh atau sebagian hidupnya berada di dalam jaringan hidup tanaman inang tanpa menimbulkan gejala yang merugikan bagi tanaman inang.² Mikroba seperti kapang, khamir, dan bakteri dapat berasosiasi dengan tanaman, membantu metabolisme tanaman inang, dan menghasilkan metabolit sekunder yang berpotensi.^{3,4} Beberapa hasil penelitian mengenai mikroba endofit menunjukkan bahwa mikroba endofit berperan dalam menghasilkan metabolit sekunder. Metabolit sekunder yang dihasilkan mikroba endofit dapat berupa senyawa antimikroba berupa antibakteri, anti-jamur, enzim-enzim perombak, zat pengatur tumbuh tanaman, dan antitumor. Metabolit sekunder ini dapat bermanfaat di bidang industri, pertanian, maupun farmasi.²

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui keragaman mikroba endofit yang berada dalam tanaman dan mengetahui kemampuan mikroba endofit untuk menghasilkan metabolit sekunder yang mempunyai aktivitas sebagai antimikroba. Tanaman yang digunakan dalam penelitian ini adalah tanaman secang (*Caesalpinia sappan* L.).

Tanaman ini banyak dijumpai tumbuh liar pada tanah lembab

sampai ketinggian 1.000 meter dari permukaan laut. Tinggi tanaman maksimal 1 meter. Daun berupa daun majemuk menyirip genap, bentuk daun bulat telur, berbatang basah. Tanaman ini juga dapat berguna untuk menyembuhkan beberapa penyakit seperti batuk berdahak, penyakit mata, disentri, sakit perut, luka atau digunakan sebagai obat luar.⁵ Kandungan kimia dari tanaman ini adalah senyawa terpenoid, alkaloid, steroid, saponin, flavonoid, alkaloid, tanin, zat warna brazilin, dan asam galat.^{5,6}

Metode

Prinsip penelitian dilakukan dengan cara menumbuhkan dan mengisolasi kapang hingga didapat isolat murni dari kapang endofit dari tanaman secang (*Caesalpinia sappan* L.) kemudian dilakukan fermentasi sampai didapat metabolit sekunder yang terdiri dari supernatan dan biomassa. Supernatan lalu diekstraksi dengan menggunakan pelarut nonpolar, semipolar, dan polar. Ekstrak kental yang diperoleh digunakan untuk uji antimikroba.

Bahan Penelitian

Sampel yang digunakan adalah batang dari tanaman secang (*Caesalpinia sappan* L.). Medium isolasi, yaitu CMM (*corn meal malt*) (DIFCO) untuk kapang. Medium fermentasi cair, yaitu medium PDY (*potato dextrose yeast*) (DIFCO) Mikroba uji yang digunakan yaitu: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Escherichia coli* (ATCC 25922) dan cakram kertas (Oxoid).

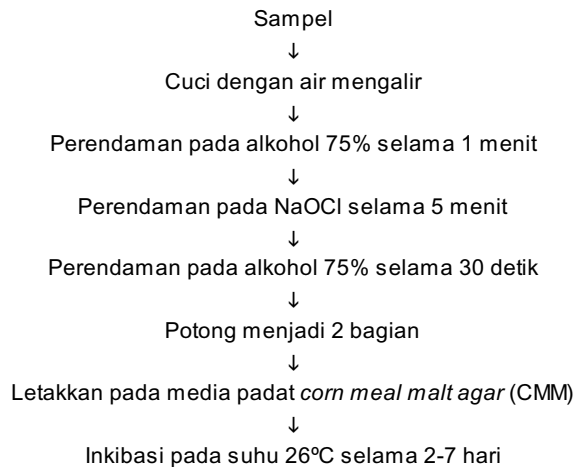
Pengambilan Sampel Ranting Tanaman

Sampel adalah ranting ke-2 dan ranting ke-3 dari tanaman secang (*Caesalpinia sappan* L.) yang diperoleh dari kebun Balitro Bogor dan telah dideterminasi di Herbarium Bogoriense, Balitbang, Puslitbang Biologi LIPI, Bogor.

Isolasi Kapang Endofit

Metode yang digunakan untuk isolasi adalah metode sterilisasi permukaan dan metode tanam langsung.^{7,8} Pertama-tama ranting tanaman dicuci dengan air mengalir selama 10 menit. Masing-masing ranting dipotong menjadi potongan-potongan kecil berukuran 1 cm.

Selanjutnya disterilisasi bertingkat dengan menggunakan etanol 75%, larutan pemutih (NaOCl 5,3%) dan terakhir dengan etanol 75%. Setelah itu potongan-potongan kecil tersebut dibelah membujur menjadi dua bagian yang sama. Masing-masing bagian selanjutnya diletakkan diatas media CMM dengan posisi permukaan belahan menempel pada agar medium. Skema kerja sterilisasi permukaan dapat dilihat pada gambar.¹



Gambar 1. Skema kerja sterilisasi permukaan

Setelah itu diinkubasi pada suhu ruang selama 5-7 hari pada suhu 27-29°C. Pengamatan koloni dilakukan dengan mengelompokkan bentuk koloni yang sama dianggap sebagai isolat yang sama dan sebaliknya bila bentuk koloni berbeda dianggap sebagai isolat berbeda, sampai diperoleh isolat yang hanya mempunyai satu bentuk morfologi koloni yang sama. Kemudian masing-masing isolat tersebut disimpan dalam 2 macam bentuk penyimpanan kultur, yaitu dalam bentuk kultur stok dan kultur kerja.

Pengamatan Morfologi Isolat Kapang Endofit

a. Pengamatan secara Makroskopik Kapang Endofit (Visual)

Pengamatan morfologi makroskopik kapang endofit dilakukan berdasarkan kriteria: warna permukaan koloni, warna sebalik koloni, bentuk koloni, tepi koloni dan ukuran diameter koloni.

b. Pengamatan secara Mikroskopik Kapang Endofit (Slide Culture)

Pada dasar cawan diletakkan kertas saring. Batang gelas steril berbentuk "U" diletakkan di atas kertas saring. Kertas saring dibasahi dengan air sehingga suasana dalam cawan petri menjadi lembab. Kaca objek diletakkan di atas batang gelas berbentuk "U". Kemudian dengan menggunakan jarum ose diambil sedikit misellium yang sudah bersporulasi (sampel) diletakkan di atas kaca objek tersebut. Setelah itu ditutup dengan kaca penutup secara hati-hati di atas permukaan preparat. Kemudian cawan Petri diinkubasi pada suhu kamar (270-300°C) selama 3 hari.⁹

Fermentasi

Isolat kapang endofit yang ditumbuhkan pada medium PDA (potato dextrose agar) selama 5-7 hari hingga bersporulasi. Dengan jarum ose, isolat murni kapang endofit tersebut diambil 3-5 potong dengan ukuran ± 1x1 cm. Selanjutnya dimasukkan kedalam media fermentasi berupa PDY (potato dextrose yeast) 50 ml dalam erlenmeyer 250 ml dan diinkubasi dengan penggojokan pada kecepatan 150 rpm pada suhu kamar (27-300°C) selama 5 hari, lalu dipindahkan ke dalam medium PDY (potato dextrose yeast) 200 ml dalam erlenmeyer 1 L selama 7 hari. Setelah itu disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 20 menit pada suhu kamar (27-

300°C). Kemudian disaring, supernatan yang diperoleh dilakukan ekstraksi.^{10,11}

Ekstraksi

Supernatan diekstraksi dengan pelarut yang mempunyai tingkat kepolaran berbeda. Mula-mula supernatan diekstraksi dengan n-heksana sampai tersari sempurna. Ekstrak n-heksana yang diperoleh kemudian dikeringkan, sehingga diperoleh ekstrak kental. Residu yang ada kemudian disaringkan kembali dengan menggunakan pelarut etil asetat dan metanol, seperti penyaringan dengan n-heksana. Selanjutnya, masing-masing ekstrak yang telah dikeringkan digunakan untuk uji antimikroba.

Uji Hayati

Uji hayati dilakukan dengan metode difusi agar menggunakan cakram kertas. Mikroba uji yang digunakan adalah: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli*.

Mikroba uji diambil satu ose, dimasukkan ke dalam 5 ml kaldu pepton untuk membuat suspensi mikroba uji. Inkubasi pada suhu 35-37°C selama 24 jam. Kemudian diukur kekeruhannya dengan spektrofotometri UV-Vis 25% transmittan

Uji hayati dilakukan dengan mencelupkan cakram kertas ke dalam supernatan isolat kapang endofit kemudian dijenuhkan dan diletakkan di atas medium agar yang telah diinokulasi dengan mikroba uji dengan menggunakan metode *pour plate*. Inkubasi dilakukan pada suhu kamar (270-300°C) selama 2 hari.¹²

Hasil Penelitian

1. Hasil isolasi kapang endofit dari ranting tanaman secang (*Caesalpinia sappan* L.) dan ciri morfologinya dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Data isolat kapang endofit dari ranting tanaman Secang (*Caesalpinia sappan* L.) secara makroskopik dan mikroskopik

No	Kode Isolat	Hari Ke-	Diameter (cm)	Makroskopik		Mikroskopik
				Warna Koloni Kapang	Warna Sebalik Koloni Kapang	Hifa berseptat
1	1CS2 _b A	5	6	Putih, tepi rata	Putih kekuningan, tepi rata	Hifa berseptat
2	1CS2 _r B	5	7,3	Putih kekuningan, tepi bergelombang	Putih kekuningan, tepi bergelombang	Hifa berseptat
3	1CS3 _i C	5	8,0	Putih keabu-abuan, tepi rata, mempunyai lingkaran konsentris	Putih kekuningan, tepi rata, mempunyai lingkaran konsentris	Hifa berseptat
4	1CS2 _i D	5	4,5	Putih seperti kapas, tepi rata	Kuning, tepi rata	Hifa berseptat
5	1CS3 _n E	5	10	Abu-abu, tepi rata	Abu-abu, tepi rata	Hifa berseptat
6	1CS2 _n F	5	7	Putih seperti kapas, tepi rata	Putih, tepi rata	Hifa berseptat
7	1CS3 _k G	5	5,8	Putih, tepi bergelombang, mempunyai lingkaran konsentris	Putih kekuningan, tepi bergelombang, mempunyai lingkaran konsentris	Hifa berseptat

Mikroba endofit diperoleh dari tanaman secang (*Caesalpinia sappan* L.) dengan cara isolasi menggunakan metode tanam langsung dengan tujuan mendapatkan isolat kapang endofit yang berasal dari jaringan tanaman.

Hasil isolasi ranting tanaman secang diperoleh 7 isolat kapang. Pemisahan isolat-isolat itu berdasarkan pada perbedaan bentuk koloni secara makroskopik yang meliputi warna permukaan dan tepian koloni yang kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan secara mikroskopik dengan menggunakan *slide culture*. Isolat kapang endofit yang didapat didominasi oleh kapang yang berwarna putih.

2. Data hasil uji aktivitas dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Data hasil uji aktivitas

No.	Kode Isolat	Fraksi	<i>S. aureus</i>	Zona Hambat <i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
1	1CS2 _b A	nonpolar	-	-	-
		semipolar	+++	++	++
		polar	-	-	-
2	1CS2 _i B	nonpolar	-	-	-
		semipolar	+++	++	+++
		polar	-	-	-
3	1CS3 _i C	nonpolar	-	-	-
		semipolar	++	+++	++
		polar	-	-	-
4	1CS2 _i D	nonpolar	-	-	-
		semipolar	++++	+++	++
		polar	-	-	-
5	1CS3 _n E	nonpolar	-	-	-
		semipolar	+++	++	+
		polar	-	-	-
6	1CS2 _h F	nonpolar	-	-	-
		semipolar	+	+	++
		polar	-	-	-
7	1CS3 _k G	nonpolar	-	-	-
		semipolar	++	+	++
		polar	-	-	-

Keterangan:

Diameter kertas cakram 6 mm

+: diameter zona hambat 6-8 mm

++: diameter zona hambat 9-11 mm

+++ : diameter zona hambat 12-14 mm

++++ : diameter zona hambat 15-17 mm

Hasil uji fase etil asetat (semipolar) dari supernatan hasil fermentasi kapang endofit memiliki aktivitas antimikroba terhadap bakteri Gram positif dan bakteri Gram negatif diketahui dengan terbentuknya zona jernih disekitar kertas cakram. Sedangkan pada fase n-heksana (nonpolar) dan metanol (polar) tidak memiliki aktivitas antimikroba yang ditandai dengan tidak terbentuknya zona jernih disekitar kertas cakram.

Pembahasan

Pertumbuhan isolat kapang endofit membutuhkan waktu kurang lebih 5-7 hari pada suhu kamar (27-30°). Selama penelitian ini pembiakan kapang endofit menggunakan medium PDA. Pada pembiakan mikroba endofit diperlukan zat hara untuk pertumbuhan, sintesis sel, keperluan energi dalam metabolisme dan pergerakan serta unsur-unsur mineral lainnya yang sesuai bagi mikroba endofit. Kapang endofit pada umumnya mempunyai sifat lambat tumbuh, akan tetapi lingkungan yang cocok akan mempercepat pertumbuhan kapang endofit.

Medium fermentasi menyediakan semua nutrisi yang dibutuhkan oleh mikroba untuk memperoleh energi, pertumbuhan dan pembentukan sel. Senyawa-senyawa sumber karbon dan nitrogen merupakan komponen terpenting dalam medium fermentasi, karena sel-sel mikroba dan berbagai produk fermentasi sebagian besar terdiri dari unsur-unsur karbon dan nitrogen, selain itu juga mengandung garam-garam organik serta beberapa vitamin dan mineral. Medium fermentasi cair yang digunakan dalam penelitian ini adalah PDY, medium PDY mengandung sumber karbon yang berasal dari kentang dan dekstrosa, serta ekstrak khamir sebagai sumber nitrogen.

Medium cair yang digunakan pada fermentasi mempunyai beberapa keuntungan dibandingkan medium fermentasi padat yaitu komposisi dan konsentrasi medium dapat diatur dengan mudah, dapat memberikan kondisi optimum bagi pertumbuhan, dan pemakaian medium lebih efisien. Fermentasi yang dilakukan pada

penelitian ini adalah fermentasi goyang, dilakukan pada suhu kamar (27-30°C) selama 12 hari dengan kecepatan penggoyangan 150 rpm. Dari hasil fermentasi didapat supernatan dan diuji aktivitasnya.

Hasil fermentasi kapang endofit dengan medium PDY pada penelitian ini menunjukkan bahwa metabolit sekunder dari ke tujuh isolat kapang endofit tanaman secang (*Caesalpinia sappan L.*), memiliki aktivitas, tetapi sangat kecil. Oleh karena itu, pada supernatan dilakukan ekstraksi bertingkat dengan menggunakan pelarut metanol (polar) etil asetat (semipolar) dan n-heksana (nonpolar). Dari hasil uji aktivitas diperoleh fase etil asetat (semipolar) yang mempunyai aktivitas antimikroba. Hal ini mungkin disebabkan senyawa flavonoid dalam bentuk bebas (tidak mengandung aglikon) yang berfungsi sebagai zat antimikroba, terlarut dalam fase semipolar sedangkan pada fase polar dan nonpolar tidak memiliki senyawa yang aktif untuk menghambat bakteri seperti tanin dan saponin. Hasil ini berbeda dengan yang dilakukan oleh Kumala et al.¹² metabolit sekunder yang diuji terhadap aktivitas antimikroba diperoleh pada ekstrak kasar bukan hasil ekstraksi. Pada kapang dengan kode isolat 1CS2l atau kapang D memiliki kepekaan yang lebih besar dari pada kapang yang lain, itu ditandai dengan terbentuknya zona hambat dengan diameter yang lebih besar pada fase etil asetat yaitu: *Escherichia coli*: +++, *Staphylococcus aureus*: +++, *Bacillus subtilis*:++.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kapang endofit mempunyai potensi untuk dikembangkan menjadi senyawa antimikroba. Dengan memanfaatkan mikroba endofit penggunaan tanaman sebagai bahan baku obat dalam jumlah yang cukup besar dapat dihindari, sehingga kelestarian alam dapat dijaga.

Perlu diadakan penelitian lebih lanjut dengan melakukan identifikasi senyawa kimia yang bermanfaat sebagai penghasil senyawa antimikroba yang terdapat di dalam isolat kapang endofit dari ranting tanaman secang (*Caesalpinia sappan L.*) terutama untuk isolat yang mempunyai aktivitas yang lebih besar yaitu kapang dengan kode isolat 1CS2l atau kapang D.

Kesimpulan

Dari hasil isolasi ranting tanaman secang (*Caesalpinia Sappan L.*) setelah diseleksi secara makroskopik dan mikroskopik diperoleh 7 isolat kapang endofit.

Hasil uji antimikroba ekstrak supernatan dari fermentasi cair kapang endofit tanaman secang (*Caesalpinia sappan L.*) diperoleh ketujuh isolat dari fraksi semipolar memiliki aktivitas antimikroba pada ketiga bakteri uji. Sedangkan pada fase metanol (polar) dan fase n-heksana (nonpolar) tidak memiliki aktivitas antimikroba.

Daftar Pustaka

1. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat, Materia Medika Indonesia, Jakarta, Departemen Kesehatan Republik Indonesia 1977.p.XI
2. Petrini O, Sieber TN, Toti L, et al. Ecology, metabolite production, and substrate utilization in endophytic fungi. *Natural Toxin* 1992: 185-96
3. Strobel GA, Hess WM, Ford E, et al. Taxol from fungal endophytic and the issue of biodiversity. *Journal of Industrial Microbiology*. 1988; 17:417-23
4. Strobel GA. Microbial gifts from rain forest: Symposium contribution. *Can J Plant Pathol* 2002; 24:14-20
5. Sudarsono, Gunawan D, Wahyono S, et al. Tumbuhan obat II. Hasil Penelitian Sifat dan Penggunaan. Penerbit Studi Obat Tradisional UGM, 2000.p.32-4
6. DepKes RI. Materia Medika Indonesia, Jilid I. 1977.p.29-33
7. Bacon KW. Procedure for isolating the endophytic from tall fescue and screening isolates for ergot alkaloid. *Appl. Env.Microbial*. 1988; 54(26):2615-8
8. Tomita F. Screening of useful strains in International Post Graduate University Course in Microbiology. Japanese National Commission for UNESCO, 1985.p.223-33
9. Lay BW. Analisa mikroba di laboratorium. Jakarta: PT. Raja Grafindo Persada, 1994.p.48-9, 115-17
10. Judoamijojo RM, Darwis AA, Sais EG. Teknologi fermentasi Bogor. PAU Bioteknologi IPB, 1992:37-51, 111-3
11. Raliman A. Pengantar teknologi fermentasi. Pusat Antar Universitas Pangan dan Gizi IPB, 1989:90-5
12. Kumala S, Agustina E, Wahyudi P. Uji aktivitas antimikroba metabolit sekunder kapang endofit tanaman trengguli (*Cassia fistula L.*) *Jurnal Bahan Alam Indonesia* 2007; 6(2):46-8

Laporan Kasus Trombosis Vena Dalam (DVT) Dengan Faktor Risiko Defisiensi AT III, Protein C, Dan Protein S

Ismail Yusuf

PPDS Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

ABSTRAK. Trombosis vena dalam adalah terbentuknya sumbatan aliran darah vena karena trombus (bekuan darah) di dalam pembuluh darah vena terutama pada vena tungkai bawah yang ditandai dengan tungkai yang membengkak dan nyeri. Dapat pula tanpa gejala bila sumbatan tidak luas dan tidak total.

Darah di dalam pembuluh darah dipertahankan agar tetap cair. Sesuai dengan hukum trias Virchow yaitu aliran, komposisi dan dinding pembuluh darah. Bila terganggu salah satu dari trias Virchow akan terjadi pembekuan. Kasus ini adalah contoh trombosis vena dalam yang terjadi karena kelainan komposisi darah berupa defisiensi AT III, protein C, dan protein S. Kasus defisiensi ketiganya merupakan kasus yang jarang.

Pendahuluan

Insiden trombosis vena dalam di AS lebih kurang 159/100.000 atau 398.000 pertahun. Di Jakarta dari laporan 15 kasus trombosis vena dalam ditemukan 4 kasus (26,6%) defisiensi protein C, 3 kasus (20%) defisiensi protein S, dan 1 kasus defisiensi keduanya.¹ Menurut data sebelumnya dari 15 kasus trombosis vena tidak ditemukan kasus defisiensi AT III.²

Di Amerika 80-90% kasus trombosis diketahui penyebabnya. Dari penyebab yang diketahui tersebut 50% mempunyai kelainan protein pembekuan darah dan trombosit baik karena kelainan bawaan maupun didapat.¹

Dalam keadaan normal darah dalam pembuluh darah berbentuk cair. Trombosis vena dalam adalah terbentuknya sumbatan aliran darah vena karena trombus (bekuan darah) di dalam pembuluh darah vena terutama pada vena tungkai bawah yang ditandai dengan tungkai yang membengkak dan nyeri. Dapat pula tanpa gejala bila sumbatan tidak luas dan tidak total.^{1,3,6,7,8}

Patogenesis

Pada dasarnya proses pembentukan trombosis vena, penting diperhatikan 3 faktor yaitu pembuluh darah, statis vena, dan komponen darah. Ketiga faktor ini dikenal dengan trias Virchow.^{1,3,7,8}

Trombus terjadi bila tidak ada keseimbangan antara faktor trombogenik dan mekanisme proteksi terjadinya trombosis. Faktor trombogenik terdiri dari pembuluh darah yang rusak, rangsangan agregasi trombosit, pembekuan darah aktif, dan stasis. Faktor proteksi terjadinya trombosis adalah endotel yang utuh, antikoagulan, bersih faktor pembekuan aktif, dan sistem fibrinolisis.^{1,7}

Beberapa keadaan yang berhubungan dengan hereditas, penelusuran keluarga penting diketahui. Keadaan tersebut adalah defisiensi AT III, defisiensi protein C, defisiensi protein S, disfibrinogenemia, dan defisiensi plasminogen. Sedangkan kelainan yang didapat dapat juga terjadi karena keganasan, antibodi, antifosfolipid, kelainan

mieloproliferatif, AIHA, SLE, obesitas, dan sindrom nefrotik.^{3-5,9-16}

Gejala Klinis

Gejala utama trombosis vena dalam adalah bengkak, nyeri, perubahan warna, rasa panas, dan *functio laesa*.^{3,9,14-16} Tidak semua kasus trombosis vena dalam menunjukkan gejala seperti di atas. Menurut data penyelidikan bahwa 90% kasus tanpa gejala.⁸ Oleh karena itu dokter harus waspada terhadap pasien yang mempunyai risiko tinggi terjadi trombosis vena dalam.

Pendekatan Diagnostik

Untuk menegakkan trombosis vena dalam berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang yaitu venografi merupakan pemeriksaan baku emas, USG vena atau Doppler, laboratorium D-dimer. Pemeriksaan ultrasonografi merupakan pemeriksaan pertama. Kelemahan ultrasonografi adalah apabila trombus terdapat di distal karena dapat menghasilkan negatif palsu. Keadaan ini dapat dilanjutkan dengan pemeriksaan venografi. Apabila trombus terdapat di proksimal maka pemeriksaan ultrasonografi mempunyai nilai sensitifitas dan spesifitas yang tinggi.^{3,8,10}

Pendekatan diagnostik trombosis vena dalam dapat dilakukan beberapa tahap. Setelah ditetapkan sebagai tersangka trombosis vena dalam maka dilakukan ultrasonografi. Bila hasilnya trombosis vena dalam, maka pasien diobati. Apabila hasilnya bukan trombosis vena dalam, maka ada 3 pilihan:^{8,9}

1. Pertimbangkan klinis. Bila klinis mendukung maka 1 minggu kemudian dapat dilakukan ultrasonografi ulang. Bila masih negatif, maka trombosis vena dalam dapat disingkirkan.
2. Ulangi lagi pemeriksaan ultrasonografi. Bila hasilnya tetap negatif, maka trombosis vena dalam dapat disingkirkan dan bila didapatkan trombosis maka diobati.
3. Periksa D-dimer. Bila hasilnya negatif maka trombosis dapat disingkirkan. Bila positif maka diobati.

Penatalaksanaan^{1,3-5,8,11-16}

Penatalaksanaan trombotosis vena dalam umumnya diberikan penatalaksanaan mekanis dengan elevasi tungkai dan tirah baring, dan juga dengan pengobatan. Untuk kasus trombotosis vena dalam yang disebabkan oleh defisiensi AT III, protein C, dan protein S tidak berbeda dengan kasus yang lain yaitu dengan pemberian heparin dan dilanjutkan dengan antikoagulan oral seumur hidup. Beberapa pengobatannya adalah sbb:

1. Heparin standar/heparin berat molekul rendah

Heparin merupakan obat pilihan pertama karena kerjanya cepat, dan mempunyai kemampuan untuk mencegah perluasan trombus, termasuk mencegah terjadinya embolus paru yang berasal dari trombus.

Heparin standar diberikan 100 IU/kgBB bolus, dilanjutkan dengan pemberian heparin drip dimulai dengan 1000 IU/jam. Enam jam kemudian diperiksa APTT untuk menentukan dosis selanjutnya. Target untuk pengobatan yang diinginkan, yaitu APTT antara 1,5-2,5 kali kontrol.

Bila APTT kurang dari 1,5 dosis dinaikkan 100-200 IU/kgBB/jam. Bila APTT lebih dari 2,5 kali, dosis diturunkan pula 100-200 IU/kgBB/jam. Bila APTT antara 1,5-2,5, dosis tetap. Untuk penyesuaian hari pertama APTT diperiksa tiap 6 jam, hari kedua tiap 12 jam dan hari ketiga tiap 24 jam. Dosis heparin dapat mencapai 30000-40000 IU/24 jam. Pada pasien dengan resiko tinggi perdarahan, heparin dapat dimulai dengan dosis 80 IU/kgBB, dilanjutkan dengan 18 IU/kgBB/jam, dan seterusnya berdasarkan hasil APTT.

Bila diberikan heparin berat molekul rendah (nadroparin) diberikan dengan dosis 0,10 ml/kg atau enoxaparin 1 mg/kgBB diberikan tiap 12 jam. Biasanya tidak diperlukan pemantauan. Tetapi, dalam keadaan klinis tertentu seperti obesitas, pasien dengan BB kurang dari 50 kg, gagal ginjal kronis, kehamilan, bila dianggap perlu dapat diperiksa anti faktor Xa untuk menentukan dosis LMWH dengan kisaran terapi 0,3-0,7 IU.

Pengobatan dengan heparin standar atau LMWH dapat disertai dengan memberikan warfarin pada hari pertama dan pemberian heparin dihentikan setelah INR (*International Normalized Ratio*) 2,0-3,0 tercapai sesudah 5 hari.

2. Warfarin

Antikoagulan oral, warfarin dapat dimulai segera sesudah pemberian heparin sehingga lama pemberian heparin lebih singkat. Warfarin diberikan 6-10 mg hari pertama, diturunkan hari kedua dan sesudah 4-5 hari kemudian diperiksa INR. Bila nilai INR sudah mencapai 2-3, heparin dapat dihentikan sesudah 24 jam berikutnya.

Lama pemberian antikoagulan oral bergantung pada ada atau tidaknya faktor resiko. Bila faktor resiko tidak ada, antikoagulan dapat dihentikan sesudah 3-6 bulan. Namun bila ada, antikoagulan oral bisa diberikan dalam jangka lama atau seumur hidup.

3. Trombolisis

Pengobatan dengan trombolisis, contohnya *streptokinase*, *urokinase recombinant tissue activator* (tPA) dapat dipertimbangkan pada pasien bila disertai emboli paru masif dan syok. Obat fibrinolisis mengurangi besarnya darah beku pada DVT kaki

yang diperlihatkan dengan angiografi, yaitu 30-40% terjadi lisis komplet dan 30% terjadi lisis parsial. Obat trombolisis diberikan langsung melalui kateter pada pasien dengan trombolisis iliofemoral masif. Beberapa penelitian melaporkan pada pasien yang mendapatkan obat trombolisis, angka kejadian sindrom pascatrombolisis berkurang. Akan tetapi, saat ini pemberian obat trombolisis vena hanya dianjurkan pada trombolisis vena iliofemoral.

4. Antiagregasi trombosit

Umumnya tidak diberikan pada DVT, kecuali ada indikasi. Seperti sindrom antifosfolipid (APS) dan *sticky platelet syndrome*. Aspirin dapat diberikan dengan dosis bervariasi mulai dari 80-320 mg.

5. Trombektomi vena

Trombektomi vena yang mengalami trombolisis memberikan hasil yang baik bila dapat dilakukan segera sebelum lewat tiga hari dengan tujuan pertama untuk mengurangi gejala pascacflebitis, mempertahankan fungsi katup dan dengan demikian mencegah terjadinya komplikasi seperti ulkus stasis pada tungkai bawah dan untuk mencegah emboli paru.

Kadang trombektomi masih memberikan hasil yang baik, walaupun dilakukan setelah lewat 5 hari bahkan sampai 4 minggu apalagi bila trombolisis yang terjadi segmental. Bila terjadi stenosis pada salah satu segmen vena dipertimbangkan untuk dilatasi dengan balon dan bidai. Kontraindikasi trombektomi adalah pada pasien dengan tumor yang *inoperable* atau bila pemberian antikoagulan tidak dianjurkan.

Indikasi yang tepat untuk melakukan trombektomi pada trombolisis vena adalah pada kasus *phlegmasia cerulea dolens* yaitu suatu kombinasi trombolisis vena dalam dengan iskemi yang sangat nyeri, hilangnya pulsasi distal dan ekimosis.

Trombektomi (dengan membuat fistula arteri-vena sementara) merupakan pilihan baik pula pada pasien dengan trombolisis vena iliofemoral kurang dari satu minggu. Tindakan ini bertujuan mencegah meluasnya trombolisis serta terjadinya emboli dan rusaknya katup vena.

Ilustrasi Kasus

Seorang wanita, berusia 35 tahun, datang dengan keluhan utama luka di punggung kaki kiri sejak 2 minggu SMRS. Luka diawali bengkak kemerahan pada kaki disertai rasa nyeri, gatal, dan demam. Tiga hari kemudian akibat luka karena garukan, timbul luka pada punggung kaki dan semakin lama bertambah lebar. Kemudian pasien merawat luka dengan mengompres rivanol tapi tidak sembuh. Karena luka tidak sembuh dan pasien merasa demam tidak turun akhirnya pasien datang ke RSCM. Dari riwayat penyakit dahulu pasien menderita hipertensi selama lima tahun dengan kontrol tidak teratur dan tidak didapatkan riwayat DM dan keluhan 3P, penyakit jantung, stroke, dan keguguran. Riwayat penyakit pada keluarga ibu pasien menderita hipertensi. Tidak didapatkan riwayat DM dan penyakit serupa seperti pasien dalam keluarga.

Pada pemeriksaan fisik saat masuk tampak sakit sedang, CM, TD 160/90 mmHg kanan dan kiri sama, frek.nadi 90x/menit, frek. napas 30x/ menit, suhu 37,8°C, BB 89 kg dan TB 155 cm, IMT 37,

JVP 5-2 cmH₂O, konjungtiva tidak pucat, sklera tidak ikterik. Pada pemeriksaan jantung, paru, dan abdomen dalam batas normal. Pemeriksaan ekstremitas kanan, akral hangat, edema tidak ada, pulsasi arteri *dorsalis pedis* baik. Pemeriksaan ekstremitas kiri pada *regio dorsum pedis* terdapat luka terbuka dengan ukuran 6x7 cm dasar luka dermis, terdapat pus dan jaringan nekrotik, hangat disekitar luka, dan nyeri tekan. Perabaan arteri *dorsalis pedis* teraba melemah.

Pada pemeriksaan radiologi thoraks tidak ada kelainan dan rontgen pedis tidak ditemukan adanya tanda-tanda osteomielitis, EKG dalam batas normal. Hasil laboratorium pada awal perawatan didapatkan DPL terdapat peningkatan lekosit (10.400/ul) yang lainnya dalam batas normal, fungsi ginjal dan hati dalam batas normal, glukosa darah normal (lihat tabel laboratorium). Berdasarkan data di atas, maka masalah yang ditegakkan saat masuk adalah *ulkus dorsum pedis sinistra ec. trombosis vena* dalam dengan diagnosa banding DM dan hipertensi gr.I. Untuk menyingkirkan diagnosa banding dan memastikan diagnosa, maka direncanakan pemeriksaan hemostasis, *USG Doppler*, profil lipid, kadar gula darah, dan HbA1C. Rencana lain adalah konsultasi mata dan konsultasi bedah vaskuler untuk luka. Terapi sementara adalah perawatan luka, diet 1500 kalori dan rendah garam II, *ceftriaxone* 1x2 gr dikombinasi dengan *metronidazole* 3x500 mg, *captopril* 2x12,5 mg, dan *paracetamol* k/p.

Sampai perawatan hari kedelapan tekanan darah pasien 120/80 mmHg dan hasil laboratorium kadar fibrinogen 621, D-dimer 2.900, profil lipid dalam batas normal, HbA1C, dan kadar gula darah dalam batas normal. Hasil kultur didapatkan kuman *Acinetobacter calcoaceticus* yang sensitif dengan *ampicillin sulbactam*. Hasil konsultasi mata sudah didapatkan komplikasi berupa retinopati hipertensi dan konsultasi bedah vaskuler akan direncanakan *debridement*. Kemudian ditegakkan masalah *ulkus dorsum pedis sinistra ec. TVD* dan hipertensi terkontrol. Kemudian direncanakan pemeriksaan untuk mencari penyebab trombosis vena dalam yaitu ANA, anti dsDNA, antikardiolipin, AT III, protein C, dan protein S. Terapi saat itu adalah pemberian heparin bolus 5000 unit dan dilanjutkan dengan drip heparin 24.000 unit per 24 jam dengan pemantauan APTT/6 jam dan target APTT 1,5-2,5 kali kontrol, antibiotik sesuai hasil kultur yaitu *ampicillin sulbactam* 2x1,5 gr dan yang lain sama seperti sebelumnya. Tiga hari kemudian didap-

atkan hasil ANA, anti dsDNA, dan antikardiolipin yang negatif sedangkan hasil AT III, protein C, dan protein S ketiganya menurun. Terapi saat itu tidak ada perubahan.

Perawatan hari keempat belas dilakukan *debridement* luka dan hari kedua puluh dilakukan *skin graft* pada luka dan lima hari kemudian dilakukan *skin graft*. Sepuluh hari pemberian heparin, terapi ditambah warfarin 1 tablet pada malam hari dengan target INR 2-3. Dua hari kemudian heparin di stop sedangkan warfarin diteruskan. Perawatan hari ke-28 kondisi luka pasien membaik, tekanan darah pasien terkontrol, dan berat badan pasien 79 kg (turun 10 kg). Kemudian pasien direncanakan pulang.

Diskusi

Pasien datang dengan keluhan luka berupa ulkus di punggung kaki kiri yang tidak sembuh selama dua minggu yang didahului pembengkakan, merah, nyeri, dan rasa gatal. Riwayat DM dan gejala 3P tidak ada, dan hipertensi selama lima tahun dengan kontrol tidak teratur. Riwayat penyakit dalam keluarga didapatkan ibu pasien juga menderita hipertensi sudah lama dan tidak ada yang punya penyakit seperti pasien. Kebiasaan merokok dan minum pil KB tidak ada.

Hari pertama perawatan masalah ulkus masih belum jelas penyebabnya apakah karena komplikasi dari trombosis vena dalam atau komplikasi makrovaskular karena DM. Setelah serangkaian pemeriksaan untuk memastikan penyebab ulkus, maka didapatkan hasil pemeriksaan hemostasis D-dimer yang tinggi dan fibrinogen di atas normal. Sedangkan hasil pemeriksaan apakah pasien menderita DM atau tidak seperti pemeriksaan gula darah ulang dan HbA1C keduanya dalam batas normal. Hasil pemeriksaan profil lipidpun dalam batas normal. Kemudian dipikirkan masalah ulkus disebabkan karena trombosis vena dalam dan diberi terapi heparin dengan pemantauan APTT dengan target 1,5-2,5 kali kontrol. Setelah itu direncanakan pemeriksaan *USG Doppler* dan pemeriksaan untuk mencari penyebab terjadinya trombosis vena dalam walaupun faktor risiko pada pasien ini sudah ada yaitu hipertensi dan pasien obesitas. Untuk itu akan dilakukan pemeriksaan ke arah *antiphospholipid syndrome* (APS) dengan pemeriksaan ACA, ANA, dan anti dsDNA. Juga dilakukan pemeriksaan faktor risiko lain yaitu AT III, protein C, dan protein S. Dari hasil pemeriksaan tersebut ternyata penyebab

Saat masuk RS



Setelah debridement



Setelah STSG



REKAPITULASI LABORATORIUM

Lab/Tgl	14/11/05	17/11/05	22/11/05	25/11/05	30/11/05	1/12/05	5/12/05
LED				82		76	108
Hb	12,9			12,5	13,2	13,0	12,4
Ht	37			37,1	39,9	41,3	34,8
Lekosit	10.400			7.700	7.500	7.500	7.900
Trombosit	248.000			251.000	374.000	375.000	349.000
Diff. Count				0/0/2/80/18/0		0/2/0/65/2 8/5	0/2/63/32/0
MCV	94			99,8		99,4	97,1
MCH	32			32,7		31,3	34,5
MCHC	35			33,7		31,5	35,6
Warna							Kurang jernih
Epitel	+						-
Lekosit	0-2						0-1
Silinder	-						-
Kristal	-						-
Bakteri	-						-
Berat Jenis	1.015						1.015
PH	6						6
Protein	-						-
Glukosa	-						-
Keton	-						-
Hb	-						-
Bilirubin	-						-
Urobilirubin	0,2						0,2
Nitrit	-						-
Esterase lekosit	-						-
SGOT	22						23
SGPT	19						20
CHE						6653,4	
Prot. Total						7,4	
Albumin	3,8					3,9	
Globulin						3,5	
Ureum	12			11			
Creatinin	0,8			0,8			
GDS	115			125			
HbA1C			5,8				
AT III				73,2			
Protein C				49,88			
Protein S				38			
BT			2				
CT			11				
PT/K			13.5/12.5				
APTT/K			27.8/29.3				
Fibrinogen			621				
D-dimer			2.900				
Na ⁺	134						141
K ⁺	3,6						3,4
Cl ⁻					95	97	104
Kol. Total		195					
Tg		68					
HDL		64					
LDL		121					

terjadinya trombosis pasien adalah kadar antikoagulan AT III, protein C, dan protein S yang rendah. Menurut kepustakaan penyebab defisiensi ketiga antikoagulan adalah bisa hereditas ataupun didapat. Kemungkinan pada pasien ini adalah kelainan hereditas walaupun dari data riwayat penyakit keluarga tidak ada yang mempunyai penyakit seperti pasien. Tetapi menurut data epidemiologi dikatakan bahwa sekitar 90% trombosis vena dalam adalah asimtomatis. Data lain yang mendukung adalah fungsi hati dan fungsi ginjal dalam batas normal, pasien tidak pernah mendapat terapi heparin sebelumnya ataupun menggunakan pil KB yang bisa menurunkan ketiga antikoagulan tersebut. Di samping itu pasien juga mempunyai faktor risiko lain yaitu hipertensi dan pasien obesitas.

Dalam menegakkan trombosis vena dalam pemeriksaan standar baku adalah dengan venografi. Tetapi dengan pemeriksaan ultrasonografi yang tidak invasif sudah mempunyai sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi. Bila dengan ultrasonografi hasilnya meragukan oleh karena letak trombus di distal, maka

bisa dilanjutkan dengan pemeriksaan venografi. Dalam upaya pendekatan diagnostik, pasien ini tidak sesuai dengan apa yang terdapat dalam kepustakaan, yaitu setelah ditetapkan sebagai trombosis vena dalam, maka dilakukan ultrasonografi. Bila hasilnya trombosis vena dalam, maka pasien diobati. Apabila hasilnya bukan trombosis vena dalam, maka ada 3 pilihan pertimbangan klinis, yaitu:

1. **Pertimbangan klinis.** Bila klinis mendukung maka 1 minggu kemudian dapat dilakukan ultrasonografi ulang. Bila masih negatif maka trombosis vena dalam dapat disingkirkan.
2. **Dilakukan pemeriksaan ulang ultrasonografi.** Bila hasilnya tetap negatif, maka trombosis vena dalam dapat disingkirkan dan bila didapatkan trombosis maka diobati.
3. **Periksa D-dimer.** Bila hasilnya negatif, maka trombosis dapat disingkirkan dan bila positif maka diobati.

Pendekatan diagnostik pada pasien ini adalah setelah tidak didapatkan masalah ulkus yang disebabkan karena trombosis vena dalam berdasarkan klinis dan D-dimer yang meningkat, maka pasien diputuskan untuk diterapi dengan heparin walaupun dari hasil ultrasonografi di kemudian hari terdapat trombus parsial pada ujung distal 1/3 proksimal vena femoralis sampai distal vena popliteal.

Penatalaksanaan trombosis vena dalam pada umumnya sama yaitu antikoagulan heparin dan dilanjutkan dengan antikoagulan oral. Khusus pada kasus ini di mana terdapat defisiensi AT III, protein C, dan protein S, maka pemakaian antikoagulan seumur hidup. Oleh karena itu pasien ini setelah heparin diganti dengan warfarin, pasien diberikan penjelasan mengenai penyakit dan komplikasinya maupun komplikasi pengobatan yaitu perdarahan.

Sasaran perawatan pasien ini adalah mengobati trombosis, menyembuhkan luka, mengontrol tekanan darah, dan menurunkan berat badan. Selama perawatan, kondisi luka pasien membaik dan sudah dilakukan *skin graft*. Juga selama perawatan faktor risiko lain seperti tekanan darah terkontrol dan berat badan pasien turun.

Daftar Pustaka

1. Tambunan KL. Trombosis: patogenesis, faktor risiko, dan pengobatan. Dalam: Soeparman, Waspadji S, editor. Ilmu Penyakit Dalam. Jilid II. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2001.p.577-85
2. Supardiman I. Trombosis. Dalam: Soeparman, Waspadji S, editor. Ilmu Penyakit Dalam. Jilid II. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2001.p.587-91
3. Tambunan KL. Trombosis: patofisiologi, gejala klinis dan penatalaksanaannya. Dalam: Waspadji S, Gani RA, Setiati S, Alwi I, editor. Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta. Balai Penerbit FKUI, 1996.p.87-96
4. Tambunan KL. Deteksi dan tatalaksana trombosis vena. Dalam: Alwi I, Bawazier LA, Kolopaking MS, Syam AS, Gustaviani R, editor. Penatalaksanaan Kedaruratan di Bidang Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta. PIP, 2002.p.29-33
5. Handin RI. Disorders of coagulation. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. USA: McGraw-Hill companies, 2001.p.756-7
6. Ranuhardy D. Penentuan risiko dan pencegahan vena dalam. Dalam: Setiati S, Sudoyo AS, Alwi I, et.al. editor. Naskah Lengkap Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta. PIP. 2000.p.51-6
7. Linker CA. Hypercoagulable state. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, eds. Current Medical Diagnosis & Treatment 2002. USA: McGraw-Hill companies, 2002.p.565-6
8. Tambunan KL. Trombosis: terapi antikoagulan pada trombosis vena dalam. Dalam: Setiati S, Bawazier LA, Atmakusuma DJ, Kasjmir, Syam AF, Gustaviani R, editor. Current Treatment in Internal Medicine. Jakarta. PIP, 2000.p.19-21

Demam Chikungunya

Eppy

Bagian Penyakit Dalam RS Persahabatan Jakarta

ABSTRAK. Demam chikungunya merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus chikungunya (CHIKV), yang ditularkan lewat gigitan nyamuk *Aedes*. Berbeda dengan demam berdarah dengue, pada demam chikungunya tidak ditemukan adanya perdarahan hebat, syok, maupun kematian. Distribusi geografis penyakit ini meliputi daerah tropis Subsahara Afrika, Asia, serta Amerika Selatan. Manifestasi klinisnya berlangsung antara 3-10 hari, yang ditandai oleh demam, nyeri sendi, nyeri otot, ruam makulopapuler, sakit kepala, rasa lemah, mual, muntah, limfadenopati servikal, dan fotofobia. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium.

Penyakit ini bersifat self-limiting, sehingga tidak ada terapi spesifik, hanya suportif dan simptomatik.

Sampai sekarang belum ada vaksin ataupun obat khusus untuk penyakit ini.

Cara terbaik untuk mencegah penyakit ini adalah dengan memberantas nyamuk vektornya.

Kata Kunci: demam chikungunya

PENDAHULUAN

Sepanjang tahun 2007 hingga awal tahun 2008 ini, selain merebak kasus demam berdarah dengue di sejumlah wilayah Indonesia, masyarakat direpotkan pula dengan ledakan kasus demam chikungunya. Penyebab penyakit ini adalah virus chikungunya (Chikungunya virus/CHIKV), yang ditularkan oleh nyamuk *Aedes aegypti*, yang juga menularkan penyakit demam berdarah dengue.¹⁻⁸ Demam chikungunya termasuk penyakit yang ringan. Manifestasi kliniknya menyerupai infeksi virus dengue, namun pada demam chikungunya tidak terjadi perdarahan hebat, renjatan (syok), maupun kematian.^{1,5} Akan tetapi karena kejadiannya tersebar luas maka demam chikungunya menimbulkan angka kesakitan dan kerugian ekonomi yang tinggi.^{1,2}

Kata chikungunya berasal dari bahasa Swahili (suatu suku bangsa di Afrika), yang berarti (posisi tubuhnya) meliuk atau melengkung (*that which contorts or bends up*), mengacu pada postur penderita yang membungkuk akibat nyeri sendi (artralgia) yang hebat.¹⁻⁸ Nyeri sendi ini terutama terjadi pada lutut, pergelangan kaki, serta persendian tangan dan kaki.^{8,9} Tidak ada terapi khusus untuk infeksi virus ini. Penyakit biasanya sembuh sendiri (*self-limiting disease*), walaupun rasa nyeri dapat bertahan selama berhari-hari sampai berbulan-bulan.^{5,8}

Epidemiologi

Distribusi geografis demam chikungunya saat ini meliputi daerah tropis Subsahara Afrika (termasuk Afrika Barat, Tengah dan Selatan), Asia, serta Amerika Selatan.^{5,8,10} Berbagai wabah demam chikungunya dilaporkan terjadi selama abad ke-20 lalu.⁵ Infeksi chikungunya juga terdokumentasi secara serologis di Afrika, India, dan Asia Tenggara.¹

Walaupun epidemi penyakit dengan demam, *rash*, dan nyeri sendi yang menyerupai demam chikungunya telah dilaporkan terjadi sejak tahun 1824 di India dan berbagai tempat lainnya di dunia, akan tetapi demam chikungunya baru diidentifikasi pada tahun 1952 oleh Marion Robinson dan WHR Lumsden, saat terjadi wabah di sepanjang perbatasan antara Tanzania (*erstuhile Tanganyika*) dan Mozambik.^{1,2,11} Virus chikungunya sendiri baru berhasil diisolasi oleh Ross pada tahun 1953 dari nyamuk dan manusia selama terjadi epidemi demam yang secara klinis sulit dibedakan dengan demam dengue di distrik Newala, Tanzania.^{1,3,8,10}

Setelah wabah pertama di Tanzania (1952), menyusul wabah lainnya di Uganda (1963), Senegal (1967, 1975, 1983), Angola (1972),

Afrika Selatan (1976), negara-negara Afrika Tengah (Zaire dan Zambia, 1978-1979), Zaire (1999-2000), Kenya (2004), Republik Persatuan Komoro (Januari 2005, 5.202 kasus), serta pulau Reunion (2005).^{1,2,5,7,9,11-18} Selama tahun 2006 terjadi wabah demam chikungunya di *Indian Ocean Islands* (Komoro, Mauritius, Seychelles, Madagaskar, Mayotte, dan Reunion).^{1,14,17} Pada wabah di pulau Reunion tahun 2005-2006, terjadi 255.000 kasus, dengan seroprevalensi 35%, 237 kematian, dan sangat banyak kasus asimtomatik.^{1,14}

Dari Afrika penyakit ini menyebar ke negara-negara Amerika dan Asia hingga menimbulkan pandemi.^{1,2,11,12} Wabah demam chikungunya juga dilaporkan terjadi di India (1963, 1965, 1973), Srilanka (1969), Thailand (1969), Malaysia (1969), Filipina (1973), Vietnam (1975), dan Myanmar (1975).^{1,2,5,12,19} Pada tahun 1999 terjadi wabah di Port Klang, Malaysia yang mengenai 27 orang.^{1,7}

Pada tahun 2006 terjadi wabah di India, yang diperkirakan lebih dari 1,3 juta kasus, dengan 1.958 kasus konfirmasi.^{1,2,8,14,20} Gambaran epidemiologi klinis kasus-kasus yang terjadi di India tahun 2006-2007 adalah sebagai berikut: *attack rate* bervariasi antara 4-45%. Semua kelompok umur terkena, dengan jumlah terbanyak pada usia 15 tahun ke atas. Tidak dilaporkan adanya perbedaan jenis kelamin. Kasus dilaporkan baik dari daerah urban maupun rural. Kasus multipel dalam satu keluarga yang terjadi dalam satu minggu, kemungkinan akibat infeksi pada waktu yang sama.¹

Tahun 2006 juga wabah demam chikungunya kembali terjadi di Malaysia.¹ Selama tahun 2006 diperkirakan terdapat kurang lebih 2 juta kasus demam chikungunya di seluruh dunia.¹⁴ Demam chikungunya juga dilaporkan sebagai kasus impor di beberapa negara Eropa (Perancis, Jerman, Italia, Swiss, Norwegia, Belgia, Inggris, dan Republik Czech) sebagai kasus impor.¹ Kasus impor di Italia mengenai para pelancong yang baru pulang dari daerah epidemik (Afrika dan India). Antara Juli-September 2006 dilaporkan ada 17 kasus (konfirmasi serologis).²⁰ Pada September 2007, dilaporkan juga terjadi 166 kasus demam chikungunya (27 kasus konfirmasi) di Italia.¹⁶

Di Indonesia, Kejadian Luar Biasa (KLB) demam chikungunya terjadi pertama kali di Samarinda pada tahun 1973.^{4,6,21} Selanjutnya tahun 1980 terjadi KLB di Kuala Tungkal, Jambi dan pada tahun 1982 di beberapa propinsi di Indonesia.^{1,5,7,12} Pada tahun 1983 terjadi KLB di Martapura, Ternate, dan Yogyakarta. Selanjutnya KLB terus menyebar ke wilayah-wilayah lain.^{4,6,12,22} Hingga tahun 1985, semua propinsi di Indonesia pernah melaporkan KLB demam chikungunya.⁶

Setelah vakum hampir 20 tahun, pada tahun 1999 kembali terjadi KLB di Muara Enim, Sumatera Selatan. Pada tahun 2001 terjadi KLB

di Aceh, Bogor (Oktober-November, 119 kasus), Bekasi, dan Depok. Tahun 2002 terjadi KLB di Bekasi (Februari-Juni, 200 kasus), Purworejo (Mei, 371 kasus), Klaten (Oktober, 37 kasus), Boyolali, dan Surabaya.^{1,4-6,12,22,23} Selanjutnya pada tahun 2003, KLB terjadi di Jember (Januari-Februari, 154 kasus), Klaten, Kudus, Tegal, Jepara, Jombang, Mojokerto, Pasuruan, Gresik, Bandung (Januari-Juni, 467 kasus), Bekasi (Maret, 50 kasus, 22 terkonfirmasi), Tangerang (Maret), Cirebon, Lombok Tengah, Bantul, Sulawesi Utara (Bolaang Mongondow, Januari-Februari, 608 kasus), Nusa Tenggara Barat, dan Yogyakarta.^{4,6,12,22,24-26}

Tabel 1. Distribusi kasus demam chikungunya di dunia¹

Negara	Jumlah Kasus	Kasus Tersangka/Konfirmasi	Periode Pelaporan
Indian Ocean & Asia			
Réunion	255.000	Tersangka	28 Feb'05–30 Apr'06
Seychelles	8.976	Tersangka	1 Jan'06–26 Feb'06 (8.818)
			29 Mar'06–2 Apr'06 (158)
Mauritius	6.000	4800 Tersangka/1200 Konfirmasi	1 Jan'06–5 Mar'06
Mayotte	5.834	Tersangka	1 Jan'06–16 Apr'06
Komoro	88	Tersangka	20-26 Mar'06
Madagaskar	2	Konfirmasi	6-12 Mar'06
India	>1.300.000	Tersangka/1958 Konfirmasi	Sampai 17 Jan'07
Malaysia	200	Tersangka	1 Jan'06–21 Apr'06
Europa (iklus impor)			
Perancis	307	Konfirmasi	1 Apr'05–28 Feb'06
Jerman	17	Konfirmasi	1 Jan'06–21 Apr'06
Belgia	12	Konfirmasi	1 Des'05–26 Apr'06
Inggris	9	7 Tersangka/2 Konfirmasi	1 Des'05–20 Apr'06
Republik Czech	1	Konfirmasi	1 Jan'06–20 Apr'06
Norwegia	1	Konfirmasi	1 Jan'06–19 Apr'06

Pada tahun 2001 sampai dengan tahun 2003, telah terangkum kasus demam chikungunya di semua daerah terjangkit di Indonesia, meliputi 9 provinsi, 29 kabupaten/kota, 58 kecamatan dan 76 kelurahan dengan jumlah kasus sebanyak 8.068 dan tanpa adanya kematian.²⁷ Berdasarkan data periode 2001-2003 tersebut, jumlah kasus tertinggi pada tahun 2003. Pada tahun 2004 terjadi penurunan baik jumlah kasus di kecamatan maupun desa. Angka kematian antara tahun 2001-2004 tetap nol.²⁷

Data Departemen Kesehatan (Depkes) menunjukkan bahwa selama tahun 2001-2003 terdapat 389 kasus *suspect* yang diperiksa serologinya. Sampel berasal dari 22 kabupaten/kota di seluruh Indonesia. Dapat disimpulkan bahwa terdapat kecenderungan peningkatan daerah yang mengalami KLB, maupun jumlah kasus yang diperiksa serologinya di Indonesia tahun 2001-2003 dengan persentase ketepatan diagnosis (konfirmasi serologi) yang naik turun. Secara keseluruhan hasil serologi positif lebih banyak dijumpai pada wanita. Golongan usia yang terkena demam chikungunya paling banyak antara 30-40 tahun, dengan usia muda 2,6 tahun dan tertua 77 tahun.¹¹

Dalam kurun waktu 5 tahun (2001-2005), demam chikungunya telah menyebar ke 11 propinsi, yakni Nangroe Aceh Darussalam, Jakarta, Jawa Barat, Banten, Jawa Tengah, Yogyakarta, Jawa Timur, Kalimantan Tengah, Kalimantan Selatan, Sulawesi Utara, dan Nusa Tenggara Barat. Pada tahun 2004, dilaporkan 1.266 kasus tanpa kematian di 5 propinsi.²⁸ Sementara itu pada tahun 2005 demam chikungunya telah dilaporkan di 4 propinsi, dengan 340 kasus dan tanpa kematian.²⁸

Tabel 2. Distribusi KLB demam chikungunya di Indonesia tahun 2001-Maret 2003²⁷

Daerah	Jumlah (kasus)	Daerah	Jumlah (Kasus)
Bireun	420	Klaten	312
Bogor	119	Kudus	187
Bekasi	200	Tegal	186
Bandung	246	Jepara	37
Cirebon	107	Jember	154
Jogyakarta	372	Lombok Barat	120
Bantul	1.031	Lombok Tengah	142
Purworejo	120	Bolaang Mongondow	803
Boyolali	73		

Tabel 3. Situasi KLB demam chikungunya di Indonesia tahun 2001-2004²⁷

Tahun	2001	2002	2003	2004
Σ Penderita	539	1.818	7.992	966
Σ Meninggal	0	0	0	0
Σ Kecamatan	2	9	50	4
Σ Desa/Kelurahan	6	13	77	4

Tabel 4. Kasus demam chikungunya di Indonesia selama tahun 2006-2007²⁹

Kota/Kab./Prop.	Waktu	(kasus)	Kota/Kab./Prop.	Waktu	(kasus)
Demak	Jun'06	122	Tegal	Mei'07	Ratusan
Muaro Jambi	Jun'06	23	Tasikmalaya	Mei'07	36
Slaman	Jul'07	15	Mojokerto	Mei'07	Belasan
Banyuasin	Jul-Agt'06	501	Tangerang	Mei-Jun'07	70
Jakarta (Tanjung Priok)	Jul-Nov'06	485	Kediri	Jun'07	21
Wonogiri	Sept'06	49	Jakarta (Johar Baru)	Mei-Jun'07	30
Cinere (Depok)	Okt'06	214	Slaman	Jul'07	15
Indramayu	Nov'06	30	Kota Bogor	Jul'07	Puluhan
Trenggalek	Nov'06	88	Bandar Lampung	Sept'07	30
Tangerang	Des'06	2 desa	Purwakarta	Okt-Des'07	112
Brebes	Des'06	Puluhan	Muaro Jambi	Nov'07	133
Kalideres (Jakarta)	Des'06	Puluhan	Kota Bogor	Nov'07	20
Situbondo	Des'06	500	Bogor	Nov'07	480
Jember	Des'06	300	Tangerang	Nov'07	30
Bekasi	Des'06	>100	Tulungagung	Nov'07	Ratusan
Probolinggo	Jan'07	Ratusan	Boyolali	Des'07	49
Sukoharjo	Jan'07	154	Bekasi	Des'07	Puluhan
Gresik	Jan-Feb'07	Ratusan	Padang	Des'07	Puluhan
Bekasi	Feb-Mar'07	98	Brebes	Des'07	>20
Wonogiri	Feb-Mar'07	173	Jepara	Jan-Des'07	997
Tangerang	Feb'07	Puluhan	Lamongan	Des'07	85
Purworejo	Mar'07	53	Malang	Des'07	181
Bekasi	Mar'07	98	Kudus	Des'07	4 desa
Ponorogo	Jan-Apr'07	293	Kediri	Des'07	105
Bekasi	Mei'07	2 RT	Sukabumi	Des'07	Ratusan
Bandar Lampung	Mei'07	35	Jakarta (Tambora)	Des'07	Ratusan
Situbondo	Mei'07	80			

Pada bulan Januari 2004, demam chikungunya mengenai 800 warga Bantul. Bulan April 2005 terjadi KLB di Lombok Barat, Nusa Tenggara Barat yang menyerang 248 orang. Bulan Juni 2005 virus chikungunya menyerang 35 penduduk Solo.²⁹ Bulan Juli 2005, KLB demam chikungunya menyerang 80 warga Teluk Naga, Tangerang.³⁰ Bulan November 2005 terjadi KLB demam chikungunya di Trenggalek, Jawa Timur, yang mengenai 88 orang. Bulan Desember

2005, virus chikungunya menyerang lebih dari 100 orang warga Bekasi.²⁹ Dalam 2 tahun terakhir, demam chikungunya juga telah menyerang beberapa kota dan propinsi di Indonesia (tabel 4).

Demam chikungunya menampilkan profil epidemiologi yang menarik. Epidemi mayor timbul dan menghilang per siklus, biasanya dengan periode interepidemi antara 7-8 tahun, bahkan bisa mencapai 20 tahun, seperti yang terjadi di Indonesia pada tahun 1999.^{1,2,6,23} Jadi virus chikungunya dapat menimbulkan KLB setelah sebelumnya menghilang selama beberapa tahun atau dekade. Hal ini berbeda dengan infeksi dengue yang cenderung bersifat endemis.¹ Satu gelombang epidemi umumnya berlangsung beberapa bulan, kemudian menurun dan bersifat ringan sehingga sering tidak termonitor.⁵

Serangan demam chikungunya bersifat sporadis, artinya di berbagai tempat timbul serangan berskala kecil, misalnya mengenai beberapa desa, sehingga penyebarannya tidak merata. Hal ini berbeda dengan serangan infeksi dengue yang menyebar luas.²² Karena serangan demam chikungunya tidak muncul setiap tahun seperti infeksi dengue, maka tidak heran bila masyarakat menganggapnya sebagai suatu penyakit baru.²²

KLB demam chikungunya dapat berjumlah ratusan atau ribuan kasus, tetapi belum pernah ditemukan kematian. Dilaporkan angka serangan pada populasi yang rentan dapat mencapai 40-85% dan rasio pasien simptomatik dengan pasien asimtomatik sekitar 1,2:1.¹ Meskipun gambaran alamiah episode KLB demam chikungunya masih belum sepenuhnya dapat dimengerti, akan tetapi terlihat terdapat beberapa faktor yang berpengaruh, yakni urbanisasi, pemanasan global, suseptibilitas manusia dan vektor terhadap infeksi, densitas tinggi vektor nyamuk, serta penyebaran vektor dan virus dari daerah endemik ke area geografi yang baru, terutama akibat meningkatnya perjalanan manusia dan perdagangan.^{1,5}

Adanya berbagai epidemi demam chikungunya terbaru dan penyebaran nyamuk *Aedes* ke seluruh dunia merupakan faktor penting bagi penyebaran virus chikungunya ke wilayah baru melalui pelancong yang terinfeksi.¹ Gelombang epidemi berkaitan dengan populasi vektor (nyamuk penular) dan status kekebalan penduduk.^{1,5} Fenomena gelombang epidemi 20 tahunan sering dikaitkan dengan perubahan iklim dan cuaca.⁵ Antibodi yang timbul dari penyakit ini membuat penderita kebal terhadap serangan virus selanjutnya, sehingga diperlukan waktu yang panjang bagi penyakit ini untuk merebak kembali.^{1,5}

Co-circulation demam dengue pada banyak wilayah menyebabkan kasus-kasus demam chikungunya seringkali secara klinis didiagnosis salah sebagai demam dengue. Oleh karena itu insiden demam chikungunya dapat lebih besar dari yang dilaporkan.³

Etiologi

Demam chikungunya disebabkan oleh virus chikungunya (CHIKV), yang disebut juga *Buggy Creek virus*.^{1,3-5,8,44} Virus ini termasuk dalam genus *Alphavirus* dari famili *Togaviridae*.^{1,3,5,6,8,10} Selain virus chikungunya, terdapat juga anggota *Alphavirus* lainnya yang dapat menyebabkan demam, ruam, dan artralgia, seperti virus *O'nyong-nyong*, *Mayaro*, *Barmah Forest*, *Ross River*, dan *Sindbis*. Virus chikungunya paling dekat hubungannya dengan virus *O'nyong-nyong*, meskipun secara genetik berbeda.¹ Virus chikungunya terdiri dari 1 molekul *single strand* RNA, yang dibungkus oleh membran lipid, berbentuk *spherical* dan *pleomorphic*, dengan diameter ± 70 nm. Pada permukaan *envelope* didapatkan glikoprotein, yang terdiri dari 2 protein virus berbentuk heterodimer. *Nucleocapsids virus* ini isometrik dengan diameter 40 nm.¹ Sekuens genom lengkapnya terdiri dari 11.805 nukleotida.⁸ Virus ini berkem-

bangbiak dalam sitoplasma sel inangnya.¹

Virus dapat menyerang manusia dan hewan. Virus ini berpindah dari satu penderita ke penderita lain melalui gigitan nyamuk, terutama dari genus *Aedes*, seperti *Aedes aegypti*.^{3,5,8,10} Nyamuk *Aedes aegypti* (yang juga menularkan demam dengue dan demam kuning) merupakan vektor utama untuk demam chikungunya.^{1,3,5} Virus yang ditularkan oleh nyamuk *Aedes aegypti* ini akan berkembang biak di dalam tubuh manusia. Virus dapat menyerang semua usia, baik anak-anak maupun dewasa.^{4,5}

Masih belum diketahui bagaimana pola masuknya virus chikungunya ke Indonesia.⁵ Sekitar 200-300 tahun lalu CHIKV merupakan virus pada hewan primata di tengah hutan atau savana di Afrika.⁵ Satwa primata yang dinilai sebagai pelestari virus ini adalah bangsa babon (*Papio sp*), *Cercopithecus sp*. Siklus di hutan (*sylvatic cycle*) di antara satwa primata dilakukan oleh nyamuk *Aedes sp* (*Aedes africanus*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes opok*, *Aedes furcifer*, *Aedes taylori*, *Aedes cordelieri*).^{1,5} Pembuktian ilmiah yang meliputi isolasi dan identifikasi virus baru berhasil dilakukan ketika terjadi wabah di Tanzania

1952-1953.⁵ Isolasi virus dari primata bukan manusia, vertebrata lain seperti tupai, kelelawar, serta spesies nyamuk *zoofili* (yang menggigit binatang) mendukung keberadaan siklus transmisi *sylvatic* di Afrika, yang dapat memelihara virus dalam hutan selama tahun-tahun interepidemi.^{1,8}

Di Afrika dilaporkan selain menyerang manusia, virus chikungunya juga menyerang primata, dengan transmisi utama antara nyamuk dengan primata.³ Memang, setelah beberapa lama, karakteristik virus chikungunya yang semula bersiklus dari primata-nyamuk-primata, dapat pula bersiklus primata-nyamuk-manusia, bahkan manusia-nyamuk-manusia.^{3,5,8} Tidak semua virus asal hewan dapat berubah siklusnya seperti itu. Di daerah permukiman (siklus urban), terutama di Asia, siklus virus chikungunya dibantu oleh nyamuk *Aedes aegypti*.^{5,8}

Vektor chikungunya di Asia, selain *Aedes aegypti* juga *Aedes Albopictus* (*the Asian tiger mosquito*), sedangkan di Afrika adalah berbagai nyamuk hutan, seperti *Aedes furcifer*, *Aedes africanus*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes Dalzieli*, dan sebagainya.^{1,3,5,8,10} Dilaporkan juga beberapa

spesies *Anopheles* dan *Culex* dapat menjadi vektor chikungunya di Afrika.¹⁰

Di Asia, tidaklah diketahui apakah dan bagaimana virus terpelihara di hutan. Tidak ada *reservoir* binatang yang telah diidentifikasi, walaupun ditemukannya antibodi penetralisir virus chikungunya pada monyet-monyet Malaysia yang menunjukkan kemungkinan primata ini sebagai pejamu.¹

Pada virus chikungunya tidak ditemukan adanya transmisi transovarian pada nyamuk seperti pada virus dengue. Perbedaan geografi strain nyamuk *Aedes* mengubah suseptibilitasnya terhadap infeksi dan kemampuannya untuk menularkan virus, yang mungkin berperan menentukan dalam endemisitas virus chikungunya di daerah tersebut.¹

Patogenesis

Virus chikungunya ditemukan dalam kelenjar nyamuk vektor. Jumlah virus yang dapat memperbanyak diri pada nyamuk dari berbagai strain sangat bervariasi, yakni antara 1046-1074 PFU setiap nyamuk. Penelitian de Moor dan Stephen menunjukkan bahwa tingkat endemisitas virus chikungunya sangat berhubungan erat dengan populasi nyamuk *Aedes* di daerah tersebut. Lamanya kehidupan nyamuk tersebut merupakan faktor penting yang menentukan luas tidaknya penyebaran virus chikungunya.¹

Hampir keseluruhan data menunjukkan bahwa infeksi chikung-

*Serangan demam chikungunya bersifat sporadis, artinya di berbagai tempat timbul serangan berskala kecil, misalnya mengenai beberapa desa, sehingga penyebarannya tidak merata. Hal ini berbeda dengan serangan infeksi dengue yang menyebar luas.*²²

nya terjadi di wilayah dimana nyamuk Aedes yang terinfeksi virus chikungunya menggigit manusia. Apabila nyamuk ditemukan sangat banyak dan menggigit banyak orang di sekitarnya maka kemungkinan kejadian infeksi dapat diestimasikan sangat tinggi, terutama pada ibu dan anak yang selalu tinggal di rumah sejak pagi hingga sore hari.¹

Otot rangka merupakan tempat utama replikasi virus. Pada tikus didapatkan adanya miositis, serta perdarahan saluran cerna dan subkutan. Isolasi virus chikungunya kebanyakan diperoleh dari kasus-kasus berat dengan manifestasi perdarahan dan kelainan otot yang umumnya pada penderita dewasa.⁴⁵

Pada manusia, virus chikungunya sudah dapat menimbulkan penyakit dalam 2 hari sesudah gigitan nyamuk. Penderita mengalami viremia yang tinggi dalam 2 hari pertama sakit. Viremia berkurang pada hari ke-3 atau ke-4 demam, dan biasanya menghilang pada hari ke-5.⁸ *Silent infection* dapat terjadi, akan tetapi bagaimana hal itu bisa terjadi belum dapat dimengerti.⁸

Antibodi yang timbul dari penyakit ini membuat penderita kebal terhadap serangan virus selanjutnya. Oleh karena itu perlu waktu panjang bagi penyakit ini untuk merebak kembali. Infeksi akut ditandai dengan timbulnya IgM terhadap IgG antichikungunya yang diproduksi sekitar 2 minggu sesudah infeksi.¹

Manifestasi Klinis

Demam chikungunya merupakan infeksi viral akut dengan *onset* mendadak.^{1,6} Masa inkubasinya berkisar antara 2-20 hari, namun biasanya 3-7 hari.^{1,3-5,10} Manifestasi klinis berlangsung 3-10 hari, yang ditandai oleh demam, nyeri sendi (artralgia), nyeri otot (mialgia), *rash* (ruam) makulopapuler, sakit kepala, rasa lemah, mual, muntah, limfadenopati servikal, dan fotofobia.^{1,3-6,10}

Demam timbul mendadak tinggi, biasanya sampai 39-40°C, disertai menggigil intermiten.^{1,3,8} Fase akut ini menetap selama 2 atau 3 hari. Temperatur dapat kembali naik selama 1 atau 2 hari sesudah suatu gap selama 4-10 hari, menghasilkan kurve demam pelana kuda (*saddle back fever curve*).^{1,8}

Nyeri sendi biasanya berat, dapat menetap, mengenai banyak sendi (poliartikular), berpindah-pindah, terutama pada sendi-sendi kecil tangan (metakarpofalangeal), pergelangan tangan, siku, pergelangan kaki dan kaki dengan gejala yang lebih ringan pada sendi-sendi yang lebih besar.^{1,6,8,10} Karena rasa nyeri yang hebat, penderita seolah sampai tidak dapat berjalan.^{1,5,6,8,10} Nyeri pada saat bergerak memburuk pada pagi hari, membaik dengan latihan ringan, tetapi dapat timbul kembali oleh latihan berat. Persendian yang terkena kadang-kadang menjadi bengkak dan nyeri saat disentuh, akan tetapi biasanya tanpa disertai efusi.^{1,8}

Gejala-gejala akut nyeri sendi umumnya berlangsung tidak lebih dari 10 hari. Pasien dengan manifestasi artikuler yang lebih ringan biasanya bebas gejala dalam beberapa minggu, tetapi pada kasus-kasus yang lebih berat memerlukan waktu beberapa bulan untuk menghilangkan seluruhnya.^{1,3,5} Dalam proporsi yang kecil kasus nyeri sendi dapat menetap selama bertahun-tahun dan menyerupai artritis reumatoid.¹ Biasanya keadaan demikian terjadi pada penderita yang sebelumnya mempunyai riwayat sering nyeri tulang dan otot.^{5,8} Nyeri sendi yang memanjang biasanya tidak dijumpai pada infeksi dengue.³ Mialgia generalisata seperti nyeri pada punggung dan bahu biasa dijumpai.¹

Karena gejala yang khas adalah timbulnya rasa pegal-pegal, ngilu, juga timbul rasa sakit pada tulang-tulang, maka ada yang menamainya sebagai demam tulang atau flu tulang.^{4,5} Dalam beberapa kasus didapatkan juga penderita yang terinfeksi tanpa menimbulkan gejala sama sekali (asimtomatik).^{5,8}

Kulit dan konjungtiva juga tampak memerah.^{1,4,8} Petekia atau ruam makulopapuler dapat dijumpai pada awal atau setelah beberapa hari perjalanan penyakit. Biasanya timbul bersamaan dengan pe-

nurunan demam yang biasanya terjadi pada hari ke-2 atau ke-3 sakit. Ruam paling banyak dijumpai pada lengan dan tungkai, serta dapat berskua.^{1,8}

Selama penyakit akut, sebagian besar pasien mengeluh sakit kepala, tetapi biasanya tidak berat.^{1,8} Fotofobia ringan dan nyeri retro-orbita juga dapat terjadi.^{1,4} Injeksi konjungtiva juga terlihat pada beberapa kasus.^{1,8} Pada beberapa pasien didapatkan adanya faringitis.¹ Gejala infeksi saluran pernafasan bagian atas juga bisa dijumpai.⁴ Kadang-kadang timbul rasa mual sampai muntah.⁴ Uji torniquet jarang didapatkan positif.^{1,4} Pada beberapa pasien dapat terjadi perdarahan minor seperti epistaksis atau perdarahan gusi.¹

Walaupun jarang, infeksi chikungunya juga dapat menimbulkan meningoensefalitis (radang otak dan selaput otak), terutama pada bayi baru lahir dan mereka dengan penyakit dasar sebelumnya. Wanita hamil dapat menularkan virus ke pada janinnya. Penyakit yang *full-blown* dengan gambaran klinis yang dramatik paling sering terjadi pada orang dewasa. Kasus-kasus berat dapat terjadi pada orang tua, bayi baru lahir dan penderita *imunocompromise* (kanker atau HIV/AIDS).^{1,8}

Rasa lemah pada demam chikungunya dapat berlangsung sampai beberapa minggu seperti pada demam dengue, *West Nile fever*, *O'nyong-nyong fever*, dan demam arbovirus lainnya.^{3,5}

Anak-anak kurang sering mengalami nyeri sendi, tetapi lebih sering menunjukkan gejala seperti serangan demam mendadak, muntah, nyeri abdomen, dan konstipasi.^{1,4,5} Ruam dan injeksi konjungtiva juga biasa ditemukan.^{4,5} Gejala perdarahan ringan, seperti uji torniquet positif, epistaksis, dan petekie sering dijumpai di Asia.¹ Pada anak usia kurang dari 3 tahun sering terjadi kejang.^{1,4,5}

Infeksi dengue dan chikungunya dapat timbul bersama-sama di suatu wilayah epidemi, seperti saat KLB di India.^{1,8} Oleh karena itu manifestasi klinik demam chikungunya harus dapat dibedakan dengan infeksi dengue.^{1,8} Pada dasarnya, gejala klinis demam chikungunya sulit dibedakan dengan gejala klinis infeksi dengue. Hanya saja pada demam chikungunya serangan demam lebih singkat; lebih banyak dijumpai ruam makulopapuler, injeksi konjungtiva, dan nyeri otot/sendi; serta tidak dijumpai adanya perdarahan hebat, renjatan, maupun kematian.^{1,4-6,8,10} Infeksi chikungunya baik klinis ataupun asimtomatik dianggap dapat memberikan imunitas seumur hidup.^{1,8} Dengan istirahat cukup, obat demam, kompres, serta antisipasi terhadap kejang demam, penyakit ini biasanya sembuh sendiri dalam tujuh hari.³

Tabel 5. Temuan klinik demam dengue klasik, demam chikungunya dan demam berdarah dengue¹⁶

Temuan Klinik	Demam Dengue Klasik (dewasa Kaukasia)	Demam Chikungunya (anak Thai)	Demam Berdarah Dengue (anak Thai)
Demam	4+	4+	4+
Uji torniquet positif	2+	3+	4+
Petekie atau ekimosis	1+	2+	2+
Ruam petekial konfluen	0	0	1+
Hepatomegali	0	3+	4+
Ruam makulopapuler	2+	2+	1+
Mialgia/artralgia	3+	2+	1+
Limfadenopati	2+	2+	2+
Leukopenia	4+	4+	2+
Trombositopenia	2+	1+	4+
Syok	0	0	2+
Perdarahan gastrointestinal	1+	0	1+

Keterangan:

1+=1-25% 2+=26-50% 3+=51-75% 4+=76-100%

Tabel 6. Gejala konstitusional non-spesifik demam berdarah dengue dan demam chikungunya^{a6}

Gejala	Demam Berdarah Dengue (%)	Demam Chikungunya (%)
Lama demam:		
2-4 hari	23,6	62,5
5-7 hari	59,0	31,2
>7 hari	17,4	6,3
Manifestasi perdarahan		
Uji <i>tomiquet</i> positif	83,9	77,4
Peteki yang tersebar	46,5	31,3
Ruam petekial konfluen	10,1	0,0
Epistaksis	18,9	12,5
Perdarahan gusi	1,5	0,0
Melena/hematemesis	11,8	0,0
Hepatomegali	90,0	75,0
Syok	35,2	0,0

^aberbeda bermakna secara statistik; ^bbayi di bawah 5 bulan

Tabel 7. Perbandingan antara demam berdarah dengue dan demam chikungunya^{a6}

Gejala	Demam Berdarah Dengue (%)	Demam Chikungunya (%)
Nyeri faring	96,8	90,3
Muntah	57,9	59,4
Konstipasi	53,5	40,0
Nyeri abdomen	50,0	31,6
Sakit Kepala	44,6	68,4
Limfadenopati generalisata	40,5	30,8
Injeksi konjungtiva	32,8	55,6
Batuk	21,5	23,3
Rinitis	12,8	6,5
Ruam makulopapuler	12,1 ^b	59,4 ^a
Mialgia/artralgia	12,0 ^b	40,0 ^a
Eksantem	8,3	11,1
Refleks abdominal	6,7	0,0
Diare	6,4	15,6
Limfa teraba	6,3 ^b	3,1 ^b
Koma	3,0	0,0

Masih banyak anggapan di kalangan masyarakat, bahwa demam chikungunya atau flu tulang atau demam tulang sebagai penyakit yang berbahaya, sehingga membuat panik. Tidak jarang pula orang meyakini bahwa penyakit ini dapat mengakibatkan ke-lumpuhan.⁴ Memang, sewaktu virus berkembang biak di dalam darah, penderita merasa nyeri pada tulang-tulanganya terutama di seputar persendian sehingga tidak berani menggerakkan anggota tubuh. Namun, bukan berarti terjadi kelumpuhan.^{4,5}

Diagnosis

Diagnosis demam chikungunya ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium. Dari anamnesis ditemukan keluhan demam, nyeri sendi, nyeri otot, sakit kepala, rasa lemah, mual, muntah, fotofobia serta daerah tempat tinggal penderita yang berisiko terkena demam chikungunya. Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan adanya ruam makulopapuler, limfadenopati servikal, dan injeksi konjungtiva.^{1,3-6,10} Pada pemeriksaan hitung lekosit, beberapa pasien mengalami leukopenia dengan limfositosis relatif. Jumlah trombosit dapat menurun sedang. Laju endap darah akan meningkat. *C-reactive protein* positif pada kasus-kasus akut.⁸

Berbagai pemeriksaan laboratorium tersedia untuk membantu menegakkan diagnosis, seperti isolasi virus dari darah, tes serologi klasik seperti uji hambatan aglutinasi/HI (Charles & Casals), comple-

ment fixation/CF (Futton & Dumbell), dan serum netralisasi; tes serologi modern dengan teknik IgM capture ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*); teknik super modern dengan pemeriksaan PCR; serta teknik yang paling baru dengan RT-PCR (2002).^{1,8}

Dengan menggunakan tes serologi klasik diagnosis sangat tergantung pada penemuan peningkatan titer antibodi sesudah sakit. Biasanya pada serum yang diambil saat hari ke-5 demam tidak ditemukan antibodi HI, CF ataupun netralisasi. Antibodi netralisasi dan HI baru ditemukan pada serum yang diambil saat 2 minggu atau lebih sesudah serangan panas timbul. Diagnosis yang akurat dapat diperoleh dari serum yang diambil sesudah sakit dengan metode IgM capture ELISA. Isolasi virus dapat dibuat dengan menyuntikan serum akut dari kasus tersangka pada mencit atau kultur jaringan.^{1,8}

Diagnosis pasti adanya infeksi virus chikungunya ditegakkan bila didapatkan salah satu hal berikut:^{8,44}

1. Peningkatan titer antibodi 4 kali lipat pada uji hambatan aglutinasi (HI)
2. Virus chikungunya (CHIKV) pada isolasi virus
3. IgM capture ELISA

Untuk diagnosis serologi diperlukan 10-15 ml serum *whole blood*. Serum fase akut diambil segera sesudah muncul manifestasi klinis dan serum fase konvalesensi diambil 10-14 hari sesudah sampel pertama. Sampel dibawa ke laboratorium dalam suhu 4°C (tidak dalam keadaan beku). Bila pemeriksaan tidak dapat segera dilakukan, maka serum dipisahkan dari sampel dan disimpan dalam freezer secepatnya.^{1,8}

Diagnosis serologi dapat ditegakkan bila didapatkan peningkatan kadar antibodi 4 kali lipat antara serum fase akut dan konvalesensi atau didaptkannya antibodi IgM spesifik terhadap virus chikungunya (CHIKV). Tes serodiagnostik memperlihatkan peningkatan titer IgG CHIKV 4 kali lipat antara serum fase akut dan konvalesen. Akan tetapi, pengambilan serum berpasangan biasanya tidak dilakukan. Sebagai alternatif, dapat dilakukan pemeriksaan IgM spesifik terhadap virus chikungunya pada serum fase akut bila serum berpasangan tidak dapat dikumpulkan.^{1,8} Tes yang biasa digunakan adalah IgM capture ELISA (MAC-ELISA). Hasil MAC-ELISA dapat diperoleh dalam 2-3 hari. Reaksi silang dengan antibodi *Flavivirus*, seperti *O'nyong-nyong* dan *Semliki Forest* terjadi pada pemeriksaan MAC-ELISA. Akan tetapi virus-virus tersebut relatif jarang di Asia Tenggara. Bila diperlukan konfirmasi lebih lanjut dapat dilakukan tes netralisasi dan *Hemagglutination Inhibition Assay* (HIA).^{1,8}

Isolasi virus merupakan tes definitif terbaik. Untuk pemeriksaan ini diperlukan *whole blood* sebanyak 2-5 ml yang dimasukkan dalam tabung berheparin. Sampel diambil saat minggu pertama sakit, dibawa dengan es ke laboratorium. Virus chikungunya akan memberikan efek *cytopathic* terhadap berbagai dinding sel seperti sel BHK-21, HeLa dan Vero. Efek *cytopathic* itu harus dikonfirmasi dengan antiserum spesifik dan hasilnya dapat diperoleh dalam 1-2 minggu. Isolasi virus dilakukan di laboratorium BSL-3 untuk mengurangi risiko transmisi virus.^{1,8} Pemeriksaan kultur virus yang positif dilengkapi dengan netralisasi memberikan diagnosis definitif adanya virus chikungunya.^{1,8}

Baru-baru ini telah dikembangkan teknik *reverse transcriptase-polymerase chain reaction* (RT-PCR) untuk mendiagnosis virus chikungunya yang menggunakan *nested primer pairs amplifying specific components* dari 3 struktural *gene regions*, yakni *Capsid* (C), *Envelope E-2* dan bagian dari *Envelope E-1*. Hasil PCR dapat diperoleh dalam 1-2 hari. Spesimen untuk pemeriksaan PCR adalah sama dengan untuk isolasi virus, yakni *whole blood* yang di beri heparin.¹ Hasil PCR untuk genom E-1 dan C baik secara sendiri ataupun bersama-sama memberikan hasil positif untuk virus chikungunya.^{1,8}

Akan tetapi pemeriksaan khusus di atas lebih banyak digunakan untuk kepentingan epidemiologi dan penelitian, jarang dilakukan dalam praktik klinik sehari-hari.^{5,8} Oleh karena itu WHO membuat definisi kasus infeksi chikungunya sebagai berikut:^{1,8}

1. Kasus tersangka

Suatu kesakitan yang onsetnya akut, ditandai oleh timbulnya demam mendadak diikuti oleh gejala-gejala berupa artralgia, sakit kepala, nyeri punggung, fotofobia, dan ruam.

2. Kasus probabel

Klinis seperti di atas dan serologi positif (pemeriksaan sampel serum tunggal yang diambil selama fase akut atau konvalesensi)

3. Kasus konfirmasi

Kasus probabel dengan disertai salah satu dari berikut ini:

- Kenaikan titer antibodi HI sebesar 4 kali pada sampel serum berpasangan
- Deteksi antibodi Iq M
- Isolasi virus dari serum
- Deteksi asam nukleat virus Chikungunya pada serum dengan RT-PCR

Diagnosis Banding

Artropati viral dapat dijumpai pada beberapa infeksi virus, seperti demam dengue, penyakit *Mayaro* (*Mayaro fever*, *Uruma fever*), *Ross River*, *Sindbiss* (*Ockelbo*) dan *Baermah forest*, demam *O'nyong-nyong*, chikungunya, dan penyakit virus lainnya (penyakit Pogosta, demam Karelian).^{1,3,5,6,8,47} Infeksi virus tersebut merupakan diagnosis banding dari demam chikungunya. Gejala sendi akibat infeksi virus ini biasanya hanya berlangsung singkat seminggu, kecuali pada beberapa kasus demam chikungunya. Di Australia dan Pasifik Barat, demam *Ross River* sering menyebabkan epidemi penyakit artralgia yang disebabkan virus yang ditularkan lewat gigitan nyamuk. Di Afrika, demam chikungunya sulit dibedakan dengan *O'nyong-nyong* yang disebabkan oleh *O'nyong-nyong virus* (ONNV), yang juga termasuk famili *Togaviridae* dan genus *Alphavirus*.^{3,48} *O'nyong-nyong* ditandai oleh demam ringan, *poliartralgia simetris*, *limfadenopati*, *eksantem papuler* atau *makulopapuler generalisata* dan nyeri sendi.⁴⁸ Berbeda dengan demam chikungunya yang vektor utamanya adalah nyamuk *Aedes*, pada *O'nyong-nyong* vektor utamanya adalah nyamuk *Anopheles*.⁴⁸

Penatalaksanaan

Demam chikungunya bukan merupakan infeksi yang mengancam nyawa.^{1,2} Penyakit ini bersifat *self-limiting* sehingga tidak ada terapi spesifik, hanya suportif dan simptomatik, yakni dengan istirahat, analgetik non-aspirin (ibuprofen, naproksen, natrium diklofenak, atau parasetamol), pemberian cairan (atasi dehidrasi), makanan bergizi serta mengatasi kejang.^{1-5,8,16}

Pada umumnya penderita tidak perlu dirawat di rumah sakit. Hanya sebagian kecil kasus yang memerlukan perawatan di rumah sakit, yakni yang dengan gejala cukup berat.¹⁶ Istirahat diindikasikan selama terdapat gejala persendian akut.¹ Pergerakan dan latihan ringan dapat memperbaiki kekakuan dan nyeri pagi hari, tetapi latihan berat dapat mengeksaserasi gejala rematik.^{1,8}

Untuk memperbaiki keadaan umum, penderita dianjurkan makan makanan yang bergizi, cukup karbohidrat dan terutama protein serta minum sebanyak mungkin. Perbanyak mengonsumsi buah-buahan segar atau minum jus buah segar. Pemberian vitamin diperlukan untuk meningkatkan daya tahan tubuh.^{4,5,8} Daya tahan tubuh yang baik dan istirahat cukup bisa mempercepat penyembuhan penyakit.

Minum banyak juga dianjurkan untuk mengatasi kebutuhan cairan yang meningkat selama demam.^{4,5,8} Belum ada antiviral untuk virus chikungunya.^{1,3-5} Penggunaan antibiotik untuk mencegah infeksi sekunder tidak bermanfaat.^{5,8}

Masa konvalesen dapat berlangsung lama (1 tahun atau lebih) sehingga diperlukan obat antiinflamasi non-steroid jangka panjang dan rehabilitasi.^{1,3,4} Pemberian aspirin sebaiknya dihindari karena akan meningkatkan risiko terjadinya perdarahan ataupun sindrom Reye.^{1,3,5} Pemberian steroid juga tidak dianjurkan.¹ Pada artritis refrakter yang tidak berkurang dengan pemberian obat antiinflamasi non-steroid, klorokuin 250 mg direkomendasikan.^{1,8} Dalam uji terbuka, klorokuin dapat memperbaiki gejala pasien dengan artritis kronik sesudah infeksi virus chikungunya, tetapi perlu dibuktikan menggunakan uji dengan kontrol.¹

Prognosis

Prognosis penderita demam chikungunya cukup baik sebab penyakit ini tidak menimbulkan kematian.^{1,8} Belum ada penelitian yang secara jelas memperlihatkan bahwa demam chikungunya dapat secara langsung menyebabkan kematian. Terdapat banyak kemungkinan penyebab kematian yang terjadi selama KLB demam chikungunya.¹ Walaupun risiko penyakit yang serius rendah, terdapat beberapa kelompok yang berisiko mengalami penyakit yang lebih berat, yakni wanita hamil, penderita *immunocompromise* (kanker atau HIV/AIDS), penderita penyakit kronik berat (penyakit jantung, paru, ginjal, diabetes melitus) dan orang tua.¹

Karena infeksi virus chikungunya baik klinis ataupun *silent* akan memberikan imunitas seumur hidup, maka penyakit ini sulit menyerang penderita yang sama.^{1,8} Tubuh penderita akan membentuk antibodi yang akan membuatnya kebal terhadap serangan virus ini di kemudian hari. Dengan demikian, kecil kemungkinannya untuk terkena lagi.^{4,6} Imunitas yang terbentuk dapat bertahan dalam jangka waktu lama, hingga dua puluh tahunan. Sesudah suatu kejadian luar biasa, mulai dari anak-anak sampai orang tua seperti sudah terimunitasi. Baru generasi berikutnya, dua puluh tahun kemudian, tidak imun lagi.²²

Pencegahan

Sampai sekarang belum ada vaksin ataupun obat khusus untuk penyakit ini.^{1-5,8} Vaksin virus chikungunya hidup yang dikembangkan oleh *U.S. Army*, yang terbukti aman dan imunogenik dalam uji fase II, masih belum diteliti lebih jauh.¹ Jadi, cara terbaik untuk meng-

hindari infeksi virus chikungunya adalah dengan mencegah gigitan dan perkembangbiakan nyamuk.^{1,2}

Mengingat penyebar penyakit ini adalah nyamuk *Aedes aegypti* maka cara terbaik untuk memutus rantai penularan adalah dengan memberantas nyamuk tersebut, sama seperti yang disarankan dalam pemberantasan penyakit demam berdarah dengue.^{3,4,7} Nyamuk ini berkembang biak di genangan air bersih seperti dalam bak mandi, tong air, vas bunga dan kaleng atau botol bekas yang menampung air bersih.¹⁻⁵ Selain itu juga senang hidup di benda-benda yang menggantung, seperti baju-baju yang ada di belakang pintu kamar; serta tempat yang gelap dan pengap.^{4,5,8}

Oleh karena itu, cara yang murah dan efektif untuk memberantas nyamuk ini adalah dengan menguras tempat penampungan air bersih, bak mandi, vas bunga dan sebagainya, minimal seminggu sekali, mengingat nyamuk tersebut berkembang biak dari telur sampai

menjadi dewasa dalam kurun waktu 7-10 hari.^{1,2,4,5,8} Halaman atau kebun di sekitar rumah harus bersih dari benda-benda yang memungkinkan menampung air bersih, terutama pada musim hujan. Pintu dan jendela rumah sebaiknya dibuka setiap hari dari pagi sampai sore, agar udara segar dan sinar matahari dapat masuk, sehingga terjadi pertukaran udara dan pencahayaan yang sehat. Dengan demikian, tercipta lingkungan yang tidak ideal bagi nyamuk tersebut.^{4,5,8}

Untuk membasmi nyamuk dewasa dapat digunakan insektisida dari golongan malathion, sedangkan untuk mematikan jentik-jentiknya digunakan *temephos* (larvasida yang mengandung 50% EC).^{1,4,5,8} *Malathion* dipakai dengan cara pengasapan, bukan dengan menyemprotkannya ke dinding, karena *Aedes aegypti* tidak suka hinggap di dinding, melainkan pada benda-benda yang menggantung.^{4,5} *Temephos* digunakan dengan cara mencampur 2,5 ml *temephos* dengan 10 liter air. Tiap 20 ml suspensi tersebut dapat digunakan untuk menyemprot 1 m² area.^{1,8} WHO juga merekomendasikan penggunaan pirentum 0,1-0,2% untuk penyemprotan dalam ruangan pada area berisiko tinggi dimana terdapat *cluster* kasus.^{1,8}

Gigitan nyamuk dapat dihindari dengan menggunakan baju lengan panjang dan celana panjang, memasang kawat nyamuk serta menggunakan kelambu saat tidur di siang hari.^{1,3,5,8} Selain dengan cara di atas, dapat juga dilakukan pencegahan individu dengan cara khusus seperti penggunaan obat oles kulit (*insect repellent*) yang mengandung DEET (*diethyltoluamide*) atau zat aktif EPA (*Environmental Protection Agency*) lainnya.^{1-5,8} Pasien yang terkena demam chikungunya juga sebaiknya membatasi paparan terhadap gigitan nyamuk untuk menghindari penyebaran infeksi lebih lanjut, dengan beristirahat dalam ruangan tertutup atau di dalam kelambu.^{1,3,8} Daerah sekitar rumah sakit yang merawat pasien demam chikungunya juga sebaiknya bebas dari vektor chikungunya.¹

Selain upaya perorangan, diperlukan kerjasama yang kuat antar otoritas kesehatan masyarakat untuk menghilangkan tempat perindukan (*breeding site*) nyamuk.^{1,2,8} Hal yang tidak kalah penting adalah *surveillance* epidemiologi dan entomologi yang intensif. Laporan kasus-kasus demam sebaiknya diberikan oleh masyarakat dan sektor terkait untuk dimonitor secara ketat.^{1,8}

Daftar Pustaka

1. WHO Country Officer for India. Chikungunya fever. Chikungunya fever main. [cited 2007 November 8]. Available from URL: <http://www.whoindia.org/EN/Section3/Section406.htm>
2. WHO Regional Office for South-East Asia. Chikungunya fever information sheet. [cited 2007 November 8]. Available from URL: <http://www.searo.who.int/en/Section10/Section2246.htm>
3. Chikungunya fever: essential data. [cited 2007 November 8]. Available from URL: <http://www.CBWInfo.com>
4. Kompas Cyber Media. Chikungunya. [cited 2007 November 8]. Available from URL: <http://www.kompas.co.id/kesehatan/news/0502/25/112020.htm>
5. Judarwanto W. Penatalaksanaan demam chikungunya. [cited 2007 November 11]. Available from URL: <http://www.childrenfamily.com>
6. Hendro R, Rahardjo E, Maha MS, et al. Investasi kejadian Luar biasa (KLB) chikungunya di desa Harja Mekar dan Pabayuran Kabupaten Bekasi tahun 2003. [cited 2007 November 11]. Available from URL: <http://www.kalbe.co.id>
7. Division of Vector-Borne Infectious Diseases CDC. Chikungunya fever fact sheet. [cited 2007 November 15]. Available from URL: <http://www.cdc.org>
8. Chhabra M, Mittal V, Bhattacharya D, et al. Chikungunya fever: a re-emerging viral infection. Indian J Med Microbial 2008; 26(1):5-12
9. Chikungunya. [cited 2007 November 15]. Available from URL: <http://id.wikipedia.org/wiki/Chikungunya>
10. Diallo M, Thonnon J, Traore-Lamizana M, et al. Vectors of chikungunya virus in Senegal: current data and transmission cycles. Am J Trop Med Hyg 1999; 60(2):281-6
11. Heriyanto B, Muchlustriningsih E, Susilowati S, et al. Kecenderungan kejadian luar biasa chikungunya di Indonesia tahun 2001-2003. [cited 2007 November 15]. Available from URL: <http://www.kalbe.co.id>
12. Ditjen PPM&PL-Depkes RI. Info penyakit menular. [cited 2007 November 15]. Available from URL: <http://www.penyakitmenular.info/pm/detil.asp>
13. Sergon K, Yahaya AA, Brown J, et al. Seroprevalence of chikungunya virus infection on Grande Comore Island, Union of the Comoros, 2005. Am J Trop Med Hyg 2007; 76(6):1189-93
14. Charrel RN, de Lamballerie X, Raoult D, et al. Chikungunya outbreaks - the globalization of vectorborne diseases. NEJM 2007; 356(8):769-71
15. Josserean L, Paquet C, Zehgnoun A, et al. Chikungunya disease outbreak, Reunion Island. Emerg Infect Dis 2006; 12(12):1994-5

16. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. Chikungunya fever in Italy. [cited 2007 November 20]. Available from URL: <http://www.cdc.org>
17. Chretien JP, Anyamba A, Bedno SA, et al. Drought-associated chikungunya emergence along Coastal East Africa. Am J Trop Med Hyg 2007; 76(3):405-7
18. Carletti F, Bordini L, Chiappini R, et al. Rapid detection and quantification of chikungunya virus by a one-step reverse transcription-polymerase chain reaction real-time assay. Am J Trop Med Hyg 2007; 77:521-4
19. Manimunda SP, Singh SS, Sugunan AP, et al. Chikungunya fever, Andaman and Nicobar Islands, India. Emerg Infect Dis 2007; 13(8):1259-60
20. Beltrame A, Angheben A, Bisoffi Z, et al. Imported chikungunya infection, Italia. Emerg Infect Dis 2007; 13(8):1264-6
21. Soeharsono. Demam chikungunya. [cited 2007 November 21]. Available from URL: <http://www.infeksi.com/articles.php?1ng=inW&pg=31&id=2>
22. Chikungunya tidak mematikan. [cited 2007 November 21]. Available from URL: <http://www.republikaonline.com>
23. "Chikungunya" juga menyerang Purworejo. [cited 2007 November 21]. Available from URL: <http://www.dinkespurworejo.go.id/index2.php>
24. Hadian A. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Penyakit Chikungunya di Wilayah KLB Chikungunya Kota Bandung Tahun 2003. [cited 2007 November 22]. Available from URL: <http://digilib.ekologi.litbang.depkes.go.id/go.php>
25. Putranto RH. Pengembangan model diagnosa tepat etiologi KLB di Indonesia. Abstrak penelitian tahun 2003. Sub Bidang Jaringan Informasi Puslitbang Bio-medis dan Farmasi. [cited 2007 November 21]. Available from URL: <http://www.bmf.litbang.depkes.go.id>
26. Suhardiman. Gambaran karakteristik penderita chikungunya dan kondisi lingkungan rumahnya pada KLB chikungunya di kelurahan Neglasari dan Kedaung Wetan kecamatan Neglasari kota Tangerang bulan Maret 2003. [cited 2007 November 28]. Available from URL: <http://digilib.litbang.depkes.go.id/go.php>
27. Depkes RI. Profil PPM-PL. 2004. p. 15-6
28. Ministry of Health, Republic of Indonesia. Indonesia health profile 2005. p.54-5
29. Chikungunya. [cited 2007 November 28]. Available from URL: http://www.tempointeraktif.com/hg/search/?wfield=basic&tab=news_§ion=all&v=/20&h=2&txtsearch=chikungunya&ar_r_contents=Array&car=Search
30. Chikungunya. [cited 2007 November 28]. Available from URL: <http://www.kompas.co.id/search.php?cx=011428293961880229710963A60uxcxj-fai&cof=FORID963A9&q=chikungunya&sa.x=20&sa.y=10>
31. Chikungunya dinyatakan KLB. Sriwijaya Post, 2006 September 2; p.13 (col 4)
32. Wonogiri dihajar chikungunya. Radar Lampung, Jumat 8 September 2006. [cited 2007 November 28]. Available from URL: <http://radarlampung.co.id>
33. Chikungunya. [cited 2007 November 28]. Available from URL: <http://www.pikiran-rakyat.co.id>
34. Chikungunya. [cited 2007 November 28]. Available from URL: <http://kandy.metrotvnews.com>
35. Chikungunya menyerang ratusan warga Probolinggo. [cited 2007 November 28]. Available from URL: <http://news.indika.net.id/archives/2007/01/page/34/>
36. 30 warga Johar Baru terkena chikungunya. [cited 2007 November 29]. Available from URL: http://www.beritajakarta.com/V_Lnd/berita_print.asp?newsid=25199
37. Ciputat diserang wabah Chikungunya. Nonstop, 2007 Desember 1; p.5 (col 1)
38. Ratusan warga Tulungagung kembali terserang chikungunya. [cited 2007 November 29]. Available from URL: <http://www.detiksurabaya.com/index.php/detailberita.main/y/2007/m/12/d/01/tts/170650/idnews/860437/idkanal/475>
39. Korban chikungunya di Boyolali tinggi. Harian Terbit, 2007 Desember 11; p. 8 (col 6)
40. Warga desa Satriajaya diserang chikungunya. Warta Kota, 2007 Desember 27; p.6 (col 1)
41. Chikungunya serang kabupaten Malang. [cited 2007 November 29]. Available from URL: <http://www.mediaindonesia.com/berita.asp?id=152191>
42. Empat desa KLB chikungunya. [cited 2007 November 29]. Available from URL: <http://202.155.5.44/index.php?option=news&task=viewarticle&sid=2521&Itemid=2>
43. Chikungunya serang Duri Selatan. Warta Kota, 2007 Desember 31; p. 3 (col. 2)
44. Chikungunya. [cited 2007 November 29]. Available from URL: <http://www.ppmplp.depkes.go.id/detil.asp?m=4&s=3&i=70>
45. Couderc T, Chretien F, Schilte C, et al. A mouse model for chikungunya: young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease. [cited 2008 Januari 10]. Available from URL: <http://pathogens.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.ppat.0040029&ct=1>
46. WHO. Dengue haemorrhagic fever, diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd edition. Geneva: WHO, 1997.p.14
47. Ditjen Pengendalian Penyakit & Penyehatan Lingkungan Depkes RI. Penyakit arthritis dengan ruam. In: Manual Pemberantasan Penyakit Menular. 2005. [cited 2007 November 29]. Available from URL: <http://www.penyakitmenular>
48. Vanlandingham DL, Hong C, Klingler K, et al. Differential infectivities of O'nyong-nyong and chikungunya virus isolates in *Anopheles gambiae* and *Aedes Aegypti* mosquitoes. Am J Trop Med Hyg 2005; 72(5):616-21

HIV/AIDS Kini dan Mendatang

Tantur Syahdrajat

Klinik RZI (Rumah Zakat Indonesia) Jakarta

ABSTRAK. AIDS adalah kumpulan gejala penyakit akibat menurunnya sistem kekebalan tubuh yang disebabkan oleh infeksi HIV. Ciri penyakit ini adalah timbulnya berbagai infeksi oportunistik dan keganasan. Sejak epidemi AIDS bermula, lebih dari 65 juta orang telah terinfeksi HIV dan lebih dari 25 juta orang meninggal karena AIDS. Di Indonesia pada tahun 2006 infeksi HIV diperkirakan mencapai 169.000-216.000 orang.

HIV menular melalui hubungan seksual, melalui darah/produk darah yang tercemar, atau secara vertikal dari ibu hamil ke bayinya. Perjalanan penyakit HIV dibagi dalam tahap-tahap berdasarkan keadaan klinis dan jumlah CD4. Pemeriksaan penunjang untuk mendiagnosis HIV adalah ELISA, *Western Blot* dan PCR. Pengobatan HIV menggunakan kombinasi tiga obat, terdiri dari dua *nucleoside reverse transcriptase inhibitor* dan satu protease inhibitor atau satu *non nucleoside reverse transcriptase inhibitor*.

Ancaman epidemi HIV di Indonesia tampak dari terus meningkatnya infeksi HIV khususnya pada kelompok berisiko tinggi di sejumlah daerah. Peningkatan tersebut disebabkan penularan pada pengguna NAPZA suntik, sementara penularan melalui hubungan seksual berisiko masih tetap berlangsung. Yang perlu diantisipasi adalah mencegah perluasan epidemi HIV selanjutnya dengan meningkatkan upaya untuk mengatasi faktor-faktor risiko yang menyebabkan percepatan penyebaran HIV.

Kata kunci: AIDS, HIV, epidemi, kelompok berisiko tinggi

PENDAHULUAN

AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) adalah kumpulan gejala penyakit akibat menurunnya sistem kekebalan tubuh secara bertahap.¹ Ciri penyakit ini adalah dengan timbulnya berbagai penyakit infeksi yang bersifat oportunistik dan penyakit keganasan. Kasus AIDS pertama kali dilaporkan tahun 1981. Kasus ini terjadi pada pria homoseksual dan pecandu narkotik di Los Angeles.² Pada tahun 1983, HIV-1 (*human immunodeficiency virus-1*) diidentifikasi sebagai virus penyebab AIDS.³ Sejak epidemi AIDS bermula, lebih dari 65 juta orang telah terinfeksi HIV dan lebih dari 25 juta orang meninggal karena AIDS.⁴ Prevalensi infeksi HIV di dunia kini lebih dari 38 juta.⁵ Sebanyak 95% kasus terjadi di negara berkembang, terutama di sub-Sahara Afrika dan Asia Tenggara. Hampir 64% pengidap infeksi HIV terdapat di sub-Sahara Afrika.⁴ Kebanyakan kasus AIDS terjadi pada dewasa usia 25-44 tahun.⁵ Berdasarkan jenis kelamin kebanyakan infeksi HIV masih terjadi pada pria yang melakukan kontak homoseksual. Namun, frekuensi infeksi pada wanita mengalami peningkatan, terutama di negara-negara berkembang. Di dunia, sekitar 50% penderita HIV adalah wanita⁵ dan lebih dari 40% infeksi baru terjadi pada kelompok usia muda 15-24 tahun.⁴ Di sub-Sahara, 60% pengidap HIV adalah wanita dan 77% kasus baru HIV baru pada usia 15-24 tahun.⁴ Secara internasional, infeksi HIV pada anak <15 tahun diperkirakan mendekati 10% dari seluruh kasus HIV.⁵ Jumlah kasus HIV pada tahun 2006 diperkirakan sebesar 39,5 juta.⁶ Jumlah infeksi baru sebanyak 4,3 juta. Sebanyak 2,9 juta orang meninggal akibat penyakit terkait AIDS.

Ada dua jenis virus utama penyebab AIDS, yaitu HIV-1 dan HIV-2.⁷ HIV-1 paling banyak ditemukan di seluruh dunia, sementara HIV-2 terutama dijumpai di Afrika Barat. Umumnya HIV menular melalui hubungan seks dengan pasangan yang terinfeksi.¹ Meskipun mayoritas kasus awal HIV/AIDS di Amerika Serikat terjadi pada pria

homoseksual, kini mayoritas kasus baru infeksi HIV terjadi pada populasi heteroseksual.⁵ Lebih dari 70% penularan HIV akibat hubungan seks pada heteroseksual, 5-10% pada homoseksual.¹ Sebanyak 5-10% terjadi pada *injecting drug use-sharing needle*. Di kebanyakan negara berkembang, transmisi heteroseksual adalah cara penularan yang dominan dan transmisi dari ibu ke anak lebih umum terjadi dibandingkan di negara maju.⁷ Transmisi homoseksual jarang di Afrika, tetapi lebih umum di Asia Tenggara, Asia Tengah dan Amerika Selatan. Transmisi yang berkaitan dengan *injecting drug use* terutama sering terjadi di sebagian Asia Tenggara, Asia Selatan dan Amerika Selatan. Transmisi melalui darah yang terkontaminasi masih menjadi masalah, terutama di sebagian sub-Sahara Afrika dan Asia Selatan. Di beberapa negara, donor darah komersial berperan dalam meningkatkan penyebaran HIV, pada resipien seperti halnya donor yang dapat terinfeksi melalui paparan pada peralatan yang tidak steril. Wanita dan anak-anak khususnya, memiliki risiko tinggi terinfeksi HIV melalui transfusi karena tingginya insiden anemia dan perdarahan yang berhubungan dengan kehamilan dan persalinan, dan belakangan oleh karena anemia pada malaria.

Salah satu dampak jangka panjang meluasnya penyebaran HIV/AIDS adalah pada indikator demografi.⁸ Mengingat HIV lebih banyak menjangkiti orang muda kelompok usia produktif (19-49 tahun), dapat diperkirakan nantinya akan menurunkan angka harapan hidup dan berdampak besar pada ketersediaan dan produktivitas tenaga kerja. Meluasnya HIV/AIDS bukan hanya akan meningkatkan angka kesakitan dan kematian tetapi juga akan menurunkan kegiatan ekonomi dan pembangunan negara.⁹ Dalam kurun waktu satu dekade jumlah orang dengan HIV/AIDS (ODHA) di sub-Sahara Afrika 28,1 juta, kasus infeksi baru 3,4 juta, lebih 20 juta meninggal, umur harapan hidup turun dari 60 tahun menjadi 43 tahun, terjadi di Botswana, Zimbabwe, Zambia, Uganda dan Malawi.¹⁰ Berbagai

dampak sosioekonomi seperti kemiskinan, keterbelakangan, terancamnya kegiatan sektor ekonomi merupakan contoh betapa beratnya beban suatu perusahaan pertanian di Kenya akibat meningkatnya kasus baru AIDS dan semakin membengkaknya biaya pengobatan per tahun. Di Thailand dalam kurun waktu kurang dari satu dekade, jumlah ODHA mencapai 670.000, anak yatim piatu meningkat, ibu hamil yang terinfeksi HIV meningkat, infeksi pada kelompok *Injecting Drug User* (IDU) meningkat, dan banyak ibu rumah tangga yang terinfeksi dari para suami yang terinfeksi dari wanita penaja seks.

Keadaan Di Indonesia

Kasus AIDS di Indonesia pertama kali dilaporkan tahun 1987. Kasus ini terjadi pada seorang wisatawan asing di Bali.^{1,11} Jumlah kasus HIV dan AIDS sejak 1987 sampai 2002 terus meningkat.⁸ 70% penularan terjadi melalui hubungan seksual berisiko. Sejak akhir tahun 2002 terjadi kenaikan tajam kasus AIDS dan di beberapa daerah prevalensi pada subpopulasi berisiko tinggi mencapai 5%, sehingga Indonesia dikategorikan dalam epidemi terkonsentrasi. Peningkatan pesat tersebut disebabkan penularan pada pengguna NAPZA suntik (penasun) sementara penularan melalui hubungan seksual berisiko tetap berlangsung. Pada akhir 2003 penularan pada penasun meningkat menjadi 26%. Pada tahun 2006 infeksi HIV diperkirakan mencapai 169.000-216.000 orang. Depkes melaporkan terjadinya peningkatan prevalensi HIV positif pada penaja seks 23%, penasun 48% dan penghuni lapas 68%. Peningkatan prevalensi HIV positif terutama terjadi di kota-kota besar. Peningkatan prevalensi pada penaja seks terjadi di kota-kota besar dan kecil bahkan di pedesaan, terutama di Papua dan Irian Jaya Barat. Di kedua provinsi ini, epidemi sudah menyerang populasi umum dengan ditemukannya kasus pada ibu rumah tangga baik di kota atau desa.

Hingga akhir September 2007 jumlah kumulatif kasus AIDS yang dilaporkan sebanyak 10.384 dan kasus HIV sebanyak 5.904.12 Jumlah yang tercatat tersebut sebenarnya jauh lebih kecil dari prevalensi yang sesungguhnya karena adanya fenomena gunung es. Proporsi kasus AIDS yang dilaporkan telah meninggal sebanyak 22,02%. Kasus AIDS terbanyak dilaporkan di Jakarta, diikuti Jawa Barat, Papua, Jawa Timur, Bali, Kalimantan Barat, Sumatera Utara, Jawa Tengah, Kepulauan Riau dan Riau. Penularan melalui penasun sebesar 49,5%, heteroseksual 42% dan homoseksual 4%. Berdasarkan jenis kelamin, terjadi 82% kasus AIDS pada laki-laki, 16% kasus pada perempuan, dan sisanya tidak diketahui. Kasus AIDS tertinggi dilaporkan pada kelompok umur 20-29 tahun (53,8%), diikuti kelompok 30-39 tahun (27,99%), dan kelompok 40-49 tahun (8,19%). Infeksi oportunistik terbanyak yang dilaporkan adalah TB, diare kronis, kandidiasis orofaring, dermatitis generalisata, dan limfadenopati generalisata.

Transmisi Seksual

Kegiatan jasa seks tumbuh pesat di penjuru nusantara.¹³ Pekerja seks komersial, baik perempuan maupun laki-laki serta waria sangat rentan terhadap infeksi HIV.¹⁴ Menurut estimasi Depkes tahun 2006 jumlah wanita penaja seks (WPS) sebanyak 177.200-265.000 orang dan pelanggan WPS sebanyak 2.435.000-3.813.000.⁸ Hampir semua provinsi melaporkan adanya HIV pada kelompok WPS.¹⁰ Prevalensi yang tinggi terdapat di Papua, Riau dan Jawa Barat. Di Merauke infeksi HIV pada WPS mencapai 26,5%. Penularan tidak hanya dari penaja seks ke pelanggan atau sebaliknya, tetapi meluas ke pasangan tetap (istri) dari suami yang merupakan pelanggan WPS.¹³

Meningkatnya perilaku seks berisiko tidak hanya terbatas pada kelompok heteroseksual, tetapi juga pada kelompok lelaki suka lelaki

termasuk waria penaja seks, lelaki penaja seks dan *gay*.¹³ Menurut estimasi Depkes tahun 2006 jumlah waria penaja seks 21.000-35.000 orang dan lelaki suka lelaki 384.000-1.148.000 orang.⁸ Jumlah pelanggan waria sebanyak 62.000-104.000. Kejadian HIV pada waria penaja seks di Jakarta mengalami peningkatan dari 6% tahun 1997 menjadi 21,7% tahun 2002.

Transmisi Parenteral

Jumlah pengguna NAPZA di Indonesia terus meningkat terutama pada remaja dan dewasa muda.⁸ Terdapat sekitar 1,3-2 juta pengguna NAPZA. Pada tahun 2006 diperkirakan terdapat 191.000-248.000 penasun. BNN melaporkan sebanyak 572.000 pada tahun yang sama. Penasun masih terkonsentrasi di daerah perkotaan di Jawa dan kota-kota provinsi di luar Jawa. Perilaku penggunaan alat suntik tidak steril bersama pada penasun menyebabkan penularan HIV.¹³ Penasun juga berisiko menularkan dan kontak dengan HIV melalui perilaku seksual berisiko.^{13,14} Pada tahun 1996 kasus AIDS melalui napza suntik sebesar 2,5% dan tahun 2002 hampir 20%.¹¹ Data Rumah Sakit Ketergantungan Obat Jakarta menunjukkan adanya kenaikan infeksi HIV pada penasun dari 15% pada 1999 menjadi 47,9% pada 2002.¹⁵ Pada tahun 2000 di Kampung Bali, Jakarta sebanyak 90% dari penasun terinfeksi HIV.¹¹

Jumlah pengguna NAPZA di penjara bertambah dari 7.211 pada 2002 menjadi 11.973 pada 2003 dan 17.000 pada 2004.⁸ Sebanyak 23.409 orang dari 101.036 napi di Indonesia adalah napi kasus narkotika. Sekitar 70% adalah pengguna NAPZA dan 40% dari pengguna NAPZA adalah penasun. Survei BNN dan BPS lapas di 9 provinsi pada Oktober 2003 menunjukkan 53,9% napi pengguna narkoba, 26,8% pengedar dan sisanya pemakai dan pengedar narkoba.¹⁶ Napi yang positif HIV terus meningkat dari 17,5% (2000) menjadi 22% (2002).⁸ Studi lainnya menunjukkan 24,5% napi di Jakarta dan 10,2% napi di Bali terinfeksi HIV. Infeksi HIV pada napi penasun di Bali sebesar 56%. Peningkatan infeksi HIV pada napi berkaitan dengan peningkatan pengguna NAPZA di penjara.¹³ Risiko penularan HIV makin meluas bila terjadi juga kegiatan seks berisiko. Tingkat penularan Infeksi Menular Seksual (IMS) tertinggi pada napi yang pernah dilaporkan sampai tahun 2001 sekitar 10%. Tingkat penularan ini mengindikasikan adanya perilaku seksual berisiko pada napi. Penularan HIV dapat berlanjut ke pasangan mereka ketika napi kembali ke masyarakat.

Sementara itu, pemeriksaan darah donor pada tahun 1992/1993 menunjukkan HIV positif pada 2 di antara 100.000 darah donor.¹¹ Tahun 1994/1995 jumlah ini meningkat menjadi 3 per 100.000 darah donor. Lalu meningkat menjadi 4 per 100.000 darah donor pada 1998/1999, kemudian meningkat menjadi 16 per 100.000 darah donor pada tahun 2000. Data ini menunjukkan terjadinya peningkatan sebanyak 8 kali dalam kurun waktu 1990-2000.

Transmisi Perinatal

Penelitian di beberapa tempat di Riau pada tahun 1998-1999 menunjukkan 0,35% ibu hamil terinfeksi HIV.¹⁵ Penelitian yang sama di Papua menunjukkan hasil 0,25%. Konseling dan testing sukarela pada ibu hamil yang berisiko tertular HIV di Jakarta Utara menunjukkan 1,5% ibu hamil terinfeksi HIV pada tahun 2000 dan 2,7% pada tahun 2001. Laporan pasif antara 1996-2000 menunjukkan ada 26 ibu hamil yang positif HIV di Jakarta, Papua, Jawa Barat, Jawa Timur dan Riau. Dilaporkan juga ada 13 bayi yang terlahir dengan infeksi HIV.

Diperkirakan tiap tahun ada sekitar 9.000 ibu hamil positif HIV yang melahirkan di Indonesia.¹⁷ Jika tidak ada intervensi, setiap ta-

Sejak akhir tahun 2002 terjadi kenaikan tajam kasus AIDS dan di beberapa daerah prevalensi pada subpopulasi berisiko tinggi mencapai 5%, sehingga Indonesia dikategorikan dalam epidemi terkonsentrasi.

hun bisa lahir 3.000 bayi positif HIV di Indonesia. Jumlah bayi lahir dari ibu HIV positif tiap tahun terus meningkat. Dari satu kasus pada 1999 menjadi 17 kasus pada 2003, 44 kasus pada 2004 dan 74 kasus pada 2005. Jumlah keseluruhan kasus bayi dilahirkan dari ibu HIV positif periode 1999-2005 adalah 143 kasus, sebanyak 81 bayi positif HIV. Pada tahun 2006 persentase kasus AIDS pada anak 5 tahun ke bawah mencapai 1%.⁸ Diperkirakan sebanyak 4.360 anak tertular dari ibu HIV positif dan separuhnya telah meninggal.

Aspek Klinis HIV/AIDS Etiologi dan Patogenesis

HIV merupakan lentivirus, subgrup dari retrovirus.⁵ Ada dua jenis virus utama yaitu HIV-1 dan HIV-2.⁷ HIV adalah partikel *icosahedral* tertutup (*envelope*) dengan ukuran 100-140 nanometer, berisi sebuah inti padat elektron.¹⁸ Inti virus terdiri dari untaian RNA yang terbentuk oleh protein struktural utama p7 dan p9 serta enzim *reverse transcriptase*, integrase, dan protease yang diperlukan pada proses replikasi virus.¹⁹ Selubung virus tersusun oleh lapisan bilayer yang mempunyai tonjolan-tonjolan yang tertanam pada permukaan selubung lipid dan terdiri dari glikoprotein Gp120 dan Gp41. Gp120 berperan pada pengikatan HIV dengan reseptor CD4 dari sel. Gp 41 mengadakan fusi antara virus dengan membran sel *host* pada saat virus masuk ke sel *host*. Struktur genom RNA sepanjang 10 kilo pasang basa terdiri dari 3 gen utama yang mengkode pembentukan struktur-struktur virus, yaitu gen *gag*, *pol*, dan *env*. Selain itu masih terdapat gen tambahan yaitu gen *tat*, *rev*, dan *nef*. Struktur polipeptida utama dari inti virus adalah p24. Polipeptida lain adalah p17 yang ada di sekeliling inti dan p15 yang membentuk kompleks dengan RNA virus.

Infeksi HIV dimulai dengan penempelan virus pada sel-sel yang mempunyai molekul CD4 sebagai reseptor utama yaitu limfosit T, monosit, makrofag dan sel-sel dendritik lain.¹⁹ Gp120 yang merupakan reseptor permukaan virus akan berikatan dengan CD4. Kemudian Gp120 akan berinteraksi dengan koreseptor yang tertanam dalam membran sel dan terpapar dengan *peptide* dari Gp41 dan mulailah terjadi fusi antara virus dan membran sel. Setelah fusi, internal *virion core* akan dilepaskan ke sitoplasma sebagai suatu kompleks ribonukleoprotein. HIV mempunyai enzim *reverse transcriptase* yang akan mengubah RNA virus menjadi DNA. DNA ini akan memasuki inti sel *host* dan dengan bantuan enzim integrase akan berintegrasi dengan DNA sel *host* dan membentuk *provirus*. Setelah terjadi integrasi, DNA provirus mengadakan transkripsi dengan bantuan enzim polimerase sel *host* menjadi mRNA untuk selanjutnya mengadakan translasi dengan protein-protein struktural sampai terbentuk protein. mRNA akan memproduksi semua protein virus. Genomik RNA dan protein virus ini akan membentuk partikel virus, yang nantinya akan menempel pada bagian luar sel. Melalui proses *budding* pada permukaan membran sel, *virion* akan dikeluarkan dari sel *host* dalam keadaan matang.

Segera setelah infeksi HIV, sebagian virus yang bebas maupun yang berada dalam sel-sel CD4 T yang terinfeksi akan mencapai kelenjar limfe regional dan akan merangsang imunitas seluler dan humoral dengan cara antara lain merekrut limfosit-limfosit.¹⁹ Tetapi pengumpulan limfosit-limfosit ini justru akan menyebabkan sel-sel CD4 yang terinfeksi akan semakin banyak lagi. Monosit dan limfosit yang terinfeksi akan menyebarkan virus ke seluruh tubuh; HIV juga dapat memasuki otak melalui monosit atau melalui infeksi sel endotel.

Beberapa hari setelah infeksi HIV akan terjadi limfopenia akibat penurunan CD4 T dalam darah.¹⁹ Selama periode awal ini virus-virus bebas dan protein virus p24 dapat dideteksi dalam kadar tinggi dalam darah dan jumlah sel-sel CD4 yang terinfeksi HIV meningkat. Pada fase ini virus bereplikasi secara cepat dengan sedikit kon-

trol dari respon imun. Kemudian setelah 2-4 minggu akan terjadi peningkatan yang dramatis jumlah limfosit total yang diakibatkan oleh peningkatan jumlah sel CD8 T (sel sitotoksik) yang merupakan bagian dari respon imun terhadap virus. Adanya sel T sitotoksik merupakan tanda rangsang *neutralising antibody*. Antibodi akan terbentuk setelah minggu kedua atau ketiga namun kadang-kadang terjadi sampai beberapa bulan. Penurunan virus bebas dan sel yang terinfeksi disebabkan oleh lisis sel yang terinfeksi HIV oleh CD8 T. Sel CD8 yang teraktivasi pada individu yang terinfeksi HIV juga memproduksi sejumlah sitokin terlarut (termasuk CAF) yang dapat menghambat replikasi virus dalam sel-sel CD4 T tanpa menyebabkan lisis sel. Setelah itu jumlah sel CD4 akan kembali ke kadar semula seperti sebelum terinfeksi HIV. Selama fase akut kebanyakan kasus

menunjukkan gejala infeksi virus akut pada umumnya yaitu berupa demam, letargi, mialgia, dan sakit kepala serta gejala lain berupa faringitis, limfadenopati dan ruam.

Setelah infeksi fase akut, terjadi keadaan asimtomatik selama beberapa tahun walaupun jumlah CD4 menurun secara perlahan-lahan.¹⁹ Jumlah virus dalam darah dan sel-sel perifer yang dapat dideteksi rendah. Penurunan jumlah CD4 dalam darah rata-rata 65 sel/ml setiap tahun. Didapatkan kerusakan pada sistem imun tetapi tidak bersifat laten dan masih dapat mengalami perbaikan terutama dalam limfonoduli. Penurunan jumlah sel T CD4 selama infeksi HIV secara langsung dapat mempengaruhi beberapa reaksi imunologik

yang diperankan oleh sel T CD4 seperti hipersensitivitas tipe lambat, transformasi sel muda limfosit, dan aktivitas sel limfosit T sitotoksik. Munculnya strain HIV yang lebih patogen dan lebih cepat bereplikasi pada *host* merupakan faktor utama dalam mengontrol kemampuan sistem imun. Dikatakan juga bahwa jumlah dan fungsi sel T sitotoksik akan menurun bila jumlah sel CD4 menurun sampai <200/ml. Karena sel-sel ini berperan dalam mengontrol sel yang terinfeksi virus dan membersihkan virus pada tahap awal infeksi sehingga dikemukakan hilangnya aktivitas sel ini mempunyai dampak dalam peningkatan jumlah virus. Kemungkinan lain disebabkan karena terjadi mutasi dari virus sehingga tidak dikenal oleh sel T sitotoksik. Rata-rata masa dari infeksi HIV sampai masa AIDS adalah 8-10 tahun.^{1,20,21}

Transmisi

HIV masuk ke tubuh manusia terutama melalui darah, semen, dan sekret vagina serta transmisi dari ibu ke anak. Tiga cara penularan HIV adalah sebagai berikut:^{19,21}

1. Hubungan seksual baik secara vaginal, oral, maupun anal dengan pengidap HIV. Ini adalah cara yang paling umum terjadi, meliputi 80-90% total kasus sedunia.
2. Kontak langsung dengan darah, produk darah, atau jarum suntik. Transfusi darah/produk darah yang tercemar mempunyai risiko sampai >90%, yang ditemukan pada 3-5% dari total kasus di seluruh dunia. Pemakaian jarum suntik tidak steril atau pemakaian bersama jarum suntik dan spuitnya pada pecandu narkotik berisiko 0,5-1%, ditemukan 5-10% dari total kasus sedunia. Penularan melalui kecelakaan tertusuk jarum pada petugas kesehatan mempunyai risiko 0,5% dan mencakup <0,1% dari total kasus di seluruh dunia.
3. Transmisi secara vertikal dari ibu pengidap HIV kepada bayinya (in utero, selama proses kelahiran dan melalui ASI) memiliki risiko penularan sebesar 25-40% dan terdapat <0,1% total kasus di seluruh dunia.

Manifestasi Klinis

Perjalanan infeksi HIV dapat dibagi menjadi 4 fase berdasarkan keadaan klinis dan jumlah CD4.¹⁹

1. Infeksi primer HIV

Pada infeksi primer HIV terdapat gejala yang mirip dengan infeksi mononukleosis.¹⁹ Gambaran klinis menunjukkan demam, faringitis, limfadenopati, artralgia, mialgia, letargi/malaise, anoreksia dan berat badan yang menurun. Pada kulit ditemukan ruam makulopapular yang kemerahan, ruam *roseola-like*, urtikaria difus, ulkus pada mukokutan, deskuamasi dan alopesia. Gejala pada sistem saraf berupa sakit kepala/nyeri retroorbita, meningoensefalitis, neuropati perifer, radikulopati, neuritis brakialis, Sindrom Guillain Barre dan gangguan kognitif/afektif. Gejala pada sistem pencernaan berupa kandidiasis oral/orofaring, mual/muntah dan diare. Gejala lain berupa batuk. Gejala-gejala ini ditemukan pada sekitar 80% penderita, selama 10-14 hari. Pada tahap ini, terlihat jumlah limfosit CD4 yang menurun tetapi jumlah limfosit CD8 meningkat dan rasio CD4:CD8 terbalik.

2. Penurunan sistem imun tahap awal

Merupakan stadium asimtomatis yang berlangsung kira-kira 4-5 tahun.¹⁹ Kecepatan progresivitas penyakit dalam stadium ini tergantung pada keseimbangan antara sistem imun dengan banyaknya virus dalam jaringan limfoid dan kemampuan replikasi serta patogenitas virus. Selain itu, *viral load* juga dapat memprediksi laju progresivitas penyakit. Replikasi virus akan menyebabkan rangsangan kronis pada sistem imun yang akan menyebabkan limfadenopati umum dan berbagai penyakit autoimun seperti Sindrom Guillain Barre, neuropati demielinasi kronik, ITP, Sindrom Reiter, *Bells palsy*, poliomyelitis dan Sindrom Sjorgen.^{19,21} Jumlah CD4 pada stadium ini masih >500/uL.¹⁹ *Viral load* dapat bervariasi mulai <200 *copies/ml* sampai >100.000 *copies/ml*.

3. Penurunan sistem imun intermediate

Pada stadium ini jumlah sel CD4 antara 200-500/ml berlanjut sampai sekitar 5 tahun.¹⁹ Pada fase ini replikasi virus sangat tinggi. Dua pertiga penderita dengan jumlah CD4 200/ml tampak masih sehat. Tetapi secara bertahap sistem imun menurun sehingga fungsi permukaan kulit dan mukosa dalam mencegah infeksi akan menurun. Penurunan fungsi ini terjadi juga pada sel efektor termasuk makrofag dan sel CD4 T. Penurunan jumlah sel CD4 rata-rata 30-60 sel/ml per tahun.

Pada kulit ditemukan *herpes simplex*, *herpes zoster*, infeksi jamur, folikulitis, moluskum contagiosum, dan sarkoma kaposi.¹⁹ Pada mulut didapatkan kandidiasis, gingivitis, dan *hairy leukoplakia*. Didapatkan pembesaran kelenjar limfe pada servikal, oksipital, supraklavikula, inguinal dan tonsil. Ditemukan juga infeksi pada saluran napas. Pada genitalia dapat ditemukan herpes simpleks, infeksi jamur, kandidiasis, dan *cervical intraepithelial neoplasia*. Pada mata didapatkan gangguan penglihatan akibat eksudat dan perdarahan. Gejala-gejala itu sering kambuh ataupun menetap. Pada akhir stadium sering didapatkan gejala *AIDS Related Complex* (ARC) yaitu penurunan berat badan, panas, dan diare yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Pada stadium ARC dapat dijumpai penurunan rasio sel Th (T4) : Ts (T8) >2 SD dan penurunan jumlah sel *T-helper* >2 SD.¹⁸

4. Penurunan sistem imun tahap lanjut

Pada tahap ini jumlah sel CD4 di bawah 200/uL. Penurunan daya tahan pada tahap lanjut ini menyebabkan risiko tinggi terjadinya infeksi oportunistik berat atau keganasan.^{20,21}

Kondisi yang ditetapkan sebagai AIDS (CDC, 1993 revisi)²²

- Kandidiasis esofagus, trakea, atau bronkus
- Koksidiomikosis ekstrapulmoner
- Kriptokokosis ekstrapulmoner
- Kanker serviks invasif
- Kriptosporidiosis intestinal kronik (>1 bulan)
- CMV retinitis atau CMV selain hati, limpa, kelenjar limfe

- Ensefalopati HIV
- *Herpes simplex* dengan ulkus mukokutan >1 bulan, bronkitis, atau pneumonia
- Histoplasmosis diseminata atau ekstrapulmoner
- Isosporiasis kronik >1 bulan
- Sarkoma Kaposi
- *Limfoma Burkitt's*, imunoblastik, primer pada otak
- *M. avium* atau *M. kansasii* ekstrapulmoner
- *M. tuberculosis pulmoner* atau ekstrapulmoner
- *Pneumonia Pneumocystis carinii*
- *Pneumonia* rekuren bakterial (>2 episode per tahun)
- Leukoensefalopati multifokal progresif
- *Salmonella* bakteremia rekuren
- Toksoplasmosis serebral
- *Wasting syndrome* yang terkait HIV

Definisi kasus AIDS untuk surveilans

Seorang dewasa atau remaja (>12 tahun) dianggap menderita AIDS bila sekurang-kurangnya didapatkan 2 gejala mayor beserta dengan sekurang-kurangnya 1 gejala minor dan gejala-gejala ini bukan disebabkan oleh keadaan yang tidak berkaitan dengan infeksi HIV.⁷

Gejala Mayor

- berat badan menurun >10%
- diare kronik >1 bulan
- demam berkepanjangan >1 bulan (intermiten atau konstan)

Gejala Minor

- batuk menetap >1 bulan*
- dermatitis generalisata yang gatal
- riwayat herpes zoster
- kandidiasis orofaring
- infeksi *herpes simplex* kronik progresif atau diseminata
- limfadenopati generalisata

Keberadaan Sarkoma Kaposi generalisata atau meningitis kriptokokosis cukup untuk diagnosis AIDS untuk tujuan surveilans.

Untuk pasien TB, batuk menetap >1 bulan harus tidak dianggap sebagai sebuah gejala minor

Kriteria klinis diagnosis HIV pada anak

AIDS didefinisikan apabila ditemukan minimal 2 atau lebih gejala mayor dan 2 atau lebih gejala minor tanpa ada penyebab supresi imun yang lain.²³

Gejala mayor

- penurunan berat badan atau pertumbuhan yang lambat
- diare kronis (>1 bulan)
- demam berkepanjangan tanpa sebab yang jelas (>1 bulan)
- pneumonia berat atau berulang

Gejala minor

- pembesaran kelenjar getah bening generalisata
- kandidiasis orofaring
- infeksi yang berulang (misalnya infeksi telinga, faringitis)
- batuk persisten (tanpa adanya penyakit TB)
- ruam generalisata
- infeksi HIV maternal

Pemeriksaan Penunjang

Saat HIV masuk ke dalam tubuh, sistem imun membuat antibodi terhadap HIV. Hasil tes antibodi yang positif berarti pernah ada pajanan terhadap infeksi, bukan adanya kekebalan terhadap virus.¹⁸ Sebagai uji penyaring untuk mendeteksi antibodi terhadap HIV digunakan ELISA. Sensitivitas ELISA sebesar 98,1-100%.¹ Hasil positif ELISA harus dikonfirmasi dengan *Western Blot*. *Western Blot* lebih spesifik mendeteksi antibodi terhadap komponen antigen permukaan virus.²³ Spesifisitas *Western Blot* sebesar 99,6-100%.¹ Hasilnya dinyatakan positif, negatif atau *indeterminate*.⁵ CDC merekomen-

dasikan reaksi dengan dua dari pita berikut sebagai kriteria untuk hasil positif: p24, Gp 41, Gp 120/160. Hasil *indeterminate* dihasilkan dari reaksi nonspesifik sera HIV negatif dengan beberapa protein HIV. Hasil *indeterminate* harus dievaluasi dan diperiksa secara serial selama 6 bulan sebelum dinyatakan negatif.¹⁸ Untuk mendeteksi antigen virus digunakan pemeriksaan PCR.¹ Penggunaan PCR antara lain untuk tes HIV pada bayi karena zat anti dari ibu masih ada pada bayi sehingga menghambat pemeriksaan serologis, menetapkan status infeksi pada individu seronegatif, tes pada kelompok risiko tinggi sebelum terjadi serokonversi, serta tes konfirmasi untuk HIV-2 karena sensitivitas ELISA untuk HIV-2 rendah.

Terapi

Pengobatan infeksi HIV terdiri dari pengobatan terhadap virus dan pencegahan terhadap infeksi oportunistik.²⁰ Tujuan pengobatan HIV adalah untuk mengurangi *viral load* sebanyak mungkin dengan target <20-50 *copies/ml* sehingga dapat menghentikan atau memperlambat progresivitas selama mungkin, memperbaiki status imun dalam segi kuantitas dan kualitas CD4, serta memperpanjang usia hidup dan memperbaiki kualitas hidup.²⁴ Pengobatan yang sekarang dianut adalah pengobatan kombinasi tiga obat, terdiri dari dua *nucleoside reverse transcriptase inhibitor* dan satu *protease inhibitor* atau satu *non nucleoside reverse transcriptase inhibitor*. Saat memulai pengobatan *antiretroviral* adalah pada keadaan simptomatik AIDS dan pada keadaan CD4 <200/mm³ dengan atau tanpa klinis AIDS.²⁵ Pengobatan juga secara umum ditawarkan bila CD4 200-350/mm³, dengan mengabaikan *viral load*. Keputusan untuk memulai terapi pada pasien dengan CD4 >200/mm³ perlu mempertimbangkan beberapa faktor termasuk kesiapan pasien untuk memulai terapi, derajat imunodefisiensi—ditentukan oleh hitung CD4, risiko progresi penyakit—ditentukan kecenderungan serial dari hitung sel CD4 dan *viral load* HIV RNA dari waktu ke waktu, manfaat potensial dan risiko memulai terapi pada pasien asimtomatik, kemungkinan kepatuhan pasien pada regimen yang diberikan. Tiga golongan antiretroviral (ARV) adalah sebagai berikut:²⁴

1. Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NRTI)

Golongan NRTI yaitu *zidovudine* (AZT), *didanosine* (ddI), *zalcitabine* (ddC), *stavudine* (d4T), *lamivudine* (3TC), *abacavir* (ABC), *tenofovir* (TDF) dan *emtricitabine* (FTC).²⁴ NRTI bekerja melalui fosforilasi interseluler menjadi bentuk trifosfat dan bergabung ke dalam DNA selanjutnya dapat menghambat pemanjangan rantai RNA virus.²⁰ Masing-masing obat secara spesifik mirip dengan nukleosida. Penetrasi CNS baik pada semua NRTI dan *Zidovudine* terlihat bermanfaat pada demensia AIDS. Golongan obat ini utamanya dieliminir melalui ginjal dan tidak aktif terhadap HIV-2. Obat lain yang melalui sitokrom p-450.²⁴

2. Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI)

Golongan NNRTI yaitu *nevirapine* (NVP), *delavirdine* (DLV) dan *efavirenz* (EFV).²⁴ NNRTI bekerja menghambat enzim *reverse transcriptase* melalui ikatan dengan tempat aktivitas enzim.²⁰ Obat tidak memerlukan aktivasi intraseluler dan tidak aktif terhadap HIV-2. Obat ini dapat menghambat atau menginduksi aktivitas sitokrom p-450 di hati sehingga dapat berinteraksi dengan obat-obat lain yang melalui sitokrom p-450.²⁴ Obat ini memerlukan perhatian bila dikombinasikan dengan ARV lain. Obat ini juga mereduksi metadon hampir 50% dan dapat mempresipitasi *withdrawal opiate*.²⁰

3. Protease Inhibitor (PI)

Golongan PI yaitu *saquinavir* (SQV), *indinavir* (IDV), *ritonavir* (RTV), *nelvinavir* (NFV), *amprenavir* (APV), *lopinavir/kaletra* (LPV/r) dan *atazanavir* (ATV).²⁴ Obat ini bekerja mencegah pelepasan polipeptida pasca translasi menjadi protein virus fungsional.²⁰ Obat diberikan dalam kombinasi dengan 2 NRTI dapat mengontrol replikasi virus dalam jaringan dan plasma dan memperbaiki sistem imun. PI menghambat sitokrom p-450 (terutama isoenzim CYP3A4), meningkatkan potensi interaksi banyak obat. Beberapa obat yang berinteraksi dengan PI khususnya *ritonavir* yaitu *rifampisin*, *midazolam*, *simvastatin* dan *antihistamin* tertentu.

Kecenderungan Di Masa Depan

*Tujuan pengobatan HIV adalah untuk mengurangi viral load sebanyak mungkin dengan target <20-50 copies/ml sehingga dapat menghentikan atau memperlambat progresivitas selama mungkin, memperbaiki status imun dalam segi kuantitas dan kualitas CD4, serta memperpanjang usia hidup dan memperbaiki kualitas hidup.*²⁴

Ancaman epidemi HIV tampak dari terus meningkatnya infeksi HIV khususnya pada kelompok berisiko tinggi di sejumlah wilayah tanah air.¹⁰ Dua jalur utama penularan yang mendorong percepatan penularan HIV di Indonesia adalah jalur penularan seksual berisiko dan jalur penularan pada penasun.¹³ Sejak 2002 Indonesia digolongkan dalam epidemi terkonsentrasi dengan tingkat penularan HIV yang rendah pada populasi umum, tetapi tinggi pada populasi-populasi tertentu.^{8,10} Di Merauke, misalnya, epidemi HIV sudah masuk ke populasi umum setelah menjangkiti WPS dengan tingkat infeksi sebesar 26,5%.¹⁰ Bila tidak ada upaya penanggulangan yang berarti,⁸ diperkirakan pada tahun 2010 jumlah kasus AIDS sebanyak 400.000 orang dengan kematian 100.000 orang dan sekitar sejuta pengidap HIV.¹⁰ Pada tahun 2015 diperkirakan jumlah kasus AIDS menjadi sejuta orang dengan kematian 350.000 orang.⁸ Kebanyakan penularan terjadi pada subpopulasi berisiko pada istri atau pasangannya. Pada akhir 2015 diperkirakan akan terjadi penularan HIV secara kumulatif pada lebih dari 38.500 anak yang dilahirkan dari ibu HIV positif.

Kecenderungan terjadinya epidemi mengingat faktor-faktor seperti meningkatnya industri yang berkaitan dengan seks, mobilitas penduduk yang tinggi termasuk dari negara tetangga, meningkatnya angka kemiskinan dan pengangguran, meningkatnya penasun, tingginya Penyakit Menular Seksual (PMS) pada anak jalanan serta tingginya penduduk yang mengungsi.^{10,15} Sementara itu, ketersediaan berbagai jenis ARV tidak diikuti kemudahan untuk mendapatkannya karena harganya masih mahal.¹¹ Jenis ARV yang tersedia dengan harga relatif terjangkau di Indonesia masih terbatas.²⁰ Tantangan yang dihadapi adalah bagaimana melaksanakan program yang secara efektif bisa mengatasi faktor-faktor risiko tersebut dan bagaimana menjaga ketersediaan dan keterjangkauan obat ARV.¹⁵

Indonesia telah berupaya untuk menanggulangi HIV/AIDS tetapi hasilnya belum memuaskan.¹¹ Upaya pencegahan melalui pendidikan dan penyuluhan terutama terhadap populasi berisiko tinggi telah dilakukan bersamaan dengan upaya pengobatan, perawatan dan dukungan bagi ODHA melalui klinik VCT (*Voluntary Counseling and Testing*).²⁶ Namun demikian, upaya penanggulangan HIV belum menjangkau sebagian besar kelompok berisiko tinggi. Perkembangan selama periode 2004-2005 belum banyak orang yang dijangkau oleh program pencegahan (<10%), dan sangat sedikit yang dapat mengakses pelayanan VCT (18% penasun dan 14% pekerja seks). Pengetahuan tentang HIV/AIDS meningkat pada kelompok rentan, tetapi masih belum mencukupi. Perilaku berisiko masih banyak yang melakukannya. Masyarakat yang berperilaku risiko tinggi, sangat

rendah kemauan dan tanggung jawabnya untuk mencegah penyebaran penyakit kelamin maupun infeksi HIV yaitu dengan mengurangi/menghentikan perilaku berisiko tinggi.¹⁰

Sementara itu, meskipun tingkat kesadaran terhadap HIV/AIDS di antara remaja umumnya tinggi, tingkat hubungan seks berisiko tinggi dan penggunaan jarum suntik NAPZA bergantian juga tinggi.²⁷ Hasil surveilans pada pelajar SMA tahun 2004-2005 menunjukkan sekitar 23% pelajar di Jakarta dan 9% di Surabaya pernah menggunakan narkoba dan sekitar 1% penasin.¹⁴ Rata-rata 15% pelajar laki-laki dan 5% pelajar perempuan di Jakarta pernah berhubungan seks. Sedangkan di Surabaya sebanyak 7,6% pelajar laki-laki dan 5,3% pelajar perempuan pernah berhubungan seks. Pada kelompok rawan lain seperti anak jalanan walaupun belum ada data pasti tentang infeksi HIV tapi kelompok ini terinfeksi penyakit kelamin cukup tinggi dan ini merupakan pintu masuk ke infeksi HIV.¹⁰

Hal yang harus diperhatikan adalah kelompok berisiko yang satu berhubungan dengan kelompok lainnya melalui kegiatan seksual berisiko yang merupakan jalur penularan antar kelompok tersebut.¹³ Hal ini penting dalam perluasan epidemi HIV karena tingkat penularan yang tinggi pada penasin dapat pindah pada penaja seks, lalu pada pelanggan penaja seks dan juga pada pasangan seksualnya (istri atau suami). Jalur penularan HIV tidak lagi hanya terbatas dalam kelompok perilaku risiko tinggi saja, tetapi meluas ke kelompok lainnya serta pada perilaku risiko rendah. Perluasan epidemi selanjutnya ditentukan oleh besarnya jalur lintas perilaku berisiko antara kelompok-kelompok berisiko yang berbeda dan juga penularan meluas ke pasangan-pasangan tetap mereka. Selama ini kegiatan penanggulangan HIV belum banyak menjangkau pasangan-pasangan tetap dari individu-individu yang berisiko tersebut. Yang perlu diantisipasi adalah mencegah perluasan epidemi HIV selanjutnya dengan meningkatkan upaya-upaya penanggulangan HIV.

Penutup

Pada masa lalu, banyak pasien yang tidak dapat bertahan hidup lebih dari 1-2 tahun setelah terdiagnosis AIDS.⁵ Namun, sejak ditemukan antiretroviral dan profilaksis terhadap patogen oportunistik, angka kematian menurun secara signifikan. Pengetahuan tentang HIV terus berkembang, pengukuran secara kuantitatif *viral load* dan tes resistensi makin meningkat.³ Barangkali perkembangan yang paling dramatis adalah terapi antiretroviral pada kehamilan yang telah berhasil mengurangi transmisi HIV dari ibu ke anak. Namun demikian, ternyata pandemi HIV/AIDS tengah mengancam penduduk dunia saat ini.

Oleh karena itu, karakteristik berupa ancaman nyata dari HIV/AIDS, kondisi yang baik bagi penyebaran HIV/AIDS dan fenomena gunung es dari penyakit harus dicatat para petugas pada sektor kesehatan masyarakat atau swasta.²⁸ Peraturan, pendidikan kesehatan dan pelajaran agama harus ditekankan dalam setiap aspek kehidupan. Pendidikan sangat diperlukan mengingat perilaku berisiko seperti perilaku seks bebas dan penggunaan NAPZA sudah dimulai sejak usia remaja. Beberapa panduan ke arah kesehatan reproduksi remaja berkualitas adalah sayangi diri sendiri, tingkatkan pengetahuan mengenai fungsi reproduksi, hindarkan dari membuat keputusan-keputusan yang merugikan dan berikan keutamaan yang benar pada semua aspek kehidupan.²⁹

Upaya preventif secara agresif harus terus ditingkatkan khususnya di antara pengguna NAPZA suntik dan kelompok perilaku seksual berisiko. Akses yang mudah untuk perawatan dan terapi ODHA harus tersedia. Pengobatan anti retroviral harus bisa diupayakan dan sistem perawatan medis harus ditingkatkan.³ Hal ini seiring dengan tujuan kampanye AIDS dunia 2005-2010, yakni para pemimpin dan pembuat kebijakan harus dapat memenuhi janjinya untuk mengurai benang kusut seputar permasalahan penanggulangan HIV/AIDS, seperti penyediaan akses universal layanan pengobatan, perawatan, dukungan dan pencegahan sampai 2010.³⁰ Tragedi sub-Sahara, ne-

geri dengan tingkat HIV/AIDS tertinggi dan masa depan yang buruk, harus memberi pengalaman pahit sehingga kita berharap tidak akan terjadi di Indonesia.²⁸

Daftar Pustaka

1. Mansjoer A, Suprohaita, Wardhani WI, Setiowulan W, penyunting. Kapita selekta kedokteran. Jilid 2. Edisi ketiga. Jakarta: Penerbit Media Aesculapius FKUI; 2000. p.162-7
2. Pintaui S. AIDS dan pencegahan penularannya pada praktek dokter gigi. Available from: <http://www.library.usu.ac.id/modules.php>
3. Gottlieb MS. AIDS-past and future. NEJM 2001; 344:1788-91
4. Merson MH. The HIV-AIDS pandemic at 25-the global response. NEJM 2006; 354: 2414-7
5. Dubin J. HIV infection and AIDS. Updated February 5, 2007. Available from: <http://www.emedicine.com/EMERG/topic253.htm>
6. Terdapat 4,3 juta infeksi baru, intervensi harus jangkau kelompok berisiko. 2006. Available from: <http://www.depkes.go.id/index.php?option=news&task=viewarticle&sid=2341&Itemid=2>
7. Grant AD, De Cock KM. ABC of AIDS: HIV infection and AIDS in the developing world. BMJ 2001; 322:1475-8
8. Komisi Penanggulangan AIDS. Strategi nasional penanggulangan HIV/AIDS 2007-2010. Available from: <http://www.spiritia.or.id/Dok/Stranas07-10.pdf>
9. Pusat Kesehatan Kerja. Kebijakan Depkes dalam penanggulangan HIV/AIDS di tempat kerja. Available from: <http://www.depkes.go.id/index.php?option=articles&task=viewarticle&artid=156>
10. Sujudi A. Laporan eksekutif Menteri Kesehatan RI tentang penanggulangan HIV/AIDS dan respon menangkal bencana nasional pada Sidang Kabinet Maret 2002. Available from: http://www.data.unaids.org/Topics/Partnership-Menus/challenges-opportunities_id.pdf
11. Komisi Penanggulangan AIDS. Strategi nasional penanggulangan HIV/AIDS 2003-2007. Available from: <http://www.spiritia.or.id/Stranas.php>
12. Komisi Penanggulangan AIDS. Statistik kasus s/d September 2007. Available from: http://www.aidsindonesia.or.id/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=1068
13. Komisi Penanggulangan AIDS. Ancaman HIV/AIDS di Indonesia semakin nyata, perlu penanggulangan lebih nyata. 2002. Available from: http://www.ternyata.org/hiv/reports_on_hiv/HIVIndonesia_2002_id.PDF/
14. Heriawan R, Ahnaf A, Riono P, Anwar J, penyunting. Hasil survei surveilans perilaku tahun 2004-2005. Available from: http://www.aidsindonesia.or.id/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=416
15. BAPPENAS. Laporan perkembangan pencapaian tujuan pembangunan milenium Indonesia. Available from: <http://www.bappenas.go.id/index.php>
16. Riono P. Pentingnya upaya penanggulangan HIV/AIDS di LAPAS. Available from: http://www.lapas.aids-ina.org/files/publikasi/NAPI_HIV.PDF
17. Penularan HIV/AIDS masuki area keluarga. Gemari 2007; 79:37
18. Kurniati SC. Berbagai aspek klinis AIDS dan penatalaksanaannya. Available from: <http://www.kalbe.co.id>
19. Noormaini, Barakbah J. Hubungan infeksi HIV dengan penyakit menular seksual lainnya. Berkala Ilmu Penyakit & Kelamin 2001; 13:90-102
20. Nopriyanti, Nugroho SA. Gambaran klinis dan pengobatan infeksi HIV/AIDS. Berkala Ilmu Penyakit Kulit & Kelamin 2005; 17:254-67
21. Mansjoer A, Triyanti K, Savitri R, Wardhani WI, Setiowulan W, penyunting. Kapita selekta kedokteran. Jilid 1. Edisi ketiga. Jakarta: Penerbit Media Aesculapius FKUI; 2001.p.573-9
22. Nadler JP, Montero J. Pathophysiology of HIV infection. Available from: http://www.factc.org/PDF/Primary_Care_Guide/Chapter_03-Pathophysiology.pdf
23. Rukmini NKP, Kurniati N, Suyoko D. Pendekatan diagnosis dan tata laksana Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) pada anak: laporan kasus. Sari Pediatri 2007; 9:101-11
24. Harjono T. Terapi antiretroviral pada HIV. Dalam: Sumaryono dkk, penyunting. Naskah lengkap pertemuan ilmiah tahunan ilmu penyakit dalam 2006. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2006.p.217-24
25. Beal J, Orrick JJ. Antiretroviral therapy. Available from: http://www.factc.org/PDF/Primary_Care_Guide/Chapter_05-Antiretroviral_Therapy.pdf
26. Komisi Penanggulangan AIDS. AIDS di Indonesia. Available from: http://www.aidsindonesia.or.id/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=15
27. Mari bergabung menanggulangi HIV/AIDS di Indonesia. Available from: http://www.weforum.pdf/Initiatives/GHI_Menu_Indonesia_Bahasa.pdf
28. Suharto. Clinical-epidemiological data on HIV/AIDS patients admitted to a top referral hospital during 1997-2005. A database for action in the future, referring to another developing countries. Folia Medica Indonesiana 2005; 41:149-58
29. Halizah H. Remaja & seks beringat sebelum terlambat. Available from: <http://wanita.jim.org.my/ceramah/Remaja&Seks-enc.pdf>
30. Departemen Kesehatan. Peringatan hari AIDS sedunia 2007. Kepemimpinan: stop AIDS, tepati janji. Available from: <http://www.depkes.go.id/index.php?option=news&task=viewarticle&sid=2931>

Prothrombin Time dan Internationale Normalized Ratio

Juliani Dewi, Hartojo

Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Saiful Anwar/FK Universitas Brawijaya Malang

ABSTRAK. Dengan meningkatnya angka kejadian tromboemboli, semakin meningkat pula penggunaan terapi dengan menggunakan antikoagulan oral (OAC), seperti *warfarin sodium-coumadin*. Sejumlah orang mendapatkan pengobatan dengan OAC oleh karena menderita atrial fibrilasi, trombosis vena atau arteri secara berulang. Terapi ini terbukti bermanfaat mencegah dan menatalaksana tromboemboli. Sayangnya efek samping yang sering terjadi cukup berbahaya, antara lain perdarahan dan terjadinya tromboemboli, sehingga diperlukan *monitoring* pengobatan. PT (*Prothrombin Time*) spesifik dan merupakan satu-satunya pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk mengukur efektivitas obat antikoagulan oral. Sedangkan INR (*Internationale Normalized Ratio*) menjadi metode yang digunakan untuk mengukur dan melaporkan PT agar nilainya konsisten antar laboratorium.

Kata kunci: tromboemboli, antikoagulan oral, *prothrombin time*, *internationale normalized ratio*

Pendahuluan

Lebih dari 2 juta penduduk Amerika diperkirakan menjalani pengobatan dengan antikoagulan, dengan risiko dan keuntungan yang harus dipertimbangkan secara hati-hati. Pemberian antikoagulan oral (OAC) telah terbukti bermanfaat dalam pencegahan dan penatalaksanaan gangguan tromboemboli. Karena efek samping penggunaan OAC sering terjadi maka kontrol yang optimal harus dilakukan untuk mengevaluasi respon penderita. Efek samping yang sering terjadi adalah perdarahan dan tromboemboli. Efek samping ini sangat erat hubungannya dengan intensitas penggunaan OAC dan berhubungan dengan interval pengobatan. Seorang klinisi harus mengingat beberapa konsep penting dalam pemberian OAC, antara lain: indikasi pengobatan tergantung dari kebutuhan dan dosis OAC harus “*patient specific*”.^{1,2}

Metode tradisional untuk mengevaluasi pengobatan dengan OAC adalah dengan *prothrombin time* (PT). Metode ini ditemukan oleh Armand J. Quick di tahun 1935. Dia menggunakan derivat tromboplastin yang berasal dari otak kelinci untuk membuktikan asumsinya bahwa kelainan pembekuan sekunder pada seorang penderita dengan *obstructive jaundice* disebabkan karena adanya defisiensi protrombin. Saat ini diketahui bahwa liver memproduksi faktor pembekuan II, VII, IX dan X yang *dependent* pada vitamin K. Karena tromboplastin diproduksi dengan metode yang berbeda-beda dan dari sumber yang berbeda, sensitivitasnya menjadi sangat bervariasi. Semakin sensitif reagen tromboplastinnya semakin panjang PT-nya. Semakin kurang sensitivitas reagen tromboplastinnya semakin pendek hasil PT-nya. Variasi ini bahkan juga terjadi dalam 1 *batch*. Variabilitas dalam sensitivitas dan efeknya terhadap hasil PT dapat mempengaruhi penatalaksanaan penderita yang membutuhkan pengobatan dengan OAC. Untuk membantu standarisasi perbedaan-perbedaan ini dikembangkan 2 macam format, yaitu *International Sensitivity Index* (ISI) dan *International Normalized Ratio* (INR). INR dikembangkan dengan menggunakan nilai ISI dan diusahakan digunakan secara seragam. Pabrik memberikan ISI pada masing-masing *batch* reagen setelah membandingkan masing-masing *batch* dengan *work reagen preparation*. *Working reference* ini dikalibrasi dengan standar internasional yang mempunyai nilai ISI 1,0. Artinya semakin sensitif tromboplastin, ISI-nya kurang dari 1,0.

Semakin kurang sensitif tromboplastinnya maka ISI-nya lebih dari 1,0. Nilai ISI ini digunakan untuk menghitung INR, oleh karena itu kesalahan kecil pada ISI akan sangat mempengaruhi penghitungan INR-nya.¹

Prothrombin Time

Prothrombin Time (PT) menggambarkan jalur umum dan jalur ekstrinsik suatu faal hemostasis. PT spesifik dan merupakan satu-satunya pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk mengukur efektivitas obat antikoagulan oral (OAC) seperti jenis *coumadin* (*warfarin sodium - coumadin*). Metode yang paling umum untuk melaporkan PT adalah waktu dalam detik dan *International Normalized Ratio* (INR).³

PT dilaporkan sebagai waktu dalam detik, menunjukkan berapa lama sampel plasma membentuk klot setelah campuran tromboplastin dan kalsium ditambahkan. Jika darah penderita kurang protrombinnya daripada kontrol normal atau terdapat penurunan faktor pembekuan lain akan berefek pada PT, di mana PT dalam detik akan memanjang bila dibandingkan dengan nilai kontrol. Nilai normal PT antara 11 hingga 13 detik, tergantung pada metode yang digunakan, usia dan jenis kelamin. Agar nilai PT konsisten antar laboratorium, WHO menetapkan INR, suatu nilai yang seragam di mana PT diekspresikan sebagai rasio. Beberapa tahun terakhir ini INR menjadi metode yang sering digunakan untuk mengukur dan melaporkan PT. Nilai target INR bervariasi, tergantung pada alasan pemakaian OAC. Sebagai contoh, seorang penderita yang menjalani operasi panggul mendapat OAC untuk mencegah trombosis pada vena dalam harus memiliki target INR antara 2-3. Untuk mencegah trombosis arteri, penderita dengan katub jantung buatan harus memiliki INR dalam rentang 2,5-3,5.^{3,4} Tidak ada peraturan seberapa sering pemeriksaan ini harus dilakukan, tetapi klinisi akan meminta pemeriksaan ini cukup sering untuk meyakinkan bahwa pengobatan yang diberikan dalam dosis yang diharapkan. PT juga digunakan pada penderita yang tidak mendapat OAC untuk mengetahui adanya gangguan perdarahan sebelum tindakan operasi. Jika penderita tidak mendapat OAC dan PT-nya memanjang, pemeriksaan tambahan diperlukan untuk menentukan penyebabnya.⁴

Beberapa zat yang dikonsumsi, seperti alkohol dan beberapa obat-obatan dapat menginterferensi pemeriksaan PT dan memberi-

kan hasil yang salah. Beberapa antibiotika, aspirin, dan *cimetidine* dapat meningkatkan PT. Barbiturat, kontrasepsi oral dan *hormon replacement therapy* (HRT), vitamin K, serta beberapa multivitamin atau suplemen nutrisi cair dapat menurunkan PT, seperti terlihat di dalam tabel 1 dan tabel 2.^{4,5}

Tabel 1. Obat-obatan yang dilaporkan berinteraksi dengan OAC sehingga meningkatkan respon antikoagulan⁵

Acetaminophen	Gemfibrozil	Phenylbutazon
Allopurinol	Glucagon	Phenytoin
Aminoglycosides	Indomethacin	Piroxicam
Aminosalicilic acid	Influenzae vaccine	Piroxicam
Amoxicillin	Interferon	Pravastatin
Androgen	Isoniazid	Propanolol
Azithromycin	Itraconazole	Quinidine
B-Adrenergic blockers	Ketoconazole	Ranitidine
Chloramphenicol	Ketoprofen	Salicylates (high dose)
Cimetidine	Levamisole	Simvastatin
Ciprofloxacin	Lovastatin	Sulfamethoxazole-
Clarithromycin	Mefenamic acid	Trimethoprim
Clofibrat	Metronidazole	Sulfonamide
Corticosteroid (high dose)	Miconazole	Tamoxifen
Erythromycin	Nalidixic acid	Tetracyclines
Fluconazole	Norfloxacin	Thyroid hormone
5-Fluorouracil	Ofloxacin	Tramadol
Fluvastatin	Omeprazole	Vitamin E

Tabel 2. Obat-obatan yang dilaporkan berinteraksi dengan OAC sehingga menyebabkan penurunan respon antikoagulan⁵

Antipyrine	Contraceptives oral	Mercaptopurine
Antithyroid drugs	Cyclophosphamide	Rifampicine
Ascorbic acid	Dicloxacillin	Simethicon
Barbiturate	Furosemide	Spirolactone
Carbamazepine	Glucocorticoids	Sucralfate
Cholestyramine	Griseofulvin	Thiazide diuretics

Beberapa laboratorium menggunakan tromboplastin yang berasal dari otak manusia atau kelinci. Otak kelinci pada umumnya kurang sensitif daripada otak manusia. Oleh karena itu penderita dengan pengobatan OAC mempunyai nilai PT dengan variasi yang besar bila diperiksa di laboratorium yang berbeda-beda. Akhir-akhir ini beberapa laboratorium mulai menggunakan tromboplastin rekombinan atau tromboplastin jaringan yang mempunyai sensitivitas tinggi untuk defisiensi faktor-faktor koagulasi. Untuk mencegah variasi hasil PT antar laboratorium, WHO mulai melakukan standarisasi program PT. WHO mengembangkan tromboplastin dari otak manusia menjadi standar. Semua tromboplastin lain yang membutuhkan faktor koreksi menggunakan standar ini. Faktor ini diketahui sebagai *International Sensitivity Index* (ISI). Masing-masing tromboplastin dites dan diberi nilai ISI. Jika suatu tromboplastin mempunyai sensitivitas yang sama dengan tromboplastin rujukan berarti ISI-nya=1,0. Semakin besar nilai ISI suatu tromboplastin berarti semakin kurang sensitivitasnya dibandingkan tromboplastin rujukan. Hampir semua tromboplastin yang berasal dari otak manusia memiliki ISI=1,0, sedangkan tromboplastin yang berasal dari otak kelinci memiliki ISI=2,0. Tromboplastin rekombinan memiliki ISI=1,0.⁷ ISI biasanya ditentukan oleh pabrik penghasil tromboplastin. Suatu laboratorium yang baik akan memilih reagen dengan ISI kurang dari 1,5.^{7,9}

International Normalized Ratio (INR)

INR bukanlah metode pemeriksaan laboratorium baru, karena INR merupakan kalkulasi matematik.¹ INR dikembangkan untuk standarisasi nilai PT, sehingga hasil tes dari tromboplastin berbeda dan *coagulation analyzer* yang berbeda menjadi ekuivalen.

Prothrombin Time (PT) spesifik dan merupakan satu-satunya pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk mengukur efektivitas obat antikoagulan (OAC) seperti jenis coumadin (warfarin sodium - coumadin).

Metode yang paling umum untuk melaporkan PT adalah waktu dalam detik dan International Normalized Ratio (INR).³

Penghitungan INR menggunakan nilai ISI dengan formula sebagai berikut:

$$INR = \frac{PT \text{ pasien}}{PT \text{ normal rata-rata}}^{ISI}$$

Mean (rata-rata) PT normal ditentukan oleh masing-masing laboratorium dengan membuat rata-rata nilai PT dari sedikitnya 20 orang sehat.^{7,9} Ini tidak sama dengan mean nilai kontrol normal laboratorium. Penggunaan nilai yang salah dari PT normal rata-rata akan menghasilkan nilai INR yang tidak akurat.⁸

Beberapa kasus salah perhitungan telah dilaporkan. Hal ini disebabkan karena pemeriksa tidak biasa menghitung dengan "pangkat". Oleh karena itu lebih nyaman menggunakan *analyzer* atau sistem komputer untuk menghitung INR atau menggunakan tabel konversi. Kesalahan penghitungan dapat juga terjadi karena kesalahan memasukkan nilai PT penderita, ISI atau PT normal rata-rata. Demikian juga kesalahan pengumpulan atau penanganan spesimen dapat menyebabkan kesalahan nilai PT dan INR-nya. Spesimen harus ditampung dalam 3,2% sodium sitrat sebagai antikoagulan dan diperiksa dalam waktu 24 jam. Spesimen tidak boleh menggunakan antikoagulan sodium sitrat 3,8%, terpapar dengan panas berlebihan atau dibekukan (tabel 3). Pengumpulan spesimen melalui intravena tidak pernah dilakukan jika jalur intra vena tersebut dilalui juga oleh heparin yang diberikan.⁸

Tabel 3. Faktor-faktor yang mempengaruhi akurasi nilai INR⁸

Penentuan ISI
Sensitivitas tromboplastin
PT normal rata-rata
Penghitungan
Pengambilan dan penanganan spesimen
Konsentrasi sitrat
<i>Analyzer</i>

INR didisain secara spesifik untuk monitor pengobatan OAC dan distandarisasi hanya untuk faktor-faktor yang *dependent* pada

vitamin K.⁶ Ditengarai adanya “yo-yo” method dalam monitor pengobatan OAC ini. Situasi ini sangat tidak menguntungkan, di mana klinisi akan menghentikan pemberian OAC selama beberapa hari pada penderita dengan nilai INR yang tinggi. Klinisi akan memulai pemberian OAC kembali dengan dosis tinggi setelah INR kembali turun di bawah rentang terapi, sehingga nilai INR akan kembali meningkat di atas rentang terapi. Padahal seperti diketahui, pada PT atau INR di atas rentang terapi dapat terjadi perdarahan yang

*Laporan terakhir menunjukkan
bahwa sering memonitor PT atau
INR-nya pada 325 orang
penderita dengan usia ≥ 65 tahun
dapat mengurangi frekuensi
perdarahan dan meningkatkan
proporsi waktu INR dalam
rentang terapi.¹⁰*

mematikan atau *irreversible* pada susunan saraf pusat. Sebaliknya jika nilai PT atau INR di bawah rentang terapi penderita dapat mengalami trombosis yang mematikan pula, sehingga pemberian OAC dimulai dengan dosis yang tinggi.¹⁰ Beberapa penelitian menunjukkan, bahwa penderita yang lebih sering memonitor nilai PT atau INR-nya, tetap berada dalam rentang terapi. Laporan terakhir menunjukkan bahwa sering memonitor PT atau INR-nya pada 325 orang penderita dengan usia ≥ 65 tahun dapat mengurangi frekuensi perdarahan dan meningkatkan proporsi waktu INR dalam rentang terapi.¹⁰

Sekelompok orang mendapatkan pengobatan dengan OAC oleh karena menderita atrial fibrilasi, trombosis vena atau arteri secara berulang. OAC turunan dari coumarin menurunkan aktivitas faktor koagulasi II, VII, IX, dan X dengan menghambat karboksilasi yang *dependent* pada vitamin K, sehingga menyebabkan perpanjangan PT dan INR.¹¹⁻¹⁶ Pada saat pemberian OAC dimulai, dosisnya diatur berdasarkan nilai PT-nya. Pada orang normal (penderita yang tidak mendapatkan OAC) rasio PT penderita/kontrol = 1, dimana nilai INR juga = 1. Level terapi pada umumnya antara 1½-2 kali harga normal, tergantung kebutuhan penderita terhadap OAC. Bila penderita yang mendapat OAC mengalami emboli berulang atau penderita yang mendapat katub jantung buatan, nilai rentang yang diijinkan adalah 2,5-3,5. Nilai di atas 3,9 dilaporkan sebagai *alert value* dan di atas 4,9 sebagai *critical value* yang harus segera dilaporkan kepada klinisi.^{3,11} Jika INR lebih dari 5,0 pemberian OAC harus dihentikan untuk beberapa hari atau diberikan vitamin K1 untuk mengatasi efek OAC tersebut. Walaupun demikian, pada beberapa penderita pemberian vitamin K1 tidak berguna dan dapat menyebabkan efek yang berlawanan. Memutuskan pemberian vitamin K1 sangat tidak mudah karena sangat sulit untuk menentukan penderita mana yang akan mendapatkan perpanjangan INR tanpa pemberian vitamin K1. Faktor-faktor yang berhubungan dengan perpanjangan INR lebih dari 4 adalah usia tua, pada pemberian pertama terlalu banyak OAC yang diberikan, gagal jantung yang tidak stabil, karsinoma dengan metastase, atau penderita yang mendapat kemoterapi.^{12,13}

Pengobatan penderita dengan OAC sering dikombinasikan den-

gan *direct thrombin inhibitors* (DTIs) atau antitrombin seperti lepirudin, argatroban, efegatran, hirudin, dan melagatran. Masalahnya adalah DTIs menginterferensi pemeriksaan PT dengan menghambat trombin dan menghambat pembentukan klot fibrin sehingga menyebabkan kesalahan peningkatan nilai INR. Oleh karena itu dibutuhkan metode yang dapat sesungguhnya mengukur efek OAC pada penderita yang juga mendapat DTIs.¹⁶

Kesimpulan

Semakin banyaknya penggunaan OAC menyebabkan kita harus memikirkan tentang cara memonitor efek pengobatannya, mengingat efek sampingnya yang dapat berakibat fatal, seperti perdarahan atau tromboemboli. Untuk memonitor pemberian OAC dapat dilakukan dengan memeriksa PT-nya karena PT memeriksa jalur umum dan jalur ekstrinsik yang *dependent* pada vitamin K. Oleh karena tromboplastin yang digunakan diproduksi dari sumber dan dengan metode yang berbeda, sensitivitasnya pun berbeda, bahkan variasi juga terjadi dalam 1 *batch*. Untuk membantu masalah ini digunakan standarisasi yaitu dengan ISI dan INR.

Daftar Pustaka

- Knies RC. International normalized ratio (INR). Emergency Nursing World!. [Cited 2004 Mar 24]. Available from: <http://ENW.org/Research-INR.htm>
- Kjeldsen J, Lassen JF, Petersen PH, et al. Biological variation of International normalized ratio for prothrombin times, and consequences in monitoring oral anticoagulant therapy: computer simulation of serial measurement with goal setting for analytical quality. Clinchem 1997; 43:2175-82
- Knies RC. Prothrombin time. Emergency Nursing World!. [Cited 2004 Mar 18]. Available from: <http://ENW.org>
- 2001-2004 American Association for Clinical Chemistry. Prothrombin consumption time (PCT). 2003. [Cited 2004 Mar 18]
- Lichfman MA, Beutler E, Kipps TJ, et al. Anticoagulant therapy. In: Manual of Hematology. 6th ed. Singapore: McGraw-Hill;2003.p.499-507
- Clinicians. The INR (international normalized ratio). [Cited 2004 Mar 24]
- Bennet ST, Broussard L, Brown KA, et al. Educational commentary – The international normalized ratio: principles and precautions. American Proficiency Institutes 2002.p.1-4
- Hirsh J, et al. Oral anticoagulants. Chest 2001; 119:85-215
- Christian D. INR (international normalized ratio) – TP (rate of prothrombin). [Cited 2004 Mar 24]. Available from: <http://www.hepatitis-central.com/in-dex.html>.
- Laposata M. Point-of-care coagulation testing: Stepping gently forward. Clinchem 2001; 47:801-2
- NICL Laboratories. Prothrombin time with international normalized ratio (INR) for monitoring anticoagulated patients. NICL Laboratories, 2003
- Hylek EM, Regan S, Go AS, et al. Summaries for patients: predicting risk for prolonged high INR after too much anticoagulation. Annals of Internal Medicine 2001;5-37
- Hylek EM, Regan S, Go AS, et al. Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. Annals of Internal Medicine 2001; 136:393-400
- Fenyvesi T, Joerg I, Harenberg J. Influence of lepirudin, argatroban, and melagatran on prothrombin time and additional effect of oral anticoagulation. Clinchem 2002; 48:1791-4
- Hursting MJ, Zehnder JL, Joffrion JL, et al. The international normalized ratio during concurrent warfarin and argatroban anticoagulation: Differential contributions of each agent and effects of the choice of thromboplastin used. Clinchem 1999; 46:409-12
- Hoppensteadt DA, Kahn S, Fareed J. Factor X values as a means to assess the extent of oral anticoagulation in patients receiving antithrombin drugs. Clinchem 1997; 43:1786-8

Nyeri Punggung Bawah: Patofisiologi, Terapi Farmakologi dan Non-Farmakologi Akupunktur

Jan Sudir Purba*, dan Dewi Susilawaty Ng**

* *Departemen Neurologi FKUI/RSCM, Jakarta*

** *Residen Departemen Akupunktur RSCM, Jakarta*

ABSTRAK. Nyeri punggung bawah (NPB) merupakan nyeri yang ditemukan disekitar punggung bagian bawah yang banyak diderita dan menyebabkan kehilangan kerja, kedua tertinggi setelah sefalgia. NPB bisa berupa nyeri nosiseptif, neuropatik ataupun kombinasi dari keduanya. Nyeri ini bisa diakibatkan oleh kerusakan mekanik, kimia, trauma, neoplasma, iskemik serta proses autoantigen di persendian di daerah lumbosakral. Beberapa penyakit metabolisme dapat juga berperan sebagai etiologi NPB. NPB bisa berupa referred pain yang berasal dari organ visera, retroperitoneal, sistem urogenitalia dan aorta. Secara umum penanggulangan NPB berdasarkan pada terapi simptomatik dan terapi kausal baik dengan farmakologik maupun non farmakologik. Terapi farmakologik dapat menggunakan analgesik baik opioid maupun non-opioid, NSAID, antidepresan, atau antiepilepsi. Terapi non farmakologik seperti terapi akupunktur merupakan pilihan sesuai mekanisme kerja akupunktur. Dari hasil beberapa penelitian terakhir membuktikan bahwa penusukan jarum akupunktur pada titik-titik akupunktur mengakibatkan peningkatan kadar dari berbagai macam neurotransmitter. Neurotransmitter ini berfungsi sebagai analgesik, sedatif serta berperan dalam proses penyembuhan (*recovery*) dari kerusakan anatomik baik yang menyangkut fungsi motorik maupun sensorik karena neurotransmitter ini juga berfungsi sebagai imunomodulator. Mengingat etiologi NPB yang beragam maka strategi penanggulangan yang maksimum juga dapat didasarkan pada poli terapi farmakologik dan atau non farmakologik antara lain dengan akupunktur.

Kata Kunci : Nyeri punggung bawah, etiopatologi, terapi farmaka, terapi akupunktur

PENDAHULUAN

Nyeri Punggung Bawah (NPB) merupakan nyeri yang dirasakan di daerah punggung bagian bawah, bisa berupa nyeri lokal maupun nyeri radikular ataupun berupa nyeri kombinasi. Nyeri punggung bawah merupakan penyebab kedua kehilangan jam kerja sesudah sefalgia. Di Inggris NPB mengakibatkan kehilangan sekitar 100 juta hari kerja pertahun.¹ Sementara hasil penelitian tahun 1987 di Swedia yang berpenduduk 4,5 juta ditemukan kehilangan 28 juta hari kerja akibat NPB. Hal ini disebabkan karena 5-10% dari penderita akut akan berkembang menjadi kronik, sementara penderita kronik menghabiskan biaya sekitar 75-90% dari biaya penanggulangan NPB.² Penelitian yang dilakukan oleh Papageorgiou et al. (1996),³ di Manchester pada populasi 40.501 orang ditemukan sekitar 35-37% penderita NPB pada umur antara 49-59 tahun.

Hasil penelitian yang dilakukan Pokdi Nyeri PERDOSSI (Persatuan Dokter Saraf Seluruh Indonesia) di Poliklinik Neurologi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tahun 2002 menemukan prevalensi penderita NPB sebanyak 15,6%. Angka ini berada pada urutan kedua tertinggi sesudah sefalgia dan migren yang mencapai 34,8%.⁴ Dari hasil penelitian secara nasional yang dilakukan di 14 kota di Indonesia juga oleh kelompok studi Nyeri PERDOSSI tahun 2002 ditemukan 18,13% penderita NPB dengan rata-rata nilai VAS sebesar 5,46±2,56 yang berarti nyeri sedang sampai berat. Limapuluh persen diantaranya adalah penderita berumur antara 41-60 tahun (tidak dipublikasikan).

Beberapa faktor resiko penyebab NPB antara lain adalah orang yang pernah mendapatkan NPB sebelumnya. Selain itu pekerja yang

kesehariannya dipenuhi dengan kesibukan mengangkat benda-benda berat terutama pada kelompok umur sekitar 45 tahun. Juga pekerja bangunan dengan menggunakan alat vibrator, perokok berat, obesitas dan kurangnya melakukan pergerakan.^{5,6}

Penggolongan nyeri punggung bawah yang terdiri dari akut dan kronik oleh beberapa peneliti masih berbeda-beda. Spitzer, kerusakan vertebra, penyakit Paget, osteomalasia, hiperparatiroid, juga berperan sebagai etiologi NPB. NPB bisa berupa referred pain yang berasal dari organ visera, kejadian di retroperitoneal, sistem urogenitalia dan aorta.^{24,25} Seperti diketahui, saraf perifer terdiri dari akson somatik motorik, akson otonomik dan saraf aferen somatik sensorik viseral yang kesemuanya ini akan berkomunikasi ke SSP melalui kornu dorsalis atau ventralis. Lapisan pembungkus saraf perifer yang disebut dengan epineurium berfungsi sebagai pelindung yang terdiri dari serabut serat bebas, pembungkus kolagen, pembuluh darah, lemak serta nervinervorum seperti yang ditemukan pada saraf noradrenergik simpatetik dan akson saraf polimodal peptidergik.^{26,27} Inflamasi lokal terhadap nervinervorum akibat stimulasi patologik oleh mediator inflamasi seperti *substance P* (SP) dan fosfolipase A2 bisa menyebabkan terjadinya neuritis^{28,29} yang berefek sensitisasi terhadap saraf perifer sebagai patologi dari NPB.³⁰⁻³² Secara fisiologis jika terjadi kerusakan berbagai jaringan baik kejadiannya patologik ataupun akibat tusukan titik-titik akupunktur sebagai terapi maka ujung-ujung serabut saraf akan melepaskan mediator kimiawi serta neurotransmitter seperti serotonin (5-HT), prostaglandin (PG), bradikinin, histamin, neuropeptida seperti SP, endorfin dan enkefalin³³ yang mengakibatkan perubahan konsentrasi K⁺, Na⁺ dan Ca⁺⁺ di neuron.³⁴ Mediator ini

nantinya akan berikatan dengan reseptor spesifik di perifer serabut saraf sensorik yang akan disampaikan ke jaras korteks sensorik yang dipersepsikan oleh otak sebagai nyeri dan atau analgesik.^{35,36} Di samping itu neurotransmitter ini juga bisa bersifat adaptif terhadap jaringan yang sudah menjadi patologis sehingga proses *recovery* jaringan bisa terjadi.³⁷ Mekanisme kerja akupunktur ini berlaku baik tingkat lokal, segmental maupun tingkat sentral. Serabut saraf sensorik terdiri dari jenis serabut Ad yang bermielin yang berkecepatan hantar tinggi. Stimulasi perifer terhadap serabut ini secara langsung menyebabkan rasa nyeri primer. Jenis lain adalah serabut saraf sensorik C yang tidak bermielin mempunyai kecepatan lebih rendah, disebut juga sebagai serabut nyeri sekunder.³⁸ Serabut C ini terdiri dari dua jenis dimana yang satu bisa mensekresi peptida seperti SP dan *calcitonin-gene-related peptide* (CGRP) yang peka terhadap *nerve-growth factor* (NGF) dan yang tidak mensekresi *peptide* namun peka terhadap *glial-cell-derived neurotrophic factor* (GDNF).³⁹ Sekresi dari kedua jenis serabut C ini berperan dalam perilaku nyeri dan mempengaruhi sebagian besar fungsi saraf antara lain fungsi sensorik, motivasi, kognitif serta mekanisme sikodinamik.³⁹

Baik nyeri neuropatik maupun nyeri nosiseptif/inflamasi mempunyai kebersamaan dalam menimbulkan perubahan yang terjadi di saraf perifer, yaitu peningkatan eksitasi, disinhibisi baik di kornu dorsalis maupun di jaras supra spinalis.

Proses inflamasi bisa juga disertai proses autoantigen di persendian. Secara imunologis jika makrofag bersentuhan dengan antigen seperti yang ditemukan pada serabut yang rusak maka mediator sitokin seperti IL (interleukin)-1 dan IL-6 akan keluar dari sel.⁴⁰ Jenis sitokin ini nantinya akan juga mengaktifasi sistem neuroendokrin. Sistem imunologis dan neuroendokrin kembali melibatkan makrofag dan mediator yang kesemuanya ini berperan dalam kegiatan aksis hipotalamus hipofisis adrenal (HPA).⁴¹⁻⁴³

Tinjauan Patofisiologi dari Sudut Pandang Akupunktur

Per definisi NPB dalam Ilmu Akupunktur digolongkan ke dalam Bi sindrom^{44,45} yang merupakan suatu kumpulan gejala yang ditandai adanya stagnasi/sumbatan *Qi* dan *Xue* dalam meridian dan kolateral-kolateralnya. Penyebabnya adalah invasi patogen faktor-faktor luar berupa angin, dingin, lembab dan kebiasaan hidup yang tidak teratur sehingga menimbulkan keluhan nyeri, rasa tebal, rasa berat pada anggota gerak dan sendi serta terbatasnya gerak.

Mekanisme Kerja Akupunktur

Seperti disebut di atas mekanisme kerja akupunktur bisa pada tingkat lokal, segmental, dan sentral.^{33,34}

Pada reaksi tingkat lokal maka akan terjadi respons jaringan seperti kemerahan disekitar penusukan jarum (respon nyata) sehingga merangsang reaksi imun yang akan memicu sel *mast* memproduksi histamin, bradikinin, serotonin, asetilkolin dan potasium, mengaktifasi serabut aferent nosiseptif dan menghasilkan nyeri. Substansi prostaglandin (SP) beserta peptida lain. Hal ini mengakibatkan ekstrasasi dan berperan dalam mempengaruhi ujung serabut aferent perifer guna transduksi informasi nosiseptis.^{21,33,34} Reaksi lokal ini

Beberapa faktor risiko penyebab nyeri punggung bawah (NPB) antara lain adalah orang yang pernah mendapatkan NPB sebelumnya. Selain itu pekerja yang kesehariannya dipenuhi dengan kesibukan mengangkat benda-benda berat terutama pada kelompok umur sekitar 45 tahun. Juga pekerja bangunan dengan menggunakan alat vibrator, perokok berat, obesitas dan kurangnya melakukan pergerakan.^{5,6}

merupakan reaksi inflamasi kecil yang dapat mengakibatkan sintesis *opioid endogen* sebagai anti-nosiseptif yang dipertahankan sampai 3-4 hari setelah penusukan akupunktur. Setelah pencabutan jarum, distribusi potensial listrik di sekitar tepi jejas saraf menimbulkan medan potensial listrik yang bertindak sebagai stimulator terhadap ujung saraf bebas di kulit selama 72 jam setelah penusukan. Sifat stimulasi ini bervariasi menurut jenis jarum, keadaan tusukan, kualitas jaringan dan kesiagaan sistem saraf pasien.

Pada tingkat segmental yang melibatkan segmen-segmen *myelotom*, *neurotom*, *somatom*, dan *viserotom*. Penusukan pada titik akupunktur menyebabkan pelepasan peptida-peptida di dalam sumsum tulang belakang yang memodulasi transmisi informasi nosiseptif menuju susunan saraf pusat yang mempunyai efek inhibitoris pada interneuron di *lamina rexed V medulla spinalis*. Inhibisi ini dimediasi oleh *opiate-relieving system*. Reaksi regional ini bisa berdampak lebih luas mencapai 2-3 dermatom termasuk viserokutaneus, muskulo-kutaneus dan muskuloviseralis, dan refleks vegetatif, regangan dan polisinaptik segmental. Stimulasi daerah somatik atau viseral, baik berupa stimulasi mekanik, kimiawi atau elektrik mengakibatkan perubahan aktifitas sel-sel di kornu dorsalis medula spinalis. Perubahan terutama berupa penurunan persepsi nyeri.

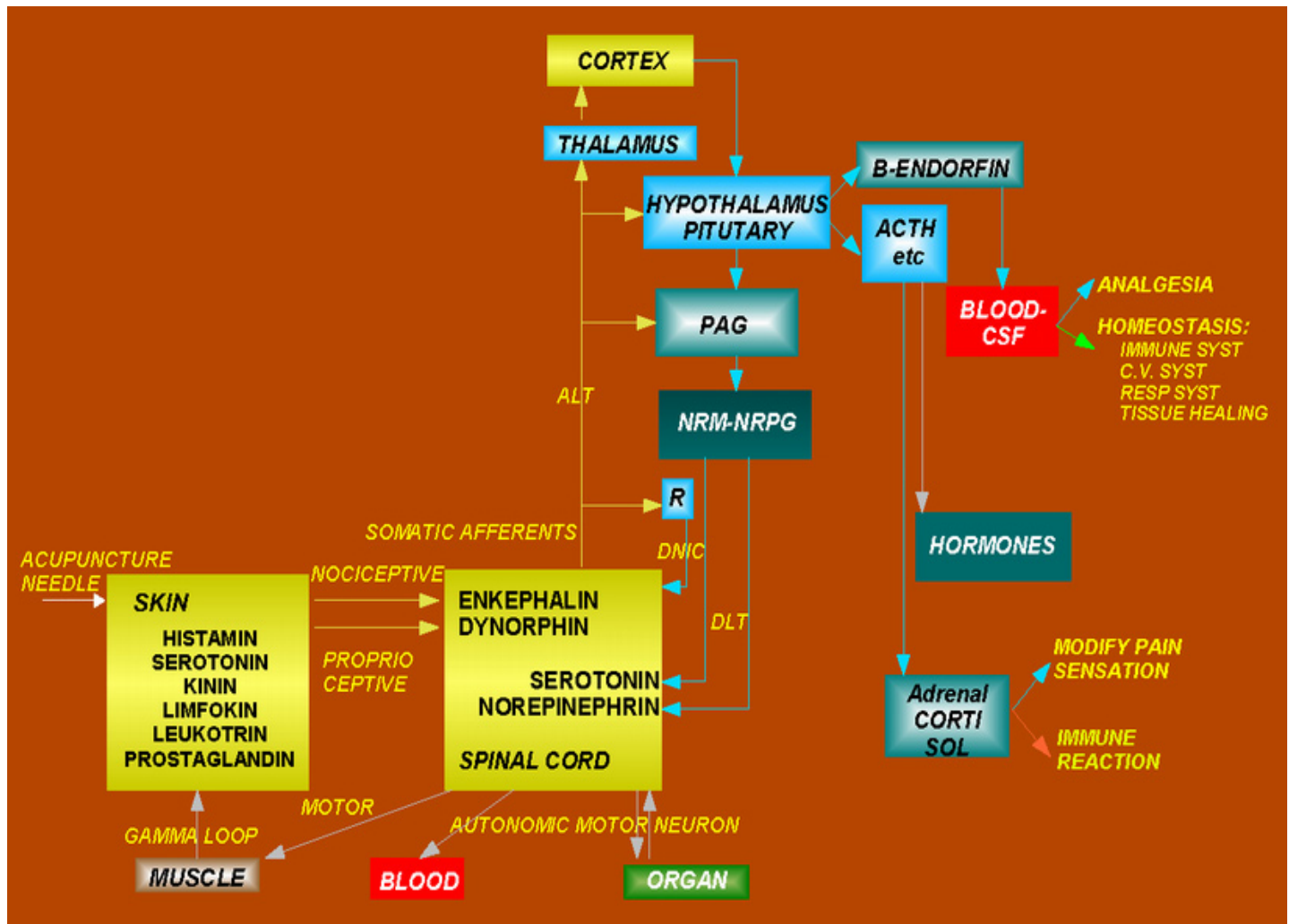
Pada tingkat sentral dari penusukan jarum di daerah perifer akan diteruskan ke ventroposterior nukleus talamikus yang selanjutnya diproyeksikan ke korteks. Di *midbrain* ditemukan cabang-cabang kolateral menuju *periaqueductal grey matter* (PAG). Dari sini akan diproyeksikan ke nukleus rafe magnus (NRM) dan ke nukleus retikularis para-gigantosekularis (NRPG) di medula oblongata. Stimulus ini kemudian melalui serotonergik dan noradrennergik akan menghambat aktivitas di substansia gelatinosa (skema di atas).

Jaras hipotalamus-hipofisis yang menjadi aktif akibat penusukan jarum mengakibatkan di sekresi hanya beta-endorfin ke pembuluh darah dan cairan otak (CSF) menyebabkan efek analgesia dan homeostatis pada beberapa sistem, termasuk sistem imun, kardio-

vaskular, respiratorik, serta proses penyembuhan. Hilangnya atau berkurangnya rasa nyeri, sedasi dan euforia pada terapi akupunktur merupakan efek jangka panjang dari neuropeptida, endorfin dan enkefalin.^{20,21,33,34,43}

Nyeri Kronik dan Permasalahan Biopsikososial

Perasaan nyeri secara langsung bisa bermanifestasi berupa reaksi saraf otonom, psikologis dan perilaku. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 5-10% dari penderita akut akan berakhir ke nyeri kronik, dan penderita kronik menghabiskan biaya sekitar 75-90% dari biaya penanggulangan NPB secara keseluruhan.² Sementara nyeri kronik berdampak pada gangguan psikologis yang disebut-sebut sebagai penyebab dari gangguan tidur, rasa lelah yang berlebihan, frustrasi, rasa cemas dan depresi. Keadaan ini bisa berakhir pada disabilitas terhadap aktivitas sehari-hari dalam bentuk gangguan psikososial serta isolasi.⁴⁶⁻⁴⁹ Selain itu penderita nyeri kronik sering berakhir pada kondisi disabilitas.⁵⁰ Dalam mendiagnosa depresi sering ditemukan *underdiagnosis* terutama yang berhubungan dengan nyeri kronik dan disabilitas. Sebaliknya sering juga terjadi *overdiagnosis* terhadap simptom somatik seperti perasaan yang sangat tidak berdaya, rasa



Skema mekanisme kerja akupunktur: tingkat lokal (kulit), segmental (spinal cord) dan sentral (korteks)

capek yang berlebihan, gangguan tidur dan gangguan libido.⁵¹ Efek nyeri yang berkelanjutan serta disabilitas dan depresi bisa mengakibatkan gangguan fungsi kognitif berupa gangguan konsentrasi dan atensi, walaupun perlu ditekankan bahwa nyeri tidak ada kaitannya secara langsung dengan gangguan kognitif.⁵²

Dasar permasalahan biopsikososial ini ditemukan pada kegiatan aksis (*Hypothalamus Pituitary Adrenal*) HPA. Reaksi tubuh terhadap gangguan kognitif berdampak pada stimulasi aksis HPA yang pada akhirnya terjadi peningkatan kortisol sebagai *stress factor*. Kortisol sebagai *stress factor* selanjutnya akan menghambat kegiatan makrofag dengan demikian juga menghentikan sekresi sitokin, yang berarti menurunkan sistem ketahanan tubuh. Dilain pihak kortisol berfungsi menghambat proses inflamasi serta pembentukan COX-2.⁵³ Selanjutnya kortisol akan juga menekan aktivitas sel mast untuk menghentikan sekresi histamin, demikian juga serotonin (5-HT) dan prostaglandin (PG).⁵³ Inhibisi terhadap sekresi serotonin (5-HT) ini nantinya akan berpengaruh pada gangguan *mood*.

Penanggulangan

Penanggulangan NPB membutuhkan terapi antardisiplin. Hal ini didasari oleh proses patologi yang mendasar pada etiologi yang berbagai ragam. Pentingnya pemahaman patologi ini akan menunjang terapi baik farmakologik maupun non farmakologik. Penekanan terapi pada tulisan ini adalah terapi farmakologik dan terapi non far-

makologik yaitu terapi akupunktur.

Terapi Farmakologik

Secara umum obat-obat yang digunakan berdasarkan pada kelainan patologik, durasi serta berat ringannya nyeri.⁵⁴ Pemberian obat untuk penderita NPB umumnya tidak cukup dengan hanya satu macam saja tetapi poli terapi karena kelompok penyebabnya beragam. Oleh sebab itu jika kelompoknya termasuk nyeri neuropatik atau nosiseptif maka obat-obat kelompok anti nyeri yang dapat digunakan adalah anti konvulsan (*gabapentin*, *oxcarbazepin*), kelompok NSAID (misalnya *celecoxib*, etodolak, diklofenak) atau analgesik parasetamol, obat relaksan otot, opioid, dan antidepresan. Efektivitas dari obat-obat ini dibuktikan melalui hasil penelitian dalam penanganan nyeri akut maupun kronis.⁵⁵⁻⁵⁷ Anti konvulsan seperti *gabapentin*^{58,59} dan *topiramat*^{60,61} digunakan untuk terapi NPB dengan atau tanpa radikulopati.

Penggunaan NSAID seperti *celecoxib*, etodolak, diklofenak untuk nyeri akut dalam jangka waktu yang lama perlu mendapat perhatian karena efek sampingnya terhadap gastrointestinal dan ginjal.⁵⁵⁻⁵⁷

Untuk nyeri kronik penggunaan opioid pada NPB non-kanker seperti osteoarthritis dan nyeri neuropatik secara efektif dapat menurunkan keluhan nyeri sebanyak 30%.^{62,63} Pemberian opioid didasari oleh perannya sebagai modulator penting impuls nyeri yang akan di-relay melalui kornu dorsalis dan pusat-pusat di medula spinalis

Hasil beberapa penelitian menunjukkan bahwa terapi akupunktur ternyata berperan sebagai analgesik (berkhasiat menghilangkan atau mengurangi rasa nyeri).¹⁵⁻¹⁷ Pada penelitian tersebut sebanyak 80% pasien sembuh total yaitu tidak adanya kekambuhan setelah selesai terapi sampai dengan observasi ke-5.

dan pons. Pemberian opioid oleh Brown et al. (1999)⁶⁴ dalam penelitiannya menghasilkan efek terapeutik serta perbaikan fungsi yang signifikan. Opioid berfungsi menekan sekresi *substance P* (SP). Perlu diingat bahwa sebanyak 85% pengguna opioid mendapatkan keluhan konstipasi dan sedasi.⁶⁴ Penggunaan Tramadol[®] juga efektif dalam penggunaan jangka pendek.^{65,66}

Obat relaksan otot yang berefek untuk menurunkan tonus otot juga merupakan terapi adjuvan. Hasil penelitian terhadap pemberian relaksan otot pada NPB yang akut selama 2 sampai 4 hari menunjukkan rasa nyeri sebanyak 30%.⁶⁷

Penanggulangan NPB menyangkut biopsikososial mengarah pada permasalahan baik kognitif maupun juga gangguan *mood*. Anti depresan trisiklik, khususnya amitriptilin terbukti bermanfaat untuk penderita nyeri neuropatik. Selain itu peran *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI), misalnya sertraline dan fluvoxamin sangat penting dalam penanggulangan gangguan *mood*. Itulah sebabnya penggunaan anti depresan merupakan bagian dari terapi.⁶⁸

Terapi Nonfarmakologik Akupunktur

Adapun terapi nonfarmakologik yang dibahas dalam tulisan ini adalah terapi akupunktur. Pada awalnya terapi akupunktur merupakan terapi tradisional Cina yang penggunaannya pada hampir semua penyakit adalah dengan memanfaatkan meridian-meridian yang ditemukan dalam tubuh.

Berkembangnya pengetahuan ilmu kedokteran modern melalui penelitian-penelitian, memacu pendalaman tentang mekanisme kerja akupunktur melalui penelitian-penelitian baik di tingkat seluler maupun molekuler. Berikut ini akan dipaparkan mengenai efek terapi akupunktur dan mekanisme kerjanya.

Dasar pengobatan NPB adalah menghilangkan rasa nyeri, memperbaiki fungsi, mereduksi validitas dan mencegah kemungkinan terulang atau menjadi lebih berat.

Hasil beberapa penelitian menunjukkan bahwa terapi akupunktur ternyata berperan sebagai analgesik berkhasiat menghilangkan atau mengurangi rasa nyeri.¹⁵⁻¹⁷ Pada penelitian tersebut sebanyak 80% pasien sembuh total yaitu tidak adanya kekambuhan setelah selesai terapi observasi hari ke-5. Adapun titik yang dipakai *Yaoashu* (GV 2), *Mingmen* (GV 4), *Shenshu* (BL 23), *Chengshan* (BL 57), *Kunlun* (BL 60), *Huantiao* (GB 30), dan *Qiuxu* (GB 40).⁵² Ariasetiani, (2004)¹⁷ melaporkan dari 42 pasien yang dibagi dalam dua kelompok A dan B. Kelompok A menerima penusukan jarum akupunktur dengan titik *Shenshu* (BL23), *Pangguangshu* (BL28), *Huantiao* (GB 30), *Weizhong* (BL 40), *Feiyang* (BL 58), dan *Taixi* (KI 3). Adapun kelompok B menerima plasebopunktur. Terapi diberikan selama enam kali, dua kali se-

minggu. Dari hasil penelitian ini ditemukan nilai *visual analog scale* (VAS) sebelum terapi pada kelompok A (7.08 ± 0.63) dan sesudah terapi (0.24 ± 0.54). Sedangkan kelompok B sebelum terapi (6.05 ± 0.67) dan sesudah terapi (5.29 ± 0.78).

Dari beberapa hasil penelitian yang telah dilakukan serta penjelasan tentang mekanisme kerja akupunktur yang berdasarkan pada proses biologik menyangkut *neurotransmitter*, maka terapi akupunktur dapat berperan sebagai terapi nyeri.^{15,16} Terapi nyeri ini bisa berefek jangka panjang minggu sampai bulanan seperti yang ditemukan pada terapi LBP yang kronik yang disimpulkan sebagai terapi penyembuhan.⁶⁹⁻⁷³

Kesimpulan

Nyeri Punggung Bawah yang berlokasi disekitar punggung bagian bawah bisa disebabkan beragam etiologi dimana prinsip penanggulangannya juga harus berdasarkan pada etiologi. Kerusakan jaringan yang menimbulkan sensasi nyeri ini diakibatkan oleh kelainan struktur akibat degenerasi sehingga menyebabkan ketidakseimbangan neurotransmitter dari jenis-jenis seperti disebutkan di atas. Prinsip terapi NPB terhadap efek terapi farmakologik maupun terapi akupunktur berperan dalam mengatur keseimbangan neurotransmitter termasuk melalui sistem imun. Atas dasar ini maka permasalahan pada NPB sesuai etiologinya dapat ditanggulangi melalui poli terapi baik farmakologik maupun non-farmakologik dalam hal ini terapi akupunktur ataupun kombinasi untuk mencapai hasil yang maksimal.

Daftar Pustaka

1. Kelsey JL, Mundt DJ, Golden AL. Epidemiology of low back pain. In: Jayson MIV (Ed.). *The Lumbal Spine and Back Pain*, 4th Edition, Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992.p.537-549
2. Nachemson A. Latest knowledge of low back pain: a critical look. *Clin Orthop and Related Res* 1992; 279:8-20
3. Papageorgiou AC, Croft PR, Thomas E, et al. Influence of previous pain experience on the episode incidence of low back pain: result from the South Manchester Back Pain study. *Pain* 1996; 66:181-5
4. Purba JS, Rumawas AM. Nyeri punggung bawah: Studi epidemiologi, patofisiologi dan penanggulangan. *Berkala Neurosains* 2006; 7:85-93
5. Borenstein DG. Epidemiology, etiology, diagnostic evaluation, and treatment of low back pain. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:128-34
6. Hoogendoorn WE, van Poppel MN, Bongers PM, et al. Systematic review of psychosocial factors at work and private life as risk factors for back pain. *Spine* 2000; 25:214-2115
7. Spitzer WO. Scientific approach to the assessment and management of activity-related spinal disorders: a monograph for clinicians. Report of the Quebec Task Force on spinal disorders. *Spine* 1987; 12:S1-S59
8. Scheer SJ, Radack KL, O'Brien DR. Randomized controlled trials in industrial low back pain relating to return to work. *Arch Phys Med Rehab* 1995; 76:966-73
9. Deyo RA. Non-operative treatment of low back disorders. In: Frymoyer JW (Ed.). *The Adult Spine: Principles and Practice*. New York, NY: Raven Press, 1991
10. Bogduk N, Van Tulder M and Linton SJ. Low back. In: Justins DM (Ed). *Pain 2005-An Updated Review Refresher Course Syllabus*. Seattle, IASP Press, 2005.p.71-76
11. Bigos S, Bowyer O, Braen G, et al. Acute low back problems in adults. Clinical practice guideline 14. AHCPR Publication No. 95-0642. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Heart Service, US Department of Health and Human Services, 1994
12. Bornstein DG. Chronic low back pain. *Rheuma Dis Clin North Am* 1996; 22:439-56
13. Gow P. Acute low back pain. In: Rowbotham DJ and Macintyre PE (Eds.). *Clinical Pain Management*. Acute Pain, London: Arnold, 2003.p.405-18
14. Raspe H. Back pain. In: Silman AJ, Gochberg MC (Eds.). *Epidemiology of Rheumatic Disease*. Oxford: Oxford University Press, 1993
15. Lovack S, Zdenek, Oswald T. Acupuncture treatment and its effect on low back pain. *Am J Acupuncture* 1987; 15:245-9
16. Kusuma A, Kiswojo. Teori dan praktek ilmu akupunktur. PT Gramedia, Jakarta 1978.p.339-41
17. Ariasetiani D. Efek pengobatan akupunktur moksibusi pada nyeri punggung bawah. Thesis 2004, Departemen Akupunktur RSCM.
18. Eskinazi DP. NIH technology assessment workshop on alternative medicine: acupuncture. Gaithersburg, Maryland, USA, 1994. *J Alternat Complement Medicine* 1996; 2:1-256
19. Tang NM, Dong HW, Wang XM, et al. Cholecystokinin antisense RNA increases the analgesic effect induced by electroacupuncture or low dose mor-

- phine: conversion of low responder rats into high responders. *Pain* 1997; 71: 71-80.
20. Cheng XD, Wu GC, He QZ, et al. Effect of electroacupuncture on the activities of tyrosine protein kinase in subcellular fractions of activated T lymphocytes from the traumatized rats. *Acupunct Electro-Therapeut Res.* 1998; 23:161-70.
 21. Cabýoglu HT, Ergene N, Tan U. The mechanism of acupuncture and clinical application. *Intern J Neuroscience* 2006; 116:115-25
 22. Wyke B. Neurological aspects of low back pain. In: Jayson MI (Ed.). *The lumbar spine and back pain*, 3rd eds. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987.p.189-256
 23. Coppes MH, Marani E, Thomeer RTWM, et al. Innervation of "painful" lumbar discs. *Spine* 1997; 22:2342-50
 24. Hicks GS, Duudleston DN, Russel LD, et al. Low back pain. *Am J Med Sci* 2002; 324:573-604
 25. Saal JS. General principles of diagnostic testing as related to painful lumbar spine disorders: a critical appraisal of current diagnostic techniques. *Spine* 2002; 27:2538-45
 26. Hoyle CH, Thomas PK, Burnstock G, et al. Immunohistochemical localization of neuropeptides and nitric oxide synthesis in sural nerves from Egyptian mummies. *J Auton Nerv Syst* 1997; 67:105-8
 27. Lincoln J, Milner P, Appenzeller O, et al. Innervation of normal human sural and optic nerves by noradrenaline -and peptide containing nervi vasorum and nervorum: effect of diabetes and alcoholism. *Brain Res* 1993; 632: 48-56.
 28. Kruger L. The functional morphology of thin sensory axons: some principles and problems. In: Kumazawa T, Kruger L, Mizumura K (Eds.). *The polymodal receptor: a gateway to pathological*. Progress in Brain Res, vol. 113. New York, Elsevier, 1996.p.255-72
 29. Zochodne DW. Epineurial peptides: a role in neuropathic pain?. *Can J Neurol Sci* 1993; 20:69-72
 30. Cavanaugh JM, Ozaktay AC, Yamashita T, et al. Mechanisms of low back pain. A neurophysiologic and neuroanatomic study. *Clin Orthop* 1997; 335:166-80
 31. Deyo RA. Drug therapy for back pain. Which drugs help which patients. *Spine* 1996; 21:280-2849
 32. Jayson MIV. Presidential address. Why does acute back pain become chronic?. *Spine* 1997; 22:1053-6
 33. Fu H. What is the material base of acupuncture?. *The Nerves!*. Med Hypotheses 2000; 54:358-9
 34. Deng QS. Ionic mechanism of acupuncture on improvement of learning and memory in age mammals. *Am J Chinese Med* 1995; 23:1-9
 35. Hökfelt T, Zhang X, Xu ZQ, et al. Cellular and synaptic mechanisms in transition of pain from acute to chronic. In: Jensen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z (Eds.). *Proceeding 8th World Congress on Pain*. Progress in Pain Res and Management. Seattle: IASP Press, 1997; 8:133-53
 36. Woolf CJ, Doubell TP. The pathophysiology of chronic pain: increased sensitivity to low threshold Ab-fiber inputs. *Opin Neurobiol* 1994; 4:525-34
 37. Chen Z, Hendner J and Hendner T. Substance P induced respiratory excitation is blunted by delta-receptor specific opioids in the rat medulla oblongata. *Acta Physiol Scandinavica* 1996; 157:165-73
 38. Raja SN, Meyer RA, Ringkamp M, et al. Peripheral neural mechanisms of nociception. In: Wall PD, Melzack R (Eds.). *Textbook of Pain*. 4th ed. London: Churchill Livingstone, 1999.p.105-28
 39. Koltzenburg M, Bennett DL, Shelton DL, et al. Neutralization of endogenous NGF prevents the sensitization of nociceptors supplying inflamed skin. *Eur J Neurosci* 1999; 11:1698-704
 40. Besedovsky HD, Del Ray A. Immune-neuroendocrine circuits: Integrative role of cytokines. *Front Neuroendocrinol* 1992; 13:61-94
 41. Purba JS, Raadsheer FC, Hofman MA, et al. Increased number of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of patients with multiple sclerosis. *Neuroendocrinology* 1995; 62:62-70
 42. Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, et al. Towards a mechanism based classification of pain?. *Pain* 1998; 77:227-30
 43. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain state. *Pain* 1995; 63:289-302
 44. Lower TWI, Hassan WV et al. Management of low back pain, clinicians guide to pain. A member of the hodder headline group. London-Sydney-Auckland Co., published in the united states of America by Oxford University Press Inc:N.Y., 1999.p.129-138
 45. Ganglin Y, Zhenghua L. Advanced modern chinese acupuncture therapy. 1st ed. New World Press: Beijing, 2000.p.424-6
 46. Fernandez E, Turk DC. The scope and significance of anger in the experience of chronic pain. *Pain* 1995; 61:165-75
 47. McCracken LM. Learning to live with the pain: acceptance of pain predicts adjustment in persons with chronic pain. *Behav Res Ther* 1998; 74:21-8
 48. Turk DC, Okifuji A, Scharff I. Chronic pain and depression - role of perceived impact and perceived control in different age cohorts. *Pain* 1995; 61:93-101
 49. Wade JB, Price DD, Hamer RM, et al. An emotional component analysis of chronic pain. *Pain* 1990; 40:303-10
 50. Waddell G. *The back pain revolution*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998
 51. Pincus T, William AC. Models and measurements of depression in chronic pain. *J Psychosom Res* 1999; 47:211-9
 52. Eccleston C, Williams A and Morley S. Cognitive-behavior therapy for chronic pain in adults. In: T.S. Jensen, P. R. Wilson and A.S.C. Rice (Eds.). *Arnold, London. Clinical Pain Management, Chronic Pain*, 2003.p.325-333
 53. Kaufmann WE, Worley PF, Pegg J, et al. COX-2, a synaptically induced enzyme, and is expressed by excitatory neurons at postsynaptic site in rat cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:2317-21
 54. Worz R, Muller-Schwepe G, Stroehmann I, et al. Back pain: guidelines for drugs therapy. Utilize the therapeutic spectrum. *MMW-Forsch Med* 2000; 142:27-33
 55. Nachemson A and Jonsson E (Eds). *Neck and back pain: The scientific evidence of causes, diagnosis and treatment*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000
 56. Van Tulder M, Koes BW, Assendelft WJJ, Bouter LM (Eds). *The effectiveness of conservative treatment of acute and chronic LBP*. Amsterdam: EMGO Institute, 1999
 57. Van Tulder M. Low back pain: Summary of systematic review and clinical guidelines. Refresher Course Syllabus, Giamberardino A M (Ed.). IASP Press: Seattle, 2002:267-70
 58. McClean GJ. Does gabapentin have an analgesic effect on background, movement and referred pain?. A randomized, double-blind, placebo controlled study. *Pain Clinic* 2001; 13:103-7
 59. Yildirim K, Sisecioglu M, Karatay S, et al. The effectiveness of gabapentin in patients with chronic radiculopathy. *The Pain Clinic* 2003; 15:213-8
 60. Khromi S, Patsalides A, Paada S, et al. Topiramate in chronic lumbar radicular pain. *J Pain* 2005; 6:829-36
 61. Muehlbacher M, Nickle MK, Kettler C, et al. Topiramate in treatment of patients with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Clin J Pain* 2006; 22:526-31
 62. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, et al. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112:372-80
 63. Furland AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, et al. Opioids for chronic non-cancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006; 174:1789-94
 64. Brown J, Klapow J, Doleys D, et al. Disease-specific and generic health outcome : a model for evaluation of long-term intrathecal opioid therapy in non-cancer low back pain patients. *Clin J Pain* 1999; 15:122-34
 65. Müller FO, Odendaal CL, Müller FR, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of a paracetamol / codein fixed-dose combination with tramadol in patients with refractory chronic back pain. *Arzneimittelforschung* 1998; 48: 675-679.
 66. Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, et al. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. *J Rheumatol* 2000; 27:772-8
 67. Cochrane Back Review Group. Muscle relaxants for nonspecific low back pain: a systematic review within the framework of Cochrane Collaboration. *Spine* 2003; 28:1978-92
 68. Waddell G. Recent developments in low back pain. *Pain* 2002- An Update Review: Refresher Course Syllabus, Giamberardino A M (Ed.). IASP Press, Seattle 2002.p.259-66
 69. Carlsson CP, Sjölund BH. Acupuncture for chronic low back pain: a randomized placebo-controlled study with long-term follow-up. *Clin J Pain* 2001; 17:296-305
 70. Shang C. Electrophysiology of growth control and acupuncture. *Life Sci* 2001; 68:1333-4
 71. Chou R, Huffman LH. Nonpharmacologic therapy for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society / American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Medicine* 2007; 147:492-504
 72. Yun-Tao M, Mila M, Zang H C. *Biomedical Acupuncture for pain management-an integrative approach*. Missouri: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.p.24-35
 73. Cunbo C. Treatment of chronic back pain and neck pain using Scalp Acupuncture: a case study. *Med Acupuncture* 2006; 8:24-25.

1. The 8th Jakarta Nephrology & Hypertention Course Symposium on Hypertention

Tanggal: 23-25 Mei 2008
Tempat: Borobudur Hotel, Jakarta
Sekretariat:
Divisi Ginjal Hipertensi, Dept. Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RS Dr. Cipto Mangunkusumo, Jl. Diponegoro 71, Jakarta Pusat 10430
PO BOX 1169-JKT 13011
Telp.: 021-3149208, 3903873
Faks: 021-3155551
Website: <http://www.pernefri.org>
E-mail: jnhc@cbn.net.id, pernefri@cbn.net.id

2. 3rd National Meeting of Perdici (ISICM) 2008

Tanggal: 11-16 Juni 2008
Tempat: Borobudur Hotel, Jakarta
Sekretariat:
Geoconvex Office & Mailing address: Jl. Kebon Sirih Timur No. 4 Jakarta Pusat 10340
Telp.: 021 3149318-19/ 2305835
Faks: 021 3153352
E-mail: marketing@geoconvex.co.id
Contact Person: Jerry Londa

3. Aging: Scientific & Clinical Perspective

Tanggal: 15 Juni 2008
Tempat: Borobudur Ballroom Novotel Hotel, Solo
Sekretariat:
Panitia Simposium Sumpah Dokter UNS 164 Gd. 6 Lt. 2 RSUD Dr. Moewardi, Solo
Telp.: 0271 9136402, 081548588584
Faks: 0271 735978
E-mail: sumpahdokteruns@gmail.com

4. The 4th Liver Update 2008 & The 16th Annual meeting of Ina ASL/PPHI

Tanggal: 20-22 Juni 2008
Tempat: Hotel Borobudur, Jakarta
Sekretariat:
Global Medica
Telp.: 021 4532202
Faks: 021 4535833/30041027
E-mail: globalmedica@cbn.net.id

5. 3rd Rheumatology & Pain Update 2008

Tanggal: 20-22 Juni 2008
Tempat: Hotel Marriott, Surabaya
Sekretariat:
Perhimpunan Reumatologi Indonesia d/a Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSU Dr. Saiful Anwar Malang, Jl. Jaksa Agung Suprpto No. 2 Malang 65111
Telp: 0341 5467800/357663-4
Faks: 0341 357663
E-mail: pain_update@yahoo.com

6. JACIN 2008 - Symposium and Workshop on the Role of Allergy and Clinical Immunology in Clinical Practice

Tanggal: 27-29 Juni 2008
Tempat: Hotel Borobudur, Jakarta
Sekretariat:
Divisi Alergi & Imunologi Klinik Gedung H-5,

Lantai 3 RSCM, Jl. Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia
Telp.: 021 31902822/3141160
Faks: 021 3904546
E-mail: alergi@centrin.net.id

7. Symposium Surabaya Metabolic Syndrome Update 4 (SUMETSU-4) dan Metabolic Cardiovascular Disease Surabaya Update 2 (MECARSU-2)

Tanggal: 27-29 Juni 2008
Tempat: Shangri-La Hotel, Surabaya
Sekretariat:
Pusat Diabetes dan Nutrisi RSU dr. Soetomo/ FK Unair Jl. Mayjen Dr. Moestopo 6-8 Surabaya 60286
Telp.: 031 5501625/5023866
Faks: 031 5012775
E-mail: globalmedica@cbn.net.id

8. The 8th Asian Conference on Clinical Pharmacy 2008: Toward Harmonisation of Education and Practice of Asian Clinical Pharmacy

Tanggal: 1-4 Juli 2008
Tempat: Hyatt Regency Surabaya Hotel
Sekretariat:
The 8th Asian Conference on Clinical Pharmacy Faculty of Pharmacy Airlangga University Dharmawangsa Dalam Surabaya 60286
Telp.: 62 315033710
Faks: 62 315020514
Email: accp8.indonesia@gmail.com
Website: <http://www.accp8.org>

9. KONAS PDPI 2008: Respiratory Disease & Related Disorders

Tanggal: 2-5 Juli 2008
Tempat: Hotel Horizon, Bandung
Sekretariat:
PT Blesslink Rema Jl. Sunda No. 50A, Bandung 40112
Telp.: 022 4262063
Faks: 022 4262065
Email: blesslinkbdo@cbn.net.id

10. KONAS PERDOSKI XII 2008

Tanggal: 2-5 Juli 2008
Tempat: Hotel Aston, Palembang
Sekretariat:
Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin UNSRI/RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang, Jl. Jend. Sudirman Km 3,5 Palembang 30126
Telp.: 0711 315524
Faks: 0711 314172
Email: konas12perdoski@yahoo.com

11. 14th ACPID & 14th KONIKA 2008 Congress

Tanggal: 5-9 Juli 2008
Tempat: Shangri-La Hotel, Surabaya
Sekretariat:
Indonesia Pediatric Society (CIPS) east java branch Departement of Pediatrics, Medical Faculty Airlangga University Dr. Soetomo Hospitals Jl. Dr. Moestopo 6-8, Surabaya 60286
E-mail: sekretariat@konika.acpid.com

Telp.: 62-31-5501748, 5015218
Faks: 32-31-5015218
Website: <http://www.konika.acpid.com/>

12. Diabetes, Obesity and Cardiovascular LINK 2008

Tanggal: 11-12 Juli 2008
Tempat: Wisma Nusantara, Jakarta
Sekretariat:
Graha Pratama Building 4th Fl. Jl. Raya Mangga Besar 137-139 Jakarta
Telp.: 021 6010500 ext 7267
Faks: 021 62200137
Email: pb@persadia.org

13. The 34th IOA Annual - The 1st Indonesian Ophthalmologists Association and Singapore Ophthalmology Joint Meeting

Tanggal: 9-11 Agustus 2008
Tempat: Clarion Hotel & Convention, Makassar
Sekretariat:
PERDAMI (Perhimpunan Dokter Spesialis Mata Indonesia) Department of Ophtalmology University of Indonesia, Jl. Salemba raya No. 6 Jakarta 10430
Telp.: 021-580678
Faks: 021-580678
E-mail: perdami_sulsel@yahoo.co.id
perdami@indo.net.id

14. 15th International Symposium on Critical Care 2008

Tanggal: 11-19 Agustus 2008
Tempat: Kartika Plaza Discovery, Bali
Sekretariat:
Geoconvex Office & Mailing Adress Jl. Kebon Sirih Timur 4 Jakarta Pusat 10340
Telp.: 021 3149208, 3903873
Faks: 021 3155551
Website: <http://www.pernefri.org>
E-mail: jnhc@cbn.net.id, pernefri@cbn.net.id

15. Indonesia Internatoional Pharma Expo

Tanggal: 20-23 Agustus 2008
Tempat: Jakarta International Expo (JIExpo) Kemayoran, Jakarta
Sekretariat:
Krista Exhibition, Jl. Blandongan 28DG, Jakarta
Telp.: 62-21-6345861, 6345862, 6334581
Faks: 62-21-6340140, 6342113
E-mail: marketing@geoconvex.co.id
Contact Person: Jerry Londa

16. National Seminar PASTI- PERPASTI-JAK IMAGE 2008

Tanggal: 22-24 Agustus 2008
Tempat: Borobudur Hotel, Jakarta
Sekretariat:
Global Medica, Jl. Janur Indah V Blok LA 15 No. 7, Jakarta
Telp.: 021-4532202
Faks: 021-4535833
E-mail: globalmedica@cbn.net.id
sekretariatpasti@yahoo.co.id
Contact Person: Yuni, Yenny

Pembaca yang budiman,

Jurnal **MEDICINUS** melayani permintaan *literatur services* hanya dengan melalui Tim Promosi Dexa Medica Group. Di bawah ini akan diberikan daftar isi beberapa jurnal terbaru yang dapat anda pilih. Bila anda menginginkannya, mohon halaman ini difotokopi, artikel yang dimaksud diberi tanda dan dikirimkan ke atau melalui Tim Promosi.

- ☐ **Comondental infections in the primary care setting.** American Academy of Family Physicians 2008; 77(5):797-802,806
- ☐ **Pharmacological management of adult depression.** American Academy of Family Physicians 2008; 77(6):785-92, 795-6
- ☐ **Adult-onset still's disease. Pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic advances.** Drugs 2008; 68(3):319-37
- ☐ **Levofloxacin. A review of its use as a high-dose, short-course treatment for bacterial infection.** Drugs 2008; 68(4):535-65
- ☐ **Drugs for cardiovascular disease prevention in women. Implications of the AHA guidelines - 2007 update.** Drugs 2008; 68(3):339-58
- ☐ **Treatment of acute severe hypertension. Current and newer agents.** Drugs 2008; 68(3):283-97
- ☐ **Skin autofluorescence. A tool to identify type 2 diabetic patients at risk for developing microvascular complications.** Diabetes Care 2008; 31:517-21
- ☐ **Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients.** Diabetes care 2008; 31:199-203
- ☐ **Spinal manipulative therapy for low back pain. A meta analysis of effectiveness relative other therapies.** Annals of Internal Medicine 2008; 138:871-81
- ☐ **Chikungunya fever in travelers returning to Europe from the Indian ocean region, 2006.** Emerging Infectious Diseases 2008; 14(3):416-22
- ☐ **Vaccine protection against staphylococcus pneumonia.** The Journal of Experimental Medicine 2008; 205(2):287-94
- ☐ **Comparison of strategies for sustaining weight loss. The Weight loss maintenance randomized controlled trial.** JAMA 2008; 299(10):1139-48
- ☐ **Growth hormone enhances thymic function in HIV-1 - infected adults.** The Journal of Clinical Investigation 2008; 118(3):1085-98
- ☐ **Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures.** The Journal of Clinical Investigation 2008; 118(2):421-8
- ☐ **Lumbar spinal stenosis.** The New England Journal of Medicine 2008; 358:818-25
- ☐ **Aprotinin during coronary-artery bypass grafting and risk of death.** The New England Journal of Medicine 2008; 358(8):771-83
- ☐ **EGFR antagonists in cancer treatment.** The New England Journal of Medicine 2008; 358:1160-74
- ☐ **Use of nasal continuous positive airway pressure during retrieval of neonates with acute respiratory distress.** <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/peds.2007-0251v1>