



PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN LXIII

---

*Update Management  
of Infectious Diseases and  
Gastrointestinal Disorders*

---

*Penyunting:*

*Sri Rezeki Hadinegoro  
Muzal Kadim  
Yoga Devaera  
Nikmah Salamia Idris  
Cahyani Gita Ambarsari*

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA  
DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN ANAK**

## **Hak Cipta dilindungi Undang-undang**

---

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh buku dengan cara dan dalam bentuk apapun juga tanpa seizin penulis dan penerbit

Diterbitkan oleh:

Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM

Cetakan Pertama 2012

ISBN 978-979-8271-41-0

---

## Kata Sambutan

### Ketua Departemen IKA FKUI - RSCM

---

Assalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Para sejawat yang terhormat,

Penyakit infeksi dan gastroenterologi di bidang pediatrik sering kita hadapi dalam praktik klinis sehari-hari. Ilmu pengetahuan berkembang sangat pesat dan masyarakat bersikap semakin kritis terhadap praktik profesi kedokteran. Oleh sebab itu kita harus senantiasa meningkatkan dan memperbarui kompetensi dalam menangani berbagai masalah medis pada anak. Melalui penyelenggaraan Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan (PKB) IKA LXIII dengan tema Update Management of Infectious Diseases and Gastrointestinal Disorders, Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM berusaha memfasilitasi proses pengembangan profesionalitas berkelanjutan, khususnya di bidang penyakit infeksi dan gastroenterologi.

Untuk kesinambungan penyebarluasan ilmu, kami menerbitkan buku kumpulan naskah ini yang merangkum pembahasan mengenai berbagai penatalaksanaan terkini penyakit infeksi dan gastroenterologi di bidang pediatrik.

Saya menyampaikan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada Tim PKB IKA serta berbagai pihak yang telah memberi kontribusi besar dalam pelaksanaan PKB IKA LXIII termasuk dalam penerbitan buku ini. Saya yakin buku ini akan bermanfaat bagi para pembaca khususnya dan kesejahteraan anak Indonesia pada umumnya. Semoga Allah senantiasa meridhai usaha kita semua.

Wassalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Jakarta, Juni 2012

Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM

**Prof. DR. Dr. Bambang Supriyatno SpA(K)**

NIP: 19601122986011001



---

## Kata Sambutan

### Ketua Panitia PKB IKA LXIII

---

Sesuai dengan salah satu fungsi tridharma perguruan tinggi, maka Departemen IKA FKUI-RSCM senantiasa menyelenggarakan Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan (PKB) dan Pengembangan Profesionalisme Berkelanjutan secara teratur dan berkesinambungan. Penyakit infeksi dan masalah saluran cerna merupakan masalah medis yang kerap dijumpai pada pasien anak, terutama di negara tropis seperti halnya Indonesia. Topik tersebut yang akan diangkat di PKB IKA LXIII kali ini sebagai topik pilihan.

Food or waterborne disease seperti diare dan demam tifoid merupakan kasus sehari-hari yang kerap dijumpai di tempat praktek. Demam berdarah dengue masih merupakan vector-borne disease yang endemis di Indonesia termasuk Jakarta dan sekitarnya serta beberapa provinsi di Indonesia. Infeksi saluran cerna akibat *Helicobacter pylori* dan tata laksana kolestasis akibat atresia bilier memerlukan dana yang tidak sedikit, di samping tata laksana non-communicable disease a.l GERD pada bayi/anak. Beberapa kondisi tersebut di atas merupakan burden diseases yang saat ini masih dihadapi oleh sejawat, baik sebagai praktisi maupun sebagai pemangku jabatan di bidang kesehatan.

Pada PKB IKA LXIII kali ini akan dibahas diagnosis dan tata laksana terkini beberapa penyakit infeksi dan masalah saluran cerna yang masih merupakan burden disease tersebut, lengkap dengan pemilihan antibiotik yang bijaksana, serta bagaimana mengendalikan risiko resistensi antibiotik, di samping konsekuensi yang akan dihadapi pada pemakaian antibiotik yang tidak bijaksana.

Besar harapan kami sebagai penyelenggara PKB LXIII kali ini agar topik-topik yang disampaikan dapat memberikan informasi terkini yang berharga demi peningkatan pengetahuan dan pelayanan para sejawat dokter.

Selamat mengikuti PKB LXIII IKA FKUI-RSCM di Jakarta.

Wassalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Jakarta, Juni 2012

DR. Dr. Pramita G. Dwipoerwantoro, Sp.A(K)



---

## Kata Pengantar

---

Assalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM pada tanggal 17-18 Juni 2012 ini menyelenggarakan Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan (PKB) ke-63 di Hotel Ritz-Carlton, Jakarta. Tema PKB ini adalah Update Management of Infectious Diseases and Gastrointestinal Disorders. Tema yang dipilih adalah mengenai penyakit infeksi dan gastrointestinal karena para klinisi banyak menemui kasus ini dalam praktik sehari-hari. Penyakit infeksi terutama tifoid, demam dengue, dan diare merupakan kasus yang sangat sering kita temui, namun ternyata dalam praktiknya para dokter dapat bersikap tidak tepat dalam melakukan penegakan diagnosis, pemberian terapi, termasuk pula dalam penggunaan antibiotik pada kasus-kasus tersebut.

Pendekatan terkini diare persisten dan inflammatory bowel disease juga dibahas dalam PKB ini. Mengingat dukungan nutrisi sangat memengaruhi keberhasilan manajemen diare persisten, buku ini juga memberi informasi mengenai pemberian gizi pada diare persisten.

Dalam bidang hepatologi, secara epidemiologi kasus atresia bilier jarang kita temui. Namun atresia bilier ini dapat memberi dampak yang besar terhadap kesehatan juga kualitas hidup pasien sendiri maupun keluarganya. Atresia bilier seringkali terlambat didiagnosis, padahal kecepatan dalam menegakkan diagnosis dan kecepatan tata laksananya sangat menentukan prognosis.

Dalam penyakit saluran gastrointestinal bagian atas, refluks gastroesofageal dan sakit perut berulang adalah kasus yang sering membuat orangtua berulang kali membawa anaknya berobat ke dokter spesialis anak. Namun ada kalanya para dokter tidak memberi terapi termasuk edukasi dengan tepat sehingga anak seolah tidak kunjung sembuh, dan menyebabkan orangtua melakukan doctor shopping.

Pemberian antibiotik menjadi isu yang mengemuka saat ini, karena meningkatnya resistensi bakteri terhadap antibiotik akibat penggunaannya yang kerap kali tidak rasional. Dari buku ini kita akan memperoleh informasi tentang langkah-langkah menggunakan antibiotik dengan tepat.

Kami mengucapkan terima kasih kepada seluruh penulis yang memberikan waktunya untuk menyiapkan naskah dalam buku ini. Kami sangat yakin bahwa buku ini akan bermanfaat bagi para pembaca, memperbaiki kualitas pelayanan

para klinisi dalam praktik, dan meningkatkan kesehatan anak Indonesia. Semoga kita senantiasa bersemangat untuk memperbarui dan meningkatkan pengetahuan dan keterampilan klinis kita.

Wassalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Penyunting



---

## Tim PKB FKUI-RSCM

---

<b>Ketua</b>	: Prof. DR. Dr. Sri Rezeki S. Hadinegoro, Sp.A(K)
<b>Wakil Ketua</b>	: Dr. Endang Windiastuti, Sp.A(K), MMed(Paed)
<b>Sekretaris</b>	: Dr. Sudung O. Pardede, Sp.A(K)
<b>Bendahara</b>	: Dr. Bernie Endyarni, Sp.A(K)
<b>Anggota</b>	: 1. DR. Dr. Zakiudin Munasir, Sp.A(K) 2. Dr. H. F. Wulandari, Sp.A(K), MMed(Imaging) 3. DR. Dr. Rini Sekartini, Sp.A(K) 4. Dr. Muzal Kadim, Sp.A(K) 5. Dr. Titis Prawitasari, Sp.A(K) 6. Dr. R. Setyo Handryastuti, Sp.A(K)

---

## Susunan Panitia

---

<b>Pembina</b>	Dekan FKUI
<b>Penasehat</b>	Prof. DR. Dr. Bambang Supriyatno, Sp.A(K) Ketua Departemen IKA FKUI-RSCM
<b>Pengarah</b>	DR. Dr. Mulyadi M. Djer, Sp.A(K) Koord. Litbang Departemen IKA FKUI-RSCM Prof. DR. Dr. Sri Rezeki Hadinegoro, Sp.A(K) Ketua Tim PKB Dr. Endang Windiastuti, Sp.A(K), MMed(paed) Wakil Ketua Tim PKB Dr. Sudung O. Pardede, Sp.A(K) Sekretaris Tim PKB

### PANITIA PELAKSANA

<b>Ketua</b>	DR. Dr. Pramita G. Dwipoerwantoro, Sp.A(K)
<b>Wakil Ketua</b>	Dr. Ari Prayitno, Sp.A
<b>Sekretaris</b>	Dr. H.F. Wulandari, Sp.A(K), MMed(Imaging)
<b>Bendahara</b>	Dr. Mulya R. Karyanti, Sp.A(K)
<b>Seksi Dana</b>	Prof. DR. Dr. Bambang Supriyatno, Sp.A(K) Prof. DR. Dr. Sri Rezeki Hadinegoro, Sp.A(K) Prof. Dr. Jose R.L. Batubara, PhD, Sp.A(K) Dr. Badriul Hegar, PhD, Sp.A(K) DR. Dr. Hanifah Oswari, Sp.A(K) Dr. Hindra I. Satari, Sp.A(K), MTropPaed
<b>Seksi Ilmiah</b>	Prof. DR. Dr. Sri Rezeki Hadinegoro, Sp.A(K) Dr. Muzal Kadim, Sp.A(K) Dr. Yoga Devaera, Sp.A Dr. Nikmah Salaria Idris, Sp.A Dr. Cahyani Gita Ambarsari, Sp.A
<b>Seksi Perlengkapan, Dokumentasi &amp; Pameran</b>	Dr. Hikari A. Sjakti, Sp.A(K) Dr. R. Setyo Handryastuti, Sp.A(K) Dr. Eka Laksmi Hidayati, Sp.A(K)
<b>Seksi Sidang</b>	Dr. Irene Yuniar, Sp.A Dr. Wahyuni Indawati, Sp.A
<b>Seksi Konsumsi</b>	Dr. Rosalina D. Roeslani, Sp.A(K) Dr. Rismala Dewi, Sp.A(K)

---

## Daftar Penulis

---

**Dr. Ari Prayitno, Sp.A**

Divisi Infeksi Penyakit Tropis  
Departemen Ilmu Kesehatan Anak  
FKUI - RSCM

**Dr. Badriul Hegar, PhD, Sp.A(K)**

Divisi Gastro-Hepatologi  
Departemen Ilmu Kesehatan Anak  
FKUI - RSCM

**Dr. H. F. Wulandari, Sp.A(K), MMed(Imaging)**

Divisi Pencitraan  
Departemen Ilmu Kesehatan Anak  
FKUI - RSCM

**DR. Dr. Hanifah Oswari, Sp.A(K)**

Divisi Gastro-Hepatologi  
Departemen Ilmu Kesehatan Anak  
FKUI - RSCM

**Dr. Hindra I. Satari, Sp.A(K), MTropPaed**

Divisi Infeksi Penyakit Tropis  
Departemen Ilmu Kesehatan Anak  
FKUI - RSCM

**Dr. Mulya R. Karyanti, Sp.A(K)**

Divisi Infeksi Penyakit Tropis  
Departemen Ilmu Kesehatan Anak  
FKUI - RSCM

**Dr. Muzal Kadim, Sp.A(K)**  
Divisi Gastro-Hepatologi  
Departemen Ilmu Kesehatan Anak  
FKUI - RSCM

**Prof. DR. Dr. Rianto Setiabudy, Sp.F(K)**  
Departemen Farmakologi  
FKUI - RSCM

**DR. Dr. Pramita G. Dwipoerwantoro, Sp.A(K)**  
Divisi Gastro-Hepatologi  
Departemen Ilmu Kesehatan Anak  
FKUI - RSCM

**Dr. Sastiono, Sp..B, Sp.BA(K)**  
Departemen Bedah  
FKUI - RSCM

**Prof. DR. Dr. Sri Rezeki Hadinegoro, Sp.A(K)**  
Divisi Infeksi Penyakit Tropis  
Departemen Ilmu Kesehatan Anak  
FKUI - RSCM

**Prof. Dr. Taralan Tambunan, Sp.A(K)**  
Divisi Nefrologi  
Departemen Ilmu Kesehatan Anak  
FKUI - RSCM

**Dr. Titis Prawitasari, Sp.A(K)**  
Divisi Nutrisi dan Penyakit Metabolik  
Departemen Ilmu Kesehatan Anak  
FKUI - RSCM

---

## Daftar isi

---

Kata Sambutan Ketua Departemen IKA FKUI - RSCM.....	iii
Kata Sambutan Ketua Panitia PKB IKA LXIII.....	v
Kata Pengantar.....	vii
Tim PKB FKUI-RSCM.....	ix
Susunan Panitia .....	x
Daftar Penulis .....	xi
Pemeriksaan Diagnostik Terkini untuk Demam Tifoid .....	1
<i>Mulya Rahma Karyanti</i>	
Pilihan Terapi Antibiotik untuk Demam Tifoid .....	9
<i>Ari Prayitno</i>	
<i>New Dengue Case Classification</i> .....	16
<i>Sri Rezeki S Hadinegoro</i>	
<i>Pitfalls</i> pada Diagnosis dan Tata Laksana Infeksi Dengue.....	27
<i>Hindra Irawan Satari</i>	
Pemilihan Terapi Cairan untuk Demam Berdarah Dengue.....	40
<i>Mulya Rahma Karyanti</i>	
Tata Laksana Diare Persisten pada Anak.....	51
<i>Pramita G Dwipoerwantoro</i>	
<i>Inflammatory Bowel Disease (IBD)</i> pada Anak .....	58
<i>Muzal Kadim</i>	
Tata Laksana Nutrisi pada Diare Persisten .....	69
<i>Titis Prawitasari</i>	

<b>Deteksi Dini Atresia Bilier .....</b>	<b>79</b>
<i>Hanifah Oswari</i>	
<b>Bagaimana Pencitraan (Imaging) dapat Mendeteksi Atresia Bilier? .....</b>	<b>86</b>
<i>H F Wulandari</i>	
<b>Prosedur Kasai pada Atresia Bilier .....</b>	<b>91</b>
<i>Sastiono</i>	
<b>Konsensus Gastroesofageal Refluks pada Bayi dan Anak .....</b>	<b>93</b>
<i>Badriul Hegar</i>	
<b>Infeksi Helicobacter Pylori pada Anak .....</b>	<b>102</b>
<i>Muzal Kadim</i>	
<b>Penggunaan Antibiotik yang Baik dan Benar pada Anak .....</b>	<b>113</b>
<i>Rianto Setiabudy</i>	
<b>Pencegahan dan Pengendalian Infeksi Rumah Sakit.....</b>	<b>120</b>
<i>Hindra Irawan Satari</i>	
<b>Antimicrobial Resistance Control Program.....</b>	<b>132</b>
<i>Taralan Tambunan</i>	

---

---

# Pemeriksaan Diagnostik Terkini untuk Demam Tifoid

Mulya Rahma Karyanti

Tujuan:

1. Mengetahui epidemiologi dan gejala klinis demam tifoid
2. Mengetahui pemeriksaan penunjang demam tifoid yang tepat
3. Mengetahui interpretasi hasil pemeriksaan penunjang demam tifoid

Demam tifoid masih merupakan penyakit yang sering terjadi di negara berkembang, namun pemeriksaan diagnostik yang adekuat belum selalu tersedia. Demam enterik merupakan penyakit yang disebabkan beberapa serovar *Salmonella enterica* termasuk *S. typhi* dan *S. paratyphi A*. Walaupun secara global *S. typhi* merupakan penyebab utama, infeksi *S. paratyphi A* juga terjadi di beberapa bagian dunia dan berhubungan dengan pengunjung turis. Namun demikian, *S. paratyphi B* dan *C* jarang ditemukan. Makalah ini terutama akan membahas infeksi *S. typhi* dan penyakit demam tifoid.<sup>1,2</sup>

## Epidemiologi dan gejala klinis demam tifoid

Beberapa negara sudah menjalankan imunisasi tifoid sesuai rekomendasi *World Health Organization* (WHO) sehingga sulit menentukan prevalens penyakit tersebut di dunia. Beberapa sistem surveilans untuk kasus demam tifoid di negara berkembang sangat terbatas, terutama di tingkat komunitas, sehingga prevalens penyakit yang sesungguhnya sangat sulit diperoleh. Data surveilans yang tersedia menunjukkan bahwa pada tahun 2000, estimasi penyakit adalah sebanyak 21.650.974 kasus, kematian terjadi pada 216.510 kasus tifoid dan 5.412.744 pada penyakit paratifoid. Data tersebut diekstrapolasi dari beberapa penelitian sehingga dapat kurang tepat, apalagi karena pemeriksaan penunjang diagnosis yang tidak akurat.

Manifestasi gejala klinis demam tifoid dan derajat beratnya penyakit bervariasi pada populasi yang berbeda. Sebagian besar pasien yang dirawat di rumah sakit (RS) dengan demam tifoid berusia 5-25 tahun. Namun, beberapa penelitian di komunitas menunjukkan bahwa demam tifoid dapat terjadi pada

usia kurang dari 5 tahun dengan gejala non-spesifik yang secara klinis tidak tampak seperti tifoid.<sup>1,3,4</sup>

Demam tifoid merupakan penyakit demam yang sering ditemukan di negara berkembang. Pemberian antibiotik menyebabkan perubahan gejala klinis demam tifoid sehingga gejala demam klasik yang meningkat secara perlahan seperti *stepladder* dan toksisitas jarang ditemukan. Namun resistensi antimikroba sering menyebabkan gejala penyakit menjadi berat dan terjadi komplikasi.

Banyak faktor yang mempengaruhi derajat beratnya penyakit dan gejala klinis infeksi, yaitu lamanya penyakit sebelum diberikan antimikroba yang tepat, pemilihan antimikroba, umur pasien, riwayat imunisasi, virulensi *strain* bakteri, jumlah kuantitas inokulum yang tertelan, dan beberapa faktor dari status imun pejamu.

Setelah seorang terinfeksi *S. typhi*, periode asimtomatik berlangsung 7 sampai 14 (kisaran 3-60) hari. Awitan bakteremia ditandai gejala demam dan malaise. Pasien pada umumnya datang ke RS menjelang akhir minggu pertama setelah terjadi gejala demam, gejala mirip influenza, nyeri kepala, anoreksia, mual, nyeri perut, batuk kering dan mialgia. Lidah kotor, nyeri abdomen, diare, hepatomegali dan splenomegali sering ditemukan. Bradikardia relatif dan konstipasi dapat ditemukan pada demam tifoid, namun bukan gejala yang konsisten ditemukan di beberapa daerah geografis lainnya. Demam akan meningkat secara progresif dan pada minggu kedua, demam seringkali tinggi dan menetap (39-40 derajat celsius). Beberapa *rose spot*, lesi makulopapular dengan diameter sekitar 2-4 mm, dilaporkan pada 5%-30% kasus yang tampak terutama pada abdomen dan dada.

Komplikasi terjadi pada 10%-15% kasus yang menderita penyakit lebih dari 2 minggu. Komplikasi yang sering terjadi adalah perforasi saluran cerna (10%) dan ensefalopati tifoid (10-40%). Oleh karena itu, pemeriksaan diagnostik baru memegang peran penting untuk mengetahui insidens kasus demam tifoid di suatu negara dan program jadwal imunisasi disesuaikan dengan prevalens penyakit di negara masing-masing. Perkembangan alat uji diagnostik untuk demam tifoid yang murah dapat dipercaya dapat memberi manfaat jangka panjang dalam mengendalikan dan mengobati penyakit tersebut.<sup>3</sup>

Gejala penyakit demam tifoid yang terjadi di RSCM tahun 2008 sampai 2011 tertera pada Tabel 1. Gambaran gejala klinis dapat berbeda berdasarkan penyakit komorbiditas dan pemberian antibiotik sebelumnya. Gejala demam tifoid yang mengalami *multidrug resistant* lebih berat, disertai kejadian toksik, komplikasi, dan mortalitas yang lebih tinggi. Kendati penilaian klinis demam tifoid dapat sulit, sebaiknya ada protokol algoritme penegakan diagnosis demam tifoid di daerah endemis sehingga tata laksana menjadi adekuat.



**Tabel 1. Gambaran manifestasi klinis demam tifoid dengan biakan darah *S. typhi* positif di RSCM tahun 2008-2011.**

Karakteristik	N (%)
Jumlah kasus	40
Umur (tahun)	
< 1	1(2.5)
1 to 4	4 (10)
5 to 9	19(47.5)
> 10	16 (40)
Jenis kelamin	
Laki	19 (47.5)
Perempuan	21 (52.5)
Nyeri abdomen	18 (45)
Lokasi nyeri abdomen	
Epigastrium	11 (27.5)
Hipokondrium kanan	1 (2.5)
Hipokondrium kiri	2 (5)
Seluruh abdomen	4 (10)
Muntah	28 (70)
Pola defekasi	
Diare	13 (32.5)
Konstipasi	4 (10)
Data tidak tersedia	23 (57.5)

## Pemeriksaan penunjang demam tifoid dan interpretasinya

Sampai saat ini, baku emas diagnosis demam tifoid adalah pemeriksaan biakan empedu walaupun hanya 40%-60% kasus biakan positif, terutama pada awal perjalanan penyakit. Biakan spesimen tinja dan urin menjadi positif setelah akhir minggu pertama infeksi, namun sensitivitasnya lebih rendah. Di negara berkembang, ketersediaan dan penggunaan antibiotik secara luas, menyebabkan sensitivitas biakan darah menjadi rendah. Biakan sumsum tulang lebih sensitif, namun sulit dilakukan dalam praktek, invasif, dan kurang digunakan untuk kesehatan masyarakat.

### a. Pemeriksaan hematologi

Pemeriksaan hematologi untuk demam tifoid tidak spesifik. Hitung leukosit yang rendah sering berhubungan dengan demam dan toksisitas penyakit, namun kisaran jumlah leukosit bisa lebar. Pada anak yang lebih muda leukositosis bisa mencapai 20.000-25.000/mm<sup>3</sup>. Trombositopenia dapat merupakan marker penyakit berat dan disertai dengan koagulasi intravaskular diseminata. Pemeriksaan fungsi hati dapat berubah, namun gangguan hati yang bermakna jarang ditemukan.<sup>1</sup>

## b. Pemeriksaan Widal

Pemeriksaan Widal mengukur kadar antibodi terhadap antigen O dan H *S. typhi* dan sudah digunakan lebih dari 100 tahun. Pemeriksaan Widal memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang rendah dan penggunaannya sebagai satu-satunya pemeriksaan penunjang di daerah endemis dapat mengakibatkan *overdiagnosis*. Kadar aglutinin tersebut diukur dengan menggunakan pengenceran serum berulang. Pada umumnya antibodi O meningkat di hari ke-6-8 dan antibodi H hari ke 10-12 sejak awal penyakit.<sup>5</sup>

Interpretasi pemeriksaan Widal harus dilakukan secara hati-hati karena beberapa faktor mempengaruhi hasilnya, antara lain stadium penyakit, pemberian antibiotik, teknik laboratorium, endemisitas penyakit tifoid, gambaran imunologi masyarakat setempat, dan riwayat imunisasi demam tifoid. Sensitivitas dan spesifisitas rendah tergantung kualitas antigen yang digunakan bahkan dapat memberikan hasil negatif pada 30% sampel biakan positif demam tifoid.<sup>5</sup>

Pemeriksaan Widal memiliki sensitivitas 40%, spesifisitas 91,4%, dan nilai prediksi positif 80%. Hasil pemeriksaan Widal positif palsu dapat terjadi oleh karena reaksi silang dengan *non-typhoidal Salmonella*, *enterobacteriaceae*, pemeriksaan dilakukan di daerah endemis infeksi dengue dan malaria, riwayat imunisasi tifoid, dan preparat antigen komersial yang bervariasi serta standardisasi yang kurang baik. Pemeriksaan Widal seharusnya dilakukan 1-2 minggu kemudian sehingga kenaikan 4 kali, terutama aglutinin O memiliki nilai diagnostik yang penting untuk demam tifoid. Titer aglutinin O yang positif dapat berbeda dari  $>1/80^6$  sampai  $>1/320$  antar laboratorium tergantung endemisitas demam tifoid di masyarakat setempat dengan catatan 8 bulan terakhir tidak mendapat vaksinasi atau baru sembuh dari demam tifoid.<sup>5,7</sup>

Pemeriksaan Widal pada serum akut satu kali saja tidak mempunyai arti penting dan sebaiknya dihindari oleh karena beberapa alasan, yaitu variabilitas alat pemeriksaan, kesulitan memperoleh titer dasar dengan kondisi stabil, paparan berulang *S. typhi* di daerah endemis, reaksi silang terhadap non-*Salmonella* lain, dan kurangnya kemampuan *reproduksibilitas* hasil pemeriksaan tersebut. Pemeriksaan serologi untuk aglutinin *Salmonella* seperti pemeriksaan Widal bahkan tidak dianjurkan.<sup>8</sup>

## c. Pemeriksaan serologi terhadap spesimen darah

Pemeriksaan diagnostik baru saat ini tersedia, seperti Typhidot atau Tubex yang mendeteksi antibodi IgM antigen spesifik O9 lipopolisakarida *S. typhi*. Dalam dua dekade ini, pemeriksaan antibodi IgM dan IgG spesifik terhadap antigen *S. typhi* berdasarkan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) berkembang.

Antigen dipisahkan dari berbagai struktur subselular organisme antara lain: liposakarida (LPS), outer membrane protein (OMP), flagella (d-H), dan kapsul (virulence [Vi] antigen). Telah banyak penelitian yang membuktikan bahwa pemeriksaan ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas hampir 100% pada pasien demam tifoid dengan biakan darah positif *S. typhi*. Pemeriksaan antibodi IgM terhadap antigen O9 lipopolisakarida *S. typhi* (Tubex)<sup>R</sup> dan IgM terhadap *S. typhi* (Typhidot)<sup>R</sup> memiliki sensitivitas dan spesifitas berkisar 70% dan 80%.<sup>9,2, 10</sup> Tabel 2 memperlihatkan perbandingan beberapa pemeriksaan penunjang untuk demam tifoid.

Pemeriksaan serologi tersebut dapat dibaca secara visual dalam waktu 10 menit dengan membandingkan warna akhir reaksi terhadap skala warna dan nilai  $\geq 6$  dianggap sebagai positif kuat. Namun interpretasi hasil serologi yang positif harus dilakukan secara hati-hati pada kasus tersangka demam tifoid di daerah endemis karena IgM dapat bertahan sampai 3 bulan, sedangkan IgG sampai 6 bulan.<sup>11</sup>

**Tabel 2. Perbandingan beberapa pemeriksaan penunjang untuk demam tifoid.<sup>1</sup>**

Uji diagnostik Pemeriksaan mikrobiologi	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	Keterangan
Biakan darah	40-80	NA	Baku emas, namun sensitivitas rendah di daerah endemis karena penggunaan antibiotik yang tinggi, sehingga spesifisitas sulit diestimasi
Biakan sumsum tulang	55-67	30	Sensitivitas tinggi, namun invasif dan terbatas penggunaannya
Biakan urin	58	NA	Sensitivitas bervariasi
Biakan tinja	30	NA	Sensitivitas rendah di negara berkembang dan tidak digunakan secara rutin untuk pemantauan
Diagnostik molekular			
PCR	100	100	Menjanjikan, namun laporan awal menunjukkan sensitivitas mirip biakan darah dan spesifisitas rendah
Nested PCR	100	100	Menjanjikan dan menggantikan biakan darah sebagai baku emas baru
Diagnostik serologi			
Widal	47-77	50-92	Klasik dan murah. Hasil bervariasi di daerah endemis, perlu standarisasi dan kualitas kontrol dari reagen
Typhidot	66-88	75-91	Sensitivitas lebih rendah dari Typhidot-M
Typhidot-M	73-95	68-95	Sensitivitas dan spesifisitas lebih tinggi
Tubex	65-88	63-89	Hasil menjanjikan dan harus diuji di tingkat komunitas
Lainnya			
Deteksi antigen urin	65-95	NA	Data awal

NA = not available

#### **d. Pemeriksaan PCR**

Pemeriksaan *whole blood culture* PCR terhadap *S. typhi* hanya membutuhkan waktu kurang dari 8 jam dan memiliki sensitivitas yang tinggi sehingga lebih unggul dibanding pemeriksaan biakan darah biasa yang membutuhkan waktu 5-7 hari.<sup>12</sup> *In-flagelin* PCR terhadap *S. typhi* memiliki sensitivitas 93,58% dan spesifisitas 87,9%.<sup>13</sup> Pemeriksaan *nested polymerase chain reaction* (PCR) menggunakan primer H1-d dapat digunakan untuk mengamplifikasi gen spesifik *S. typhi* dari darah pasien dan merupakan pemeriksaan diagnostik cepat yang menjanjikan. <sup>1</sup> Pemeriksaan *nested* PCR terhadap gen flagelin (fliC) dari *S. typhi* dapat dideteksi dari spesimen urin 21/22 (95.5%), diikuti dari spesimen darah 20/22 (90%), dan tinja 15/22 (68.1%).<sup>14</sup>

#### **e. Pemeriksaan serologi dari spesimen urin**

Pemeriksaan ELISA terhadap antibodi monoklonal spesifik antigen 9 grup D *Salmonella* dari spesimen urin pada satu kali pemeriksaan memiliki sensitivitas 65%, namun pemeriksaan urin secara serial menunjukkan sensitivitas 95%.<sup>15</sup> Pemeriksaan ELISA menggunakan antibodi monoklonal terhadap antigen 9 somatik (O9), antigen d flagella (d-H), dan antigen virulensi kapsul (Vi) pada spesimen urin memiliki sensitivitas tertinggi pada akhir minggu pertama, yaitu terhadap ketiga antigen Vi terdeteksi pada 9 kasus (100%), O9 pada 4 kasus (44%) dan d-H pada 4 kasus (44%). Spesifisitas untuk Vi lebih dari 90% sehingga deteksi antigen Vi pada urin menjanjikan untuk menunjang diagnosis demam tifoid, terutama dalam minggu pertama sejak timbulnya demam.<sup>16</sup>

#### **f. Pemeriksaan antibodi IgA dari spesimen saliva**

Pemeriksaan diagnostik yang mendeteksi antibodi IgA dari lipopolisakarida *S. typhi* dari spesimen saliva memberikan hasil positif pada 33/37 (89,2%) kasus demam tifoid. Pemeriksaan ELISA ini menunjukkan sensitivitas 71,4%, 100%, 100%, 9,1% dan 0% pada minggu pertama, kedua, ketiga, keempat, dan kelima perjalanan penyakit demam tifoid.<sup>17</sup>

### **Simpulan**

Meskipun berbagai pemeriksaan penunjang baru berkembang, diagnosis tifoid di negara berkembang masih sering didasarkan atas kriteria klinis. Hal ini menjadi masalah, karena demam tifoid mirip dengan banyak penyakit demam tanpa tanda lokal yang jelas. Pada anak, stadium awal perjalanan penyakit demam enterik dapat menyerupai kondisi gastroenteritis akut lainnya. Untuk

itu, penegakan diagnosis demam tifoid memerlukan pemeriksaan penunjang yang tepat berupa *rapid diagnostic test* (RDT) yang hasilnya cepat disertai konfirmasi pemeriksaan biakan empedu yang tetap merupakan baku emas dengan tujuan memantau apakah penggunaan terapi antibiotik masih sensitif atau resisten. Pemeriksaan Widal satu kali pada serum akut tidak dianjurkan karena sering memberikan hasil positif palsu.

## Daftar pustaka

1. Bhutta ZA. Current concepts in the diagnosis and treatment of typhoid fever. *BMJ*. 2006;333:78-82.
2. Baker S, Favorov M, Dougan G. Searching for the elusive typhoid diagnostic. *BMC Infectious Diseases*. 2010;10:45-50.
3. Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. *NEJM*. 2002;347:1770-82.
4. Mtove G, Amos B, von Seidlen L, Hendriksen I, Mwambuli A, Kimera J, et al. Invasive salmonellosis among children admitted to a rural Tanzanian hospital and a comparison with previous studies. *Plos ONE*. 2010; 5:9244-51.
5. Olopoenia LA, King AL. Widal agglutination test – 100 years later: still plagued by controversy. *Postgrad Med J*. 2000;76:80-4.
6. Ley B, Mtove G, Thriemer K, Amos B, von Seidlein L, Hendriksen I, dkk. Evaluation of the widal tube agglutination test for the diagnosis of typhoid fever among children admitted to a rural hospital in Tanzania and a comparison with previous studies. *BMC Infect Dis*. 2010; 10:180-8.
7. Bakr WMK, El Attar LA, Ashour MS, El Toukhy AM. The dilemma of widal test – which brand to use? A study of four different widal brands: a cross sectional comparative study. *Annals of Clin Microb and Antimicrobials*. 2011; 10:1-8.
8. Committee on infectious diseases AAP. Salmonella infections. Dalam: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMilln JA, editors. Red book: 2006 report of the committee on infectious disease. Edisi ke-27. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2006. p. 579-81.
9. Jaffery G, Hussain W, Saeed, Anwer M, Maqbool S. Annual Pathology Conference, 2003, Pakistan and 3rd Scientific Conference of Paediatric Association of SAARC Countries 2004, Lahore.
10. Keddy KH, Sooka A, Letsoalo ME, Hoyland G, Chaignat CL, Morrissey AB, et al. Sensitivity and specificity of typhoid fever rapid antibody tests for laboratory diagnosis at two sub-Saharan African sites. *Bull WHO*. 2011; 89:640-7.
11. Choo KE, Davis TME, Ismail A, Ong KH. Longevity of antibody responses to a salmonella typhi-specific outer membrane protein: interpretation of a dot enzyme immunosorbent assay in an area of high typhoid fever endemicity. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;57:656-9.
12. Zhou L, Pollard AJ. A fast and highly sensitive blood culture PCR method for clinical detection of salmonella enterica serovar typhi. *Annals of Clin Microb and Antimicrob*. 2010; 9:14-20.

13. Chaudhry R, Chandel DS, Verma N, Singh N, Singh P, Dey AB. Rapid diagnosis of typhoid fever by an in-house flagellin PCR. *JMM Correspondence*. 2010; 1391-3.
14. Kumar G, Pratap CB, Mishra OP, Kumar K, Nath G. Use of urine with nested PCR targeting the flagellin gene (fliC) for diagnosis of typhoid fever. *J Clin Microbiol*. 2012; 50:1964-7.
15. Chaicumpa W, Ruangkunaporn Y, Burr D, Chongsa-Nguan M, Echeverria P. Diagnosis of typhoid fever by detection of Salmonella typhi antigen in urine. *J Clin Microbiol*. 1992;30:2513-5.
16. Fadeel MA, Crump JA, Mahoney FJ, Nakhla IA, Mansour AM, Reyad B, et al. Rapid diagnostic of typhoid fever by enzyme-linked immunosorbent assay detection of salmonella serotype typhi antigens in urine. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;70:323-8.
17. Zaka-ur-Rab Z, Abqari S, Shahab T, Islam N, Shukla I. Evaluation of salivary anti-salmonella typhi lipopolysaccharide IgA ELISA for serodiagnosis of typhoid fever in children. *Arch Dis Child*. 2012; 97:236-8.

---

---

# Pilihan Terapi Antibiotik untuk Demam Tifoid

Ari Prayitno

Tujuan:

1. Menjelaskan tatalaksana umum demam tifoid
2. Menjelaskan pilihan antibiotik pada demam tifoid

Tatalaksana demam tifoid pada anak dibagi atas dua bagian besar, yaitu tatalaksana umum dan bersifat suportif dan tatalaksana khusus berupa pemberian antibiotik sebagai pengobatan kausal. Tatalaksana demam tifoid juga bukan hanya tatalaksana yang ditujukan kepada penderita penyakit tersebut, namun juga ditujukan kepada penderita karier *salmonella typhi*, pencegahan pada anak berupa pemberian imunisasi tifoid dan profilaksis bagi *traveller* dari daerah non endemik ke daerah yang endemik demam tifoid.

## Tatalaksana umum

Tatalaksana suportif merupakan hal yang sangat penting dalam menangani demam tifoid selain tatalaksana utama berupa pemberian antibiotik. Pemberian rehidrasi oral ataupun parenteral, penggunaan antipiretik, pemberian nutrisi yang adekuat serta transfusi darah bila ada indikasi, merupakan tatalaksana yang ikut memperbaiki kualitas hidup seorang anak penderita demam tifoid. Gejala demam tifoid pada anak lebih ringan dibanding orang dewasa, karena itu 90 % pasien demam tifoid anak tanpa komplikasi, tidak perlu dirawat di rumah sakit dan dengan pengobatan oral serta istirahat baring di rumah sudah cukup untuk mengembalikan kondisi anak menjadi sehat dari penyakit tersebut.

## Tatalaksana antibiotik

Pemilihan obat antibiotik lini pertama pengobatan demam tifoid pada anak di negara berkembang didasarkan pada faktor efikasi, ketersediaan dan biaya. Berdasarkan ketiga faktor tersebut, kloramfenikol masih menjadi obat pilihan pertama pengobatan demam tifoid pada anak, terutama di negara berkembang.<sup>1</sup> Hal ini berbeda dengan dewasa, dimana obat antibiotik lini pertamanya adalah

golongan fluorokuinolon, seperti ofloksasin, siprofloksasin, levofloksasin atau gatifloksasin. Persoalan pengobatan demam tifoid saat ini adalah timbulnya resistensi terhadap beberapa obat antibiotik yang sering digunakan dalam pengobatan demam tifoid atau yang disebut dengan *Multi Drug Resistance (MDR)*. *S. Typhi* yang resisten terhadap kloramfenikol, yang pertama kali timbul pada tahun 1970, kini berkembang menjadi resisten terhadap obat ampicilin, amoksisilin, trimetoprim-sulfametoksazol dan bahkan resisten terhadap fluorokuinolon. WHO sendiri telah memberikan rekomendasi pengobatan antibiotik untuk demam tifoid, yang dibagi atas pengobatan untuk demam tifoid tanpa komplikasi, baik sebagai terapi utama maupun alternatif dan terapi untuk demam tifoid yang berat atau dengan komplikasi yang membutuhkan pengobatan parenteral, seperti pada tabel 1 dan tabel 2.<sup>2,3</sup>

**Tabel 1. Pengobatan demam tifoid tanpa komplikasi.<sup>2,3</sup>**

Kepekaan	Terapi optimal			Obat alternatif		
	Antibiotik	Dosis harian (mg/kg BB)	Lama pemberian (hari)	Antibiotik	Dosis harian (mg/kg BB)	Lama pemberian (hari)
Sensitif	Fluorokuinolon	15	5 - 7	Kloramfenikol	50 - 75	14 - 21
				Amoksisilin	75 - 100	14
				TMP - SMX	8 - 40	14
MDR	Fluorokuinolon	15	5 - 7	Azitromisin	8 - 10	7
	Atau Sefiksिम	15 - 20	7 - 14	Sefiksिम	15 - 20	7 - 14
Resisten kuinolon	Azitromisin	8 - 10	7	Sefiksिम	20	7 - 14
	atau	75	10 - 14			
	Seftriakson					

**Tabel 2. Pengobatan demam tifoid yang berat.<sup>2,3</sup>**

Kepekaan	Terapi optimal			Obat alternatif		
	Antibiotik	Dosis harian (mg/kg BB)	Lama pemberian (hari)	Antibiotik	Dosis harian (mg/kg BB)	Lama pemberian (hari)
Sensitif	Fluorokuinolon	15	10 - 14	Kloramfenikol	100	14 - 21
				Amoksisilin	100	14
				TMP - SMX	8 - 40	14
MDR	Fluorokuinolon	15	10 - 14	Seftriakson atau sefotaksim	60 80	10 - 14
				Fluorokuinolon	20	7 - 14
Resisten kuinolon	Seftriakson atau Sefotaksim	60 80	10 - 14			

Kloramfenikol tergolong obat ‘lama’ yang diberikan untuk pengobatan demam tifoid pada anak dan sampai sekarang masih digunakan, terutama di negara-negara berkembang, termasuk Indonesia. Kloramfenikol ditemukan pertama kali pada tahun 1947, diisolasi dari bakteri *Streptomyces venezuelae*. Setelah keberhasilan yang ditunjukkan obat ini dalam dua wabah tifus di tahun 1948, kloramfenikol menjadi antibiotik pertama yang diproduksi



dalam skala besar. Pada tahun 1950, para ahli menemukan bahwa obat ini dapat menyebabkan anemia aplastik yang serius dan berpotensi fatal, sehingga pemakaian obat ini menurun drastis. Karena alasan itulah, dengan pengecualian untuk daerah di mana biaya dan ketersediaan membuatnya tetap menjadi terapi utama untuk demam tifoid, kloramfenikol tidak lagi merupakan obat pilihan untuk infeksi tertentu di beberapa negara maju.<sup>4</sup>

Kloramfenikol sampai saat ini masih merupakan obat pilihan pertama kasus demam tifoid pada anak, walaupun menurut WHO obat ini dimasukkan sebagai obat alternatif atau obat pilihan atau lini kedua karena obat lini pertamanya adalah fluorokuinolon, khususnya untuk pengobatan demam tifoid pada orang dewasa. Kloramfenikol mempunyai beberapa kelebihan sebagai obat demam tifoid yaitu efikasinya yang baik (demam turun rata-rata hari ke 4-5 setelah pengobatan dimulai), mudah didapat dan harganya yang murah. Dibandingkan dengan antibiotik yang lain, kloramfenikol dapat menurunkan demam lebih cepat bila digunakan untuk pengobatan demam tifoid. Tabel menunjukkan kecepatan penurunan demam oleh masing-masing obat antibiotik pada kasus demam tifoid pada anak. Namun Kloramfenikol mempunyai kekurangan, yaitu menyebabkan efek samping berupa anemia aplastik akibat supresi sumsum tulang, menyebabkan agranulositosis, menginduksi terjadinya leukemia dan menyebabkan *Gray baby syndrome*. Kelemahan lain obat ini adalah tingginya angka relaps bila diberikan sebagai terapi demam tifoid dan tidak bisa digunakan untuk mengobati karier *S. typhi*.<sup>5</sup>

**Tabel 3. Penurunan demam setelah pemberian antibiotik pada demam tifoid.<sup>6</sup>**

Jenis antibiotik	Saat demam turun setelah pemberian antibiotik (hari)
Ampisilin/Amoksisilin	5,2 ± 3,2
Trimetoprim-Sulfametoksazol	6,5 ± 1,3
Kloramfenikol	4,2 ± 1,1
Seftriakson	5,4 ± 1,5
Sefksim	5,7 ± 2,1

Dengan mempertimbangkan bahwa kasus demam tifoid di Indonesia masih sangat endemis, dan kebanyakan kasusnya masih berada di daerah pelosok Indonesia dengan higienitas masyarakatnya yang masih sangat rendah, serta masih sangat terbatasnya jangkauan pelayanan kesehatan yang benar-benar optimal, maka untuk pengobatan demam tifoid ini, khususnya di Indonesia, kloramfenikol tetap menjadi pilihan utama, khususnya pada pengobatan demam tifoid tanpa komplikasi.

Selama kurun waktu 4 tahun (2008 – 2012), jumlah kasus demam tifoid yang dirawat di RSCM dan mendapat pengobatan kloramfenikol sebanyak 13 orang, dengan hasil membaik pada demam atau hari sakit ke-6 sebanyak 23,1

%. Sedangkan berdasarkan pola kuman dan uji kepekaan terhadap antibiotik di RSCM pada tahun 2009-2010, menunjukkan jumlah spesimen dengan hasil biakan *S. typhi* yang positif ada 8 spesimen. Dari biakan tersebut, sensitifitas kloramfenikol menunjukkan lebih dari 75%.

Amoksisilin dan ampisilin mempunyai kemampuan sebagai obat demam tifoid, walaupun menurut literatur, kemampuannya masih dibawah kloramfenikol. Umumnya digunakan pada penderita demam tifoid dengan lekopenia yang tidak mungkin diberikan kloramfenikol, atau yang resisten terhadap kloramfenikol. Penambahan asam klavulanat pada amoksisilin dianggap tidak membawa keuntungan yang signifikan bila dibandingkan dengan pemberian tunggal amoksisilin, sehingga penggunaan Amoksisilin-Asam klavulanat tidak diberikan dalam pengobatan tifoid. Pemberian amoksisilin oral selama 14 hari sama efektifnya dengan pemberian ampisilin IV untuk mengobati demam tifoid yang resisten terhadap kloramfenikol. Bebas demam akan tercapai setelah 5 hari pengobatan.<sup>7</sup>

Obat Trimetoprim-Sulfametoksazol dianggap sama efektifnya dengan kloramfenikol dalam mengobati demam tifoid. Bersama-sama dengan amoksisilin, TMP-SMX digunakan pada kasus-kasus demam tifoid yang resisten terhadap kloramfenikol.

Sefiksim tidak digunakan sebagai obat lini pertama pada pengobatan demam tifoid tanpa komplikasi. Obat ini hanya digunakan pada kasus demam tifoid dengan kemungkinan resistensi terhadap obat antibiotik (*MDR*), dan sebagai terapi lini kedua atau alternatif terhadap sefalosporin generasi ke tiga lainnya, yaitu seftriakson. Kelebihan obat ini selain sebagai terapi alternatif untuk kasus demam tifoid yang *MDR* juga angka kekambuhan demam tifoidnya yang rendah.<sup>8</sup> Obat ini bekerja dengan menghambat pertumbuhan *Salmonella* serovar typhimurium dan typhi yang menghuni sel-sel monosit yang berasal dari sel THP-1.<sup>9</sup>

Azitromisin dengan dosis 10 mg/kg BB diberikan sekali sehari selama 7 hari terbukti efektif mengobati demam tifoid baik pada orang dewasa maupun pada anak dengan waktu penurunan demam yang hampir mirip dengan bila digunakan kloramfenikol. Obat ini menjadi pilihan pertama bila kasus demam tifoidnya dicurigai resisten terhadap kuinolon. Dengan pemberian singkat selama 7 hari, obat ini dinilai cukup efektif mengobati demam tifoid yang tidak komplikasi.<sup>10</sup>

Pemberian obat sefalosporin generasi ketiga seperti seftriakson atau sefotaksim diindikasikan pada kasus-kasus yang resisten terhadap obat kloramfenikol dan obat antibiotik untuk demam tifoid lainnya. Strain yang resisten umumnya rentan terhadap obat sefalosporin generasi ini. Bahkan

untuk beberapa kasus yang resisten terhadap fluorokuinolon, obat seftriakson dianggap masih sensitif dan membawa hasil yang baik bila digunakan sebagai terapi alternatif, bersama-sama dengan azitromisin dan sefiksim. Pemberian seftriakson sebaiknya diberikan selama 14 hari, karena bila diberikan selama 7 hari, kemungkinan relapsnya bertambah dalam 4 minggu setelah terapi seftriakson dihentikan.<sup>11</sup>

Beberapa penelitian terakhir menunjukkan bahwa fluorokuinolon, termasuk siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin dan gatifloksasin merupakan obat pilihan yang optimal untuk pengobatan demam tifoid, khususnya pada dewasa dan anak di beberapa negara. Tingkat efikasinya yang tinggi serta efek sampingnya yang rendah, membuat obat ini banyak digunakan secara luas di beberapa wilayah di dunia. Namun akhir-akhir ini telah banyak ditemukan kasus demam tifoid yang resisten terhadap kuinolon.<sup>2</sup>

Penggunaannya pada anak masih kontroversial, mengingat efek obat ini yang dapat merusak pertumbuhan tulang rawan pada anak, sehingga disebagian besar negara di dunia, obat ini tidak digunakan sebagai obat demam tifoid, sementara di sebagian lain hanya digunakan pada kasus-kasus berat atau kasus yang dicurigai resisten terhadap kloramfenikol. Sedangkan sebagian negara lainnya menganggap obat ini tetap bisa digunakan dengan mempertimbangkan rasio keuntungan dan resikonya.

Untuk pengobatan karier demam tifoid, pemberian ampisilin atau amoksisilin dengan dosis 40 mg/kg BB/hari dalam 3 dosis peroral dikombinasi probenesid 30 mg/kg BB/hari dalam 3 dosis peroral atau trimetropim-sulfametoksazol selama 4-6 minggu memberikan angka kesembuhan 80%. Kloramfenikol tidak efektif digunakan sebagai terapi karier demam tifoid. Selain amoksisilin/ampisilin, untuk pengobatan karier demam tifoid, beberapa obat dapat dipergunakan, seperti kotrimoksazol, siprofloksasin dan norfloksasin, walaupun dua obat terakhir tidak sebaiknya digunakan pada penderita demam tifoid anak.

**Tabel 4. Pengobatan demam tifoid karier.<sup>4</sup>**

Antibiotik	Dosis harian	Rute	Dosis	Lama pemberian
Ampisilin/Amoksisilin + probenesid	100 mg/kg + 30 mg/kg	Oral	2-3x/hari	6-12 mgg
Ko-trimoksazol	4-20 mg/kg	Oral	2 x/hari	6-12 mgg
Siprofloksasin	1500 mg	Oral	2 x/hari	4 minggu
Norfloksasin	800 mg	Oral	2 x/hari	4 minggu

Keterangan : obat fluorokuinolon menggunakan dosis dewasa

**Tabel 5. Penurunan demam setelah pemberian antibiotik pada demam tifoid."**

Jenis antibiotik	Saat demam turun setelah pemberian antibiotik (hari)
Ampisilin/Amoksisilin	5,2 ± 3,2
Trimetoprim-Sulfametoksazol	6,5 ± 1,3
Kloramfenikol	4,2 ± 1,1
Seftriakson	5,4 ± 1,5
Sefiksिम	5,7 ± 2,1

**Tabel 65. Pedoman Penggunaan Antibiotik Divisi Infeksi Tropik Departemen IKA RSCM**

Diagnosis		Terapi Empirik		Lama terapi	Mikroorganisme	Terapi Definitif	Dosis	Ket.
		Monoterapi	Kombinasi					
Demam tifoid	Tanpa komplikasi	Kloramfenikol 100mg/kgBB/hari oral, maks. 2 gram, Tidak direkomendasikan untuk pasien dengan jumlah leukosit <2000/Ul	Trimetoprim 10 mg/kgBB/hari – Sulfametoksazol 50 mg/kgBB/hari	10-14 hari	Salmonella typhi	Sesuai hasil kultur dan resistensi	Dosis Maks. Kloramfenikol: Anak: 40 mg/kg Dewasa: 2 g  Dosis Maks. Kotrimoksazol: Anak: 4 mg/kg Dewasa: 80-160 mg  Dosis Maks. Amoksisilin Anak: 15-25 mg/kg Dewasa: 0,25-1 g	Hati-hati Anemia Aplastik. Saran: pengecekan DPL pada penggunaan Kloramfenikol hari ketiga
	Dengan komplikasi	Seftriakson (sefalosporin gen.III) 50 - 80 mg/kgBB/hari		5 hari		Sesuai hasil kultur dan resistensi	Dosis Maks. Anak: 25 mg/kg	
	Multidrug Resistance				Salmonella typhi (multidrug resistance)	Sefiksिम (sefalosporin gen.III)	10 - 20 mg/kgBB/hari, oral selama 10 hari	Dosis Maks. Anak: 5 mg/kg
					Azitromisin	20 mg/kgBB/hari selama 7 hari	Dosis Maks. Anak: 15mg/kg	
					Fluorokuinolon	15 mg/kgBB/hari selama 10-14 hari	tidak direkomendasikan untuk anak < 14 tahun	

## Kepustakaan

1. Sánchez-Vargas FM, Abu-El-Haija MA, Gómez-Duarte OG. Salmonella infections: an update on epidemiology, management, and prevention. *Travel Med Infect Dis* 2011;9:263-77. Background document : the diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever. [homepage on the Internet]. Switzerland : Communicable disease surveillance and response Vaccines and Biologicals; 2003. Diunduh pada tanggal 30 Mei 2006 dari : [http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO\\_V&B\\_03.07.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_V&B_03.07.pdf)
2. Bhuta ZA. Current concepts in the diagnosis and treatment of typhoid fever. *Br Med J* 2006;333:78–82.
3. Kalra SP, Naithani N, Mehta SR, Wamy AJ. Current trends in the management of typhoid fever. *Med J Armed Forces India* 2003; 59:130-5.
4. Chloramphenicol. Wikipedia- The free encyclopedia. [updated 2012 June 4] Diunduh dari <http://en.wikipedia.org/wiki/Chloramphenicol> pada tanggal 30 Mei 2012.
5. Hadinegoro SR. Strategi pengobatan demam tifoid pada anak. Dalam: Akib AAP, Tumbelaka AR, Matondang CS, penyunting. Naskah lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Bagian Ilmu Kesehatan Anak XLIV. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2001:105-16.
6. Soedarmo SSP, Garna H, Hadinegoro SRS, Satari HI. Demam tifoid. Dalam: Buku Ajar Infeksi dan Pediatri Tropis. Edisi kedua. Jakarta: Balai Penerbit IDAI; 2002:338-346
7. Medina Santillán R, Reyes García G, Herrera Benavente I, Mateos García E. Efficacy of cefixime in the therapy of typhoid fever. *Proc West Pharmacol* 2000;43:65-6.
8. Matsumoto Y, Ikemoto A, Wakai Y, Ikeda F, Tawara S, Matsumoto K. Mechanism of Therapeutic Effectiveness of Cefixime against Typhoid Fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2450–2454.
9. Frenck RW Jr, Mansour A, Nakhla I, Sultan Y, Putnam S, Wierzbica T, Morsy M, Knirsch C. Short-course azithromycin for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children and adolescents. *Clin Infect Dis* 2004;38:951-7.
10. Bhutta ZA, Khan IA, Shadmani M. Failure of short-course ceftriaxone chemotherapy for multidrug-resistant typhoid fever in children: a randomized controlled trial in Pakistan. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:450-2.

---

---

# New Dengue Case Classification

Sri Rezeki S Hadinegoro

Tujuan:

1. Memahami latar belakang pembuatan klasifikasi dengue baru
2. Mengetahui klasifikasi dengue WHO 2009
3. Mengetahui klasifikasi dengue WHO 2011
4. Dapat mempergunakan klasifikasi WHO baru dalam tata laksana kasus dengue di Indonesia

Seperti telah dipahami bahwa tanda dan gejala infeksi dengue tidak khas, sehingga menyulitkan penegakan diagnosis. Menurut para pakar, “*Dengue is one disease entity with different clinical presentations and often with unpredictable clinical evolution and outcome*”.<sup>1</sup> Untuk membantu para klinisi, WHO tahun 1997 membuat panduan dalam buku berjudul “*Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control*”. Panduan WHO 1997 merupakan panduan yang komprehensif dan sampai sekarang tetap dipergunakan di semua negara endemis dengue, termasuk di Indonesia.<sup>2,3</sup> Menggunakan panduan WHO 1997 tersebut, negara-negara di kawasan Asia Tenggara telah dapat menurunkan angka kematian dari 1,18% pada tahun 1985 menjadi 0,79% di tahun 2009.<sup>4</sup> Namun karena infeksi dengue telah menyebar ke berbagai negara, semakin banyak pihak yang melaporkan sulitnya penggunaan klasifikasi WHO 1997. Beberapa hal yang dipermasalahkan adalah kesulitan memasukkan klasifikasi dengue berat ke dalam spektrum klinis, kesulitan menentukan derajat penyakit karena tidak semua kasus disertai perdarahan, dan keinginan untuk menjaring kasus dengue di saat terjadi kejadian luar biasa (KLB). Untuk itu, WHO WSPRO dan SEARO office telah membuat klasifikasi dengue WHO 2009.<sup>1</sup> Namun beberapa negara di Asia Tenggara tidak menyetujui klasifikasi WHO 2009 dan membuat revisi klasifikasi WHO 2011.<sup>4</sup>

## Klasifikasi diagnosis WHO 1997

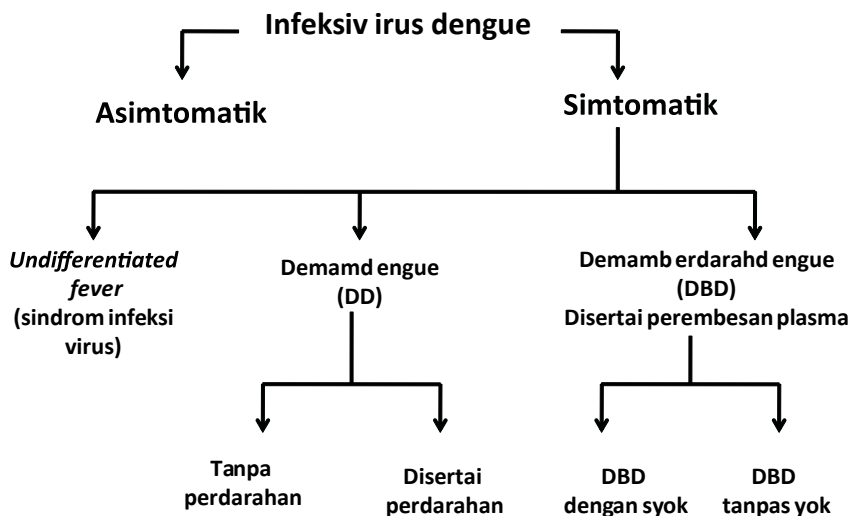
Dalam klasifikasi diagnosis WHO 1997, infeksi virus dengue dibagi dalam tiga spektrum klinis yaitu *undifferentiated febrile illness*, demam dengue (DD) dan demam berdarah dengue (DBD). Dalam perjalanan penyakit infeksi dengue

ditegaskan bahwa DBD bukan lanjutan dari DD namun merupakan spektrum klinis yang berbeda. Perbedaan antara DD dan DBD adalah terjadinya plasma (*plasma leakage*) pada DBD, sedangkan pada DD tidak (Gambar 1). Selanjutnya DBD diklasifikasikan dalam empat derajat penyakit yaitu derajat I dan II untuk DBD tanpa syok, dan derajat III dan IV untuk sindrom syok dengue. Pembagian derajat penyakit tersebut diperlukan sebagai landasan pedoman pengobatan.<sup>5</sup>

Namun, di lain pihak sejak beberapa tahun banyak laporan dari negara-negara di kawasan Asia Tenggara, kepulauan di Pasifik, India, dan Amerika Latin mengenai kesulitan dalam membuat klasifikasi infeksi dengue. Kesulitan terjadi saat menentukan klasifikasi dengue berat (*severe dengue*) karena tidak tercakup di dalam kriteria diagnosis WHO 1997. Jadi, kriteria WHO yang telah dipergunakan selama tiga puluh tahun tersebut perlu dinilai kembali.<sup>1</sup>

## Mengapa diperlukan klasifikasi dengue baru?

Para pakar mengemukakan beberapa alasan mengapa klasifikasi WHO 1997 harus direvisi. Pertama, saat ini infeksi telah menyebar ke banyak negara dan melintasi benua. Apabila awalnya infeksi dengue hanya endemik di negara-negara di kawasan Asia Tenggara, Asia Selatan, Pasifik, dan Amerika Latin, sekarang telah pula dilaporkan kasus di kawasan Mediterania dan Afrika. Para klinisi yang menangani kasus infeksi dengue di negara-negara tersebut



Gambar 1. Klasifikasi kasus Dengue menurut WHO 1997

Dikutip dan dimodifikasi dari World Health Organization. Dengue, guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. World Health Organization, Geneva, 1997.5

mempunyai pengalaman yang berbeda-beda, terutama dalam mempergunakan klasifikasi WHO 1997.<sup>1,4,6</sup>

Kedua, infeksi dengue mempunyai spektrum manifestasi klinis yang luas, kadangkala sulit diramalkan baik secara klinis maupun prognosinya. Walaupun sebagian besar kasus infeksi dengue akan sembuh tanpa pengobatan, adanya perembesan plasma dan perdarahan dapat mengakibatkan infeksi dengue berat dan berakibat fatal. Para pakar yang berkecimpung dalam manajemen dengue di kawasan *WSPRO* dan *SEARO WHO-region* menghimpun klinisi yang mengeluh kesulitan dalam membedakan infeksi dengue ringan dengan infeksi dengue berat. Seperti telah dipahami bahwa tata laksana dan prognosis dengue ringan dan dengue berat berbeda.<sup>1</sup>

Ketiga, peran *triase*, pengobatan yang sesuai, dan keputusan pengobatan mempengaruhi pembuatan klasifikasi dengue yang baru. Klasifikasi baru tersebut juga diharapkan dapat membantu penegakan diagnosis sedini mungkin dan tata laksana saat terjadi KLB. Untuk menjaring kasus dengue pada saat KLB, diperlukan klasifikasi yang lebih luas dan longgar.<sup>1,7</sup>

Keempat, ditemukan beberapa laporan akan kesulitan dalam penggunaan klasifikasi WHO 1997, khususnya pengelompokan ke dalam derajat I, II, III, dan IV. Selain itu, pengelompokan menjadi sulit apabila dijumpai dengue berat karena tidak dapat dikelompokkan ke dalam klasifikasi WHO 1997. Untuk memperkuat dugaan tersebut maka dilakukan studi multisenter di negara-negara endemik dengue.<sup>8,9,10</sup>

## Klasifikasi Diagnosis Dengue WHO 2009

Latar belakang dan rasional pembuatan klasifikasi WHO 2009 telah didukung dengan studi multisenter dalam *Dengue Control study (DENCO study)* yang mencakup negara-negara endemis dengue di Asia Tenggara dan Amerika Latin. Konsensus telah dilaksanakan pada tanggal 29 September sampai 1 Oktober 2008 yang dihadiri oleh 50 pakar dari 25 negara. Berdasarkan laporan klinis *DENCO study* yang mempergunakan pemeriksaan klinis dan uji laboratorium sederhana, klasifikasi infeksi dengue terbagi menjadi dua kelompok menurut derajat penyakit, yaitu *dengue* dan *severe dengue*; dengue dibagi lebih lanjut menjadi dengue dengan atau tanpa *warning signs (dengue ± warning signs)*. Konsensus para pakar tersebut telah diuji coba di negara masing-masing dan dipublikasikan dalam jurnal ilmiah.<sup>11</sup>

### **Dengue ± warning signs<sup>11</sup>**

*Dengue without warning signs* disebut juga sebagai *probable dengue*, sesuai dengan demam dengue dan demam berdarah dengue derajat I dan II pada



klasifikasi WHO 1997. Pada kelompok dengue *without warning signs*, perlu diketahui apakah pasien tinggal atau baru kembali dari daerah endemik dengue. Diagnosis tersangka infeksi dengue ditegakkan apabila terdapat demam ditambah minimal dua gejala berikut: mual disertai muntah ruam (*skin rash*) nyeri pada tulang, sendi, atau retro-orbital uji torniket positif, leukopenia, dan gejala lain yang termasuk dalam *warning signs*. Pada kelompok dengue *without warning signs* tersebut perlu pemantauan yang cermat untuk mendeteksi keadaan kritis.

**Dengue with warning signs**, secara klinis terdapat gejala nyeri perut, muntah terus-menerus, perdarahan mukosa, letargi/gelisah, pembesaran hati  $\geq 2$ cm, disertai kelainan parameter laboratorium, yaitu peningkatan kadar hematokrit yang terjadi bersamaan dengan penurunan jumlah trombosit dan leukopenia. Apabila dijumpai leukopenia, maka diagnosis lebih mengarah kepada infeksi dengue.

Pasien dengue tanpa *warning signs* dapat dipantau harian dalam rawat jalan. Namun apabila *warning signs* ditemukan maka pemberian cairan intravena harus dilakukan untuk mencegah terjadi syok hipovolemik.

**Warning signs** berarti perjalanan penyakit yang sedang berlangsung mendukung ke arah terjadinya penurunan volume intravaskular. Hal ini menjadi pegangan bagi klinisi di tingkat kesehatan primer untuk mendeteksi pasien risiko tinggi dan merujuk mereka ke tempat perawatan yang lebih lengkap fasilitasnya. Pasien dengan *warning signs* harus diklasifikasi ulang apabila dijumpai salah satu tanda *severe dengue*. Di samping *warning signs*, klinisi harus memperhatikan kondisi klinis yang menyertai infeksi dengue seperti usia bayi, ibu hamil, hemoglobinopati, diabetes mellitus, dan penyakit penyerta lain yang dapat menyebabkan gejala klinis dan tata laksana penyakit menjadi lebih kompleks.

### **Severe dengue**<sup>1,12</sup>

Infeksi dengue diklasifikasikan sebagai *severe dengue* apabila terdapat *severe plasma leakage* (perembesan plasma hebat), *severe bleeding* (perdarahan hebat), atau *severe organ impairment* (keterlibatan organ yang berat).

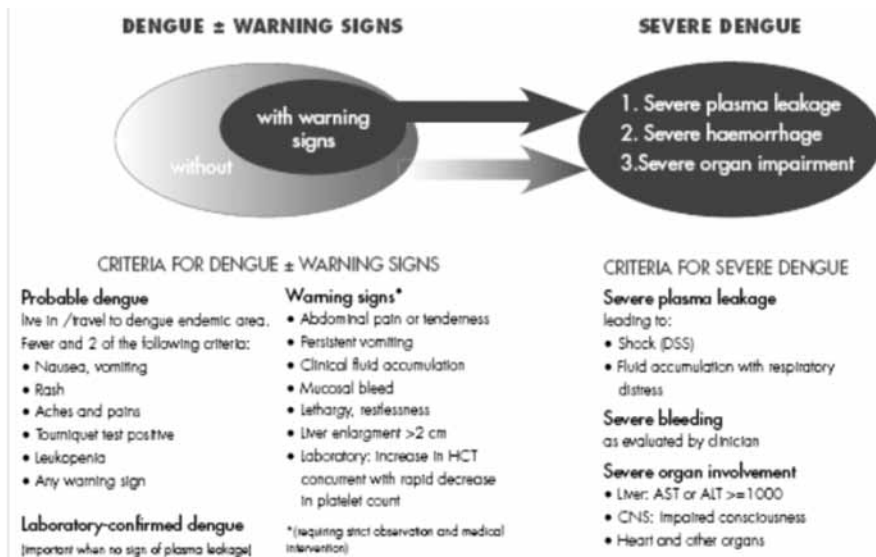
- *Severe plasma leakage* akan menyebabkan syok hipovolemik dengan atau tanpa perdarahan (pada klasifikasi WHO 1997 dimasukkan dalam sindrom syok dengue) dan atau penimbunan cairan disertai distres respirasi.
- *Severe bleeding* didefinisikan bila terjadi perdarahan disertai kondisi hemodinamik yang tidak stabil sehingga memerlukan pemberian cairan pengganti dan atau transfusi darah. Yang dimaksud dengan perdarahan adalah semua jenis perdarahan, seperti hematemesis, melena, atau perdarahan lain yang dapat mengancam kehidupan.

- *Severe organ involvement*, termasuk gagal hati, inflamasi otot jantung (miokarditis), keterlibatan neurologi (ensefalitis), dan lain sebagainya.

Pengelompokan *severe dengue* sangat diperlukan untuk kepentingan praktis terutama dalam menentukan pasien mana yang memerlukan pemantauan ketat dan mendapat pengobatan segera. Hal ini diperlukan terutama dalam KLB (sistem triase sangat dianjurkan). Hal lain yang sangat penting adalah mempertahankan sistem surveilans internasional yang konsistenterutama untuk pemantauan apabila uji klinis vaksin dengue di komunitas telah dilakukan. Kesimpulan pertemuan para pakar di Jenewa adalah disusunnya klasifikasi kasus dengue dan tingkat derajat penyakit dengan berpedoman terhadap hasil DENCOC study, seperti tertera pada Gambar 2.1

## Klasifikasi Diagnosis Dengue WHO 2011

Setelah klasifikasi diagnosis dengue WHO 2009 disebarluaskan, maka beberapa negara di Asia Tenggara mengadakan evaluasi kemungkinan penggunaannya. Ternyata klasifikasi WHO 2009 belum dapat diterima seluruhnya untuk menggantikan klasifikasi 1997, terutama untuk kasus anak. Terdapat perbedaan mendasar pada kedua klasifikasi tersebut, yaitu spektrum klinis infeksi dengue



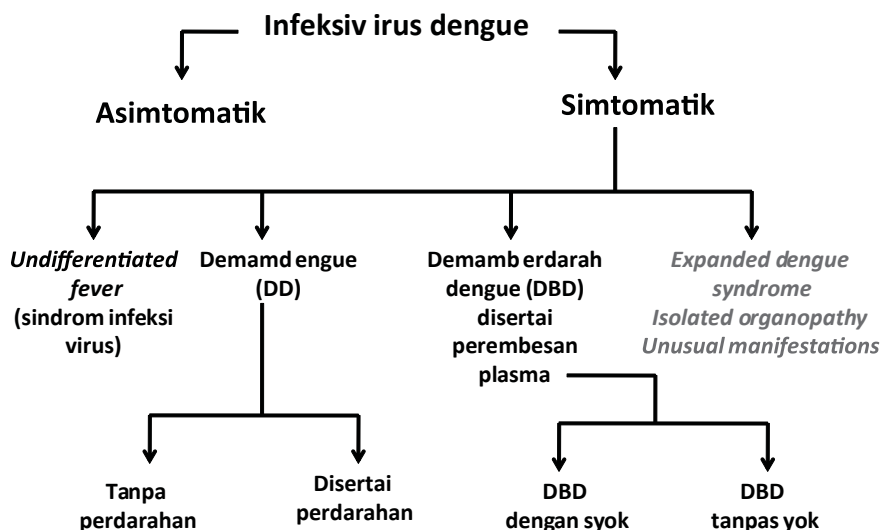
**Gambar 2.** Dengue case classification and level of severity

Dikutip dari: Dengue Guideline for Diagnosis, Treatment, Prevention, and Control. New edition, 2009 halaman 11.1

tidak dibedakan antara kelompok spektrum dengan perembesan plasma (DBD, DSS) dan tanpa perembesan plasma (DD). Kedua, batasan untuk *dengue ± warning signs* terlalu luas sehingga akan menyebabkan *ove-diagnosis*. Namun, diakui bahwa perlu dibuat spektrum klinis terpisah dari DBD, yaitu *expanded dengue syndrome* yang terdiri dari *isolated organopathy* dan *unusual manifestations*. Berdasarkan hal tersebut, klasifikasi diagnosis dengue WHO 2011 disusun hampir sama dengan klasifikasi diagnosis WHO 1997, namun kelompok infeksi dengue simtomatik dibagi menjadi *undifferentiated fever*, DD, DBD, dan *expanded dengue syndrome* terdiri dari *isolated organopathy* dan *unusual manifestation* (Gambar 3). Klasifikasi yang merupakan revisi edisi sebelumnya dimuat dalam buku WHO “*Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever, revised and expanded edition*” tahun 2011.<sup>4</sup>

### Expanded dengue syndrome

Kasus infeksi dengue dengan *unusual manifestation* tidak jarang terjadi pada kasus anak. *Unusual manifestation* atau manifestasi yang tidak lazim, pada umumnya berhubungan dengan keterlibatan beberapa organ seperti hati, ginjal, jantung, dan gangguan neurologis pada pasien infeksi dengue (Tabel 1). Kejadian *unusual manifestation* infeksi dengue tersebut dapat pula terjadi pada kasus infeksi dengue tanpa disertai perembesan plasma.



**Gambar 3.** Klasifikasi diagnosis dengue menurut WHO 2011

Dikutip dan dimodifikasi dari WHO. *Comprehensive guideline for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. Revised and expanded edition. Regional office for South-East Asia, New Delhi, India 2011.*<sup>4</sup>

Tabel 1. Expanded dengue syndrome

Sistem organ	Unusual atau atypical manifestation
Neurologi	Kejang demam pada anak Ensefalopati Ensefalitis/meningitis aseptik Perdarahan intrakranial/trombosis Efusi subdural Mono/polineuropati/sindrom Guillain-Barre Mielitis transversal
Gastrointestinal/ hepatic	Hepatitis/fulminant hepatic failure Acuculous cholecystitis Pankreatitis akut Hiperplasia plaque Payeri Parotitis akut
Ginjal	Gagal ginjal akut Hemolytic uremic syndrome
Jantung	Konduksi abnormal Miokarditis Perikarditis
Respirasi	Sindrom distres respirasi akut Perdarahan paru
Muskuloskeletal	Miositis dengan creatine phosphokinase (CPK) Rabdomiolisis
Limforetikular	ITP Lymph node infartion
Mata	Macular haemorrhage Gangguan visual acuity Neuritis optikus
Lain-lain	Post-infectious fatigue syndrome Depresi Halusinasi Psikosis Alopecia

Sumber: Gulati S, Maheswari A. Atypical manifestations of dengue. Trop Med Int Health 2007;12:1087-95.<sup>13</sup>

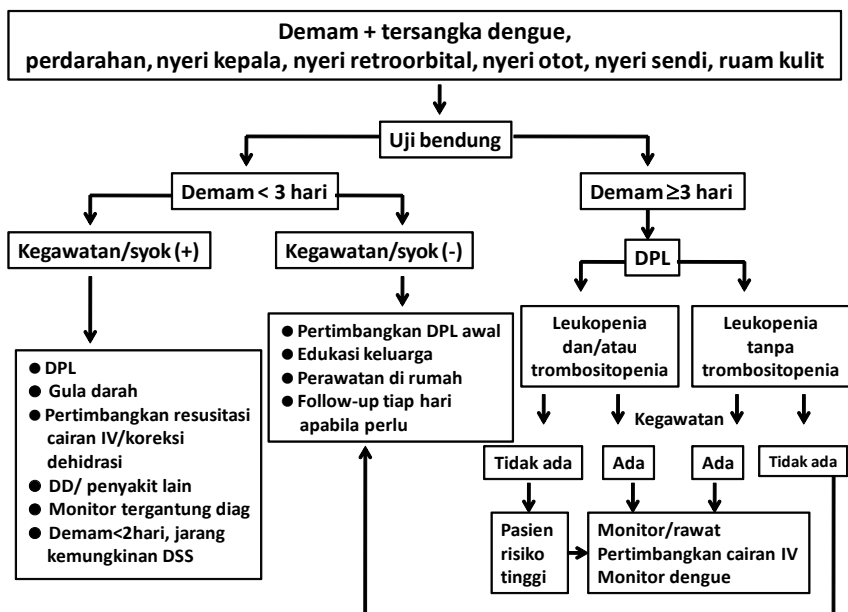
Pada umumnya *unusual manifestation* berhubungan dengan ko-infeksi, ko-morbiditas, atau komplikasi syok yang berkepanjangan (*prolonged shock*) disertai kegagalan organ (*organ failure*). Pada ensefalopati seringkali dijumpai gejala kejang, penurunan kesadaran, dan *transient paresis*. Ensefalopati dengue dapat disebabkan oleh perdarahan atau oklusi (sumbatan) pembuluh darah. Sayangnya otopsi di Indonesia tidak dapat dikerjakan sehingga penyebab yang sebenarnya sulit dibuktikan. Selain itu, terdapat laporan bahwa virus dengue dapat melewati sawar darah-otak dan menyebabkan ensefalitis.

Infeksi dengue berat dapat disebabkan oleh kondisi ko-morbid pada pasien seperti usia bayi, obesitas, lansia, ibu hamil, rulkus peptikum, menstruasi, penyakit hemolitik, penyakit jantung bawaan, penyakit kronis seperti DM, hipertensi, asma, gagal ginjal kronik, sirosis, pengobatan steroid, atau NSAID.

## Pengobatan

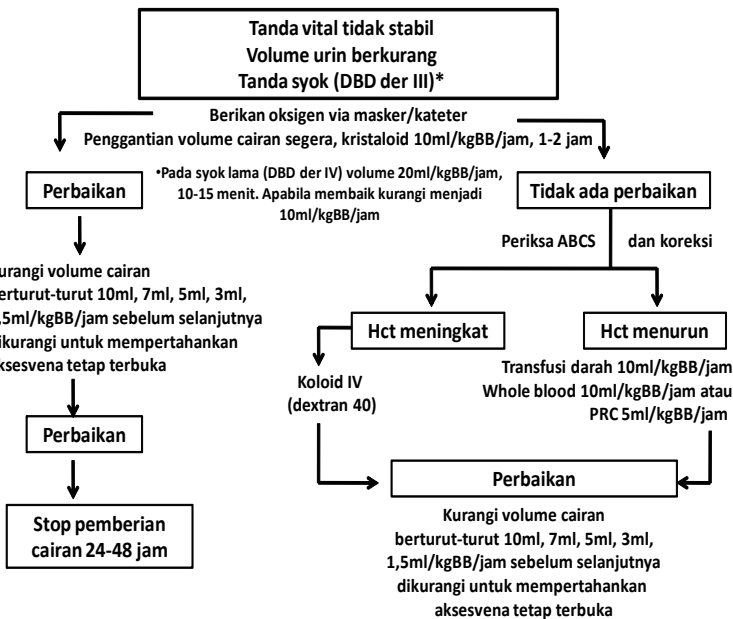
Pengobatan kasus dengue menurut klasifikasi diagnosis WHO 2011 tidak jauh berbeda dengan klasifikasi WHO 1997 yang selama ini dipergunakan di Indonesia. Dalam tata laksana kasus dengue terdapat dua keadaan klinis yang perlu diperhatikan yaitu

- Sistem triase yang harus disosialisasikan kepada dokter yang bertugas di unit gawat darurat atau puskesmas. Dalam sistem triase tersebut, dapat dipilah pasien dengue dengan *warning signs* dan pasien yang dapat berobat jalan namun memerlukan observasi lebih lanjut (Gambar 4).
- Tata laksana kasus sindrom syok dengue (DSS) dengan dasar pemberian cairan yang adekuat dan monitor kadar hematokrit. Apabila syok belum teratasi selama 2 x 30 menit, pastikan apakah telah terjadi perdarahan dan transfusi PRC merupakan pilihan (Gambar 5).



**Gambar 4.** Alur triage yang dianjurkan

Dikutip dengan modifikasi dari World Health Organization. Comprehensive guideline for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. Revised and expanded edition. Regional office for South-East Asia, New Delhi, India 2011.4



**Gambar 5.** Flow chart penggantian volume cairan pada sindrom syok dengue

Dikutip dengan modifikasi dari World Health Organization. Comprehensive guideline for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. Revised and expanded edition. Regional office for South-East Asia, New Delhi, India 2011.<sup>4</sup>

**Tabel 2.** Pemeriksaan laboratorium pada *profound shock* atau dengue dengan komplikasi\*

Singkatan	Pemeriksaan laboratorium	Keterangan
A- Asidosis	Analisis gas darah	Indikasi prolonged shock, keterlibatan organ: fungsi hati & ginjal
B-Bleeding	Hematokrit	Apabila menurun dibandingkan sebelumnya, segera lakukan cross-match untuk transfusi darah
C-Calcium	Elektrolit, Ca <sup>++</sup>	Hipokalsemia seringkali terdapat pada DBD tetapi tidak tampak gejala. Diberikan pada DBD berat. Dosis 1 ml/kg, encerkan dua kali, iv perlahan, dapat diulang tiap 6 jam, maksimal 10ml Ca-glukonat
S-Blood sugar	Gula darah (dextrostick)	Terjadi pada DBD berat karena asupan kurang dan muntah. Pada pasien dengan gangguan hati dapat terjadi hipoglikemianamun pada beberapa kasus dapat pula terjadi hiperglikemia.

Keterangan: \*apabila belum terjadi perbaikan klinis setelah diberikan cairan adekuat  
 Dikutip dan dimodifikasi dari. WHO. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. Revised and expanded edition. Regional office for South-East Asia, New Delhi, India 2011.<sup>4</sup>

Pada tabel 2 tertera beberapa pemeriksaan yang perlu dilakukan apabila kita menghadapi kasus dengue berat yang tidak tampak membaik walaupun pemberian cairan telah adekuat sesuai pedoman. Maka perlu dilakukan

pemeriksaan analisis gas darah, evaluasi kadar hematokrit, kadar elektrolit termasuk kalsium, kadar gula darah dalam serum, dan segera dikoreksi apabila terdapat kelainan.

## Simpulan

Klasifikasi diagnosis infeksi dengue menurut WHO 2009 dapat dipergunakan terutama dalam mewaspadai kasus dengue dengan *warning signs* dan kasus dengue berat. Adapun klasifikasi diagnosis infeksi dengue menurut WHO 2011 yang merupakan revisi dan perluasan klasifikasi WHO 1997 lebih cocok dengan keadaan di Indonesia. Jadi kedua klasifikasi tersebut dapat dipergunakan dengan tujuan saling melengkapi kekurangan masing-masing.

## Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Dengue, guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. New edition, 2009. World Health Organization (WHO) and Special Program for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). France: WHO; 2009.
2. Hadinegoro SR. Tata laksana demam dengue/demam berdarah dengue. Dalam: Hadinegoro SR, Satari HI, penyunting. Demam berdarah dengue. Naskah lengkap pelatihan bagi pelatih dokter spesialis anak & spesialis penyakit dalam, dalam tata laksana kasus DBD. Ed ke-1. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1998. h. 82-137.
3. UKK Infeksi dan Pediatri Tropis IDAI. Infeksi virus dengue. Dalam: Sudarmo SPS, Garna H, Hadinegoro SR, Satari HI, penyunting. Buku ajar infeksi & pediatri tropis. Ed ke-2. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2008. h. 155-81.
4. World Health Organization. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. Revised and expanded edition. New Delhi: Regional office for South-East Asia; 2011.
5. World Health Organization. Dengue, guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. Geneva: World Health Organization; 1997.
6. Hadinegoro SR. The revised WHO dengue case classification: does the system need to be modified? *Paediatr and Inter Child Health*. 2012;32:32-7.
7. Citraresmi E, Hadinegoro SR, Akib AAP. Diagnosis dan tata laksana demam berdarah dengue pada kejadian luar biasa tahun 2004 di enam rumah sakit di Jakarta. *Sari Pediatri*. 2007;8:8-14.
8. Bandyopadhyay S, Lum LC, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop Med Int Health*. 2006;11:1238-55.

9. Balmaseda A, Hammond SN, Perez MA, Cuadra R, Solano S, Rocha J, dkk. Short report: assessment of the world health organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;76 :1059-62.
10. Deen JL, Haris E, Wills B, Balmaseda A, Hammond SN, Rocha C, dkk. The WHO dengue classification and case definition: time for a reassessment. *Lancet.* 2006;368:170-3.
11. Barniol J, Gaczkowski R, Barbato EV, da Cunha RV, Laksono IS, Lum CS, dkk. Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. *BMC Infect Dis.* 2011;11:106-11.
12. World Health Organization. Severe dengue [diakses tanggal 27 Mei 2012]. Diunduh dari <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>.
13. Gulati S, Maheswari A. Atypical manifestations of dengue. *Trop Med Int Health.* 2007;12:1087-95.



---

# Pitfalls pada Diagnosis dan Tata Laksana Infeksi Dengue

Hindra Irawan Satari

Tujuan:

1. Mampu membedakan diagnosis demam dengue dan demam berdarah dengue
2. Mampu menentukan mana pasien yang dapat berobat jalan, dirawat, dan memulangkan pasien
3. Mampu melakukan tata laksana pasien dengue, termasuk menentukan pemeriksaan penunjang yang esensial

Padanan kata *pitfall* adalah bahaya yang tidak terlihat, atau petanda tersembunyi (perangkap).<sup>1</sup> Meski pelbagai pedoman tata laksana tersedia tetapi kadang *pitfalls* tidak disadari sehingga seringkali dilakukan tindakan kurang memadai yang dapat berakibat fatal. Makalah ini dibuat dalam usaha untuk mengatasi masalah tersebut dalam tata laksana infeksi dengue.

**Infeksi virus dengue tidak selalu menyebabkan demam berdarah dengue** Infeksi virus dengue pada manusia tidak selalu mengakibatkan demam berdarah dengue (DBD), melainkan mempunyai spektrum manifestasi klinis yang luas, mulai dari asimtomatik, demam dengue (DD), DBD, manifestasi yang tidak lazim (*unusual manifestations*) sampai demam berdarah dengue disertai syok (*dengue shock syndrome* atau DSS). Gambaran manifestasi klinis yang bervariasi ini memperlihatkan sebuah fenomena gunung es dengan kasus DBD dan DSS yang dirawat di rumah sakit sebagai puncak gunung es yang terlihat di atas permukaan laut, sedangkan kasus demam dengue merupakan dasarnya.<sup>2,3</sup>

Meski kasus pertama DBD di Indonesia dicurigai di Surabaya pada tahun 1968, konfirmasi virologis baru diperoleh pada tahun 1970. Saat kejadian luar biasa (KLB) berlangsung pada tahun 1988, 1039 pasien dirawat di RSCM dengan *case-fatality rate* (CFR) mencapai 13%. Pada KLB di tahun 2004, dilaporkan 64.000 kasus terjadi di Indonesia (*Incidence rate* 29,7 per 100.000 penduduk) dengan angka kematian sebanyak 724 orang (*case fatality rate*/CFR 1,1%). Data bagian rekam medik RSCM tahun 2006-2011 menunjukkan 1167 kasus dengue, dengan CFR kasus Sindrom Syok Dengue (SSD) sebanyak 3,3%. Melalui upaya berbagai program, maka Kementerian Kesehatan R.I bersama

masyarakat berhasil menurunkan CFR nasional dari 42,8% pada tahun 1991 menjadi di bawah 2% pada saat ini.

Kriteria diagnosis DBD mulai diperkenalkan pada tahun 1986<sup>4</sup> dan selanjutnya direvisi pada tahun 1997<sup>5</sup> berdasarkan gejala klinis dan laboratorium. Berdasarkan kriteria ini, manifestasi klinis infeksi dibagi menjadi, yaitu DD dan DBD. Derajat DBD dibagi menjadi empat bagian,. DBD derajat III dan IV dimasukkan kedalam kategori DSS.<sup>4</sup> Perbedaan antara DD dan DBD adalah adanya kebocoran plasma (*plasma leakage*), yang mulai terlihat pada hari sakit ke-3 dan puncaknya terjadi umumnya pada hari sakit ke-5. Kelengahan dalam memantau ketat pasien pada masa kebocoran ini serta keterangan oratua dapat mempengaruhi prognosis pasien.

WHO membuat proposal baru untuk menyempurnakan definisi kasus serta klasifikasi dengue dengan membaginya atas *Non severe Dengue without warning signs* atau *dengue with (mild) warning signs*, *dengue with warning signs*, dan *severe dengue*.<sup>6</sup> Hal ini disebabkan oleh karena beberapa publikasi menyampaikan kesulitan untuk mendiagnosis DBD dengan menggunakan kriteria yang lama.<sup>7-10</sup> Namun dalam buku petunjuk WHO terakhir, kebijakan pedoman tata laksana dengue diserahkan kepada negara masing masing sesuai dengan kebijakan kementerian kesehatan setempat.<sup>6</sup> Untuk itu, Indonesia masih mengacu kepada pedoman WHO tahun 1997.

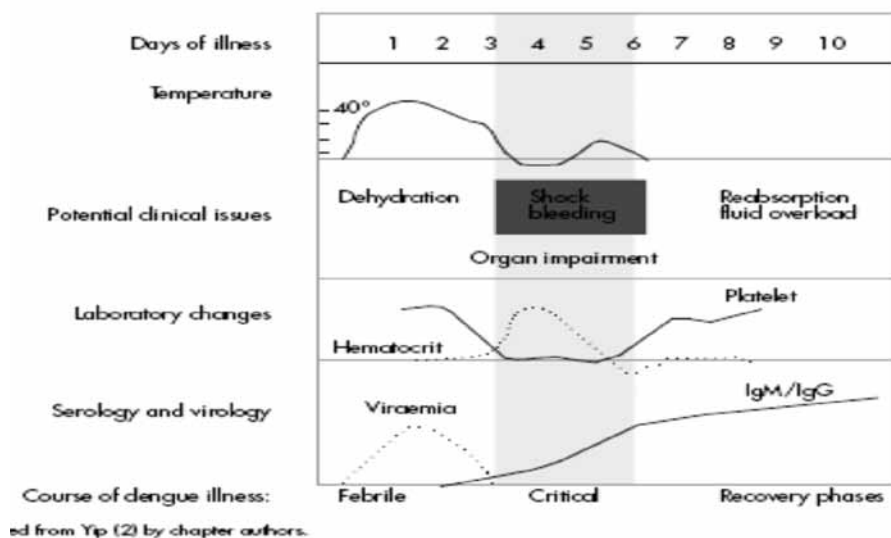
## Perjalanan penyakit DD dan DBD berbeda

Lama perjalanan penyakit dengue yang klasik umumnya berlangsung selama 7 hari dan terdiri atas 3 fase, yaitu fase demam yang berlangsung 3 hari (hari sakit ke-1 sampai dengan hari ke-3), fase kritis, dan fase penyembuhan. Pada fase demam, anak memerlukan minum yang cukup karena demam tinggi. Anak biasanya tidak mau makan dan minum sehingga dapat mengalami dehidrasi, terlihat sakit berat, muka dapat terlihat kemerahan (*flushing*), dan biasanya tanpa batuk dan pilek. Saat ini nilai hematokrit masih normal dan viremia berakhir pada fase ini.

Fase demam akan diikuti oleh fase kritis yang berlangsung pada hari ke-4 dan ke-5 (24-48 jam), ypada saat ini demam turun, sehingga disebut sebagai fase *deffervescence*. Fase ini kadang mengecoh karena orangtua menganggap anaknya sembuh oleh karena demam turun padahal anak memasuki fase berbahaya ketikan kebocoran plasma menjadi nyata dan mencapai puncak pada hari ke-5. Pada fase tersebut akan tampak jumlah trombosit terendah dan nilai hematokrit tertinggi. Pada fase ini, organ-organ lain mulai terlibat. Meski hanya berlangsung 24-48 jam, fase ini memerlukan pengamatan klinis dan laboratoris yang ketat.

Setelah fase kritis pada DBD, anak memasuki fase penyembuhan, kebocoran pembuluh darah berhenti seketika, plasma kembali dari ruang interstitial masuk ke dalam pembuluh darah. Pada fase ini, jumlah trombosit mulai meningkat, hematokrit menurun, dan hitung leukosit juga mulai meningkat. Fase ini hanya berlangsung 1-2 haritapi dapat menjadi fase berbahaya apabila cairan intravena tetap diberikan dalam jumlah berlebih sehingga anak dapat mengalami kelebihan cairan dan terlihat sesak. Pada hari-hari tersebut demam dapat meningkat kembali tetapi tidak begitu tinggi sehingga memberikan gambaran kurva suhu seperti pelana kuda. Seringkali anak diberikan antibiotik yang tidak diperlukan. Pada fase ini anak terlihat riang, nafsu makan kembali muncul, serta aktif seperti sebelum sakit.

Berbeda dengan DBD, pada DD, setelah fase demam tidak terjadi fase kritis/kebocoran plasma sehingga tidak tampak perubahan pada pemeriksaan laboratorium, seperti peningkatan nilai hematokrit. Namun kadar leukosit dapat menurun dan setelah 24-48 jam, jumlah leukosit dan trombosit akan meningkat bertahap secara bermakna.



Gambar 1. Perjalanan penyakit infeksi virus dengue

Sumber: World Health Organization and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. *Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. 2009.<sup>6</sup>

Spektru, klinis yang ditemukan di Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM terlihat pada tabel 1.

**Tabel 1. Spektrum gejala klinis DBD di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSCM, Jakarta**

Gejala	1975-1978 (%)	1985-1986 (%)	1993-1995 (%)
Demam	100	100	100
Uji tourniquet (+)	54,5	69,4	64,2
Petekie	79,1	69,4	78,3
Hematemesis	18,7	8,1	14,2
Melena	17,9	6,8	15,8
Syok	64,3	27,7	16,4
Nyeri perut	37,4	51,7	61,5
Hepatomegali	52,8	48,5	72,5
Trombositopenia	80,7	59,0	76,7
Kejang	7,9	1,6	8,3
Muntah	27,1	71,3	35,0
Diare	4,4	23,8	23,3

Sumber: Data rekam medik Departemen IKA FKUI-RSCM

Muntah serta diare didapatkan pada beberapa pasien dengue di RSCM. Muntah dapat merupakan gejala infeksi virus, sedangkan penyebab diare belum dapat diterangkan.

Pada keadaan seperti di Indonesia yang merupakan daerah endemis dengue, infeksi dengue harus selalu dipikirkan pada anak dengan demam mendadak tinggi disertai muka kemerahan tanpa selesma, petekie, dan atau uji torniket positif.

## Pemeriksaan penunjang penting pada dengue

Tabel 1. memperlihatkan bahwa di RSCM, petekie dan uji tourniquet tidak selalu ditemukan pada pasien DBD. Uji torniket bertujuan untuk menilai fragilitas kapiler dan tidak patognomonik untuk diagnosis dengue.<sup>11</sup> Di sisi lain, pemeriksaan darah lengkap harus selalu dilakukan pada pasien dengue. Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan hampir 70% pasien dengue mengalami leukopeni (<5000/ul) yang akan kembali normal sewaktu memasuki fase penyembuhan pada hari sakit ke-6 atau ke-7.

Jumlah trombosit mulai menurun pada hari ke-3 dan mencapai titik terendah pada hari sakit ke-5. Trombosit akan mulai meningkat pada fase penyembuhan serta mencapai nilai normal pada hari ke-7 (Tabel 2). Meski jarang, ada pasien yang jumlah trombositnya mencapai normal pada hari ke-10 sampai ke-14.

**Tabel 2.** Gambaran pemeriksaan Hb, leukosit dan trombosit di Departemen IKA FKUI-RSCM

	N	Minimum	Maksimum	Mean
Hb saat masuk	98	6.80	17.70	14.2367
Ht saat masuk	98	20.40	51.90	42.02
Leukosit saat masuk	98	1500	11300	4049.69
Leukosit hari ke-3	27	1700	56000	5483.33
Leukosit hari ke-4	69	900	10400	3794.06
Trombosit saat masuk	98	14000	259000	77000.00
Trombosit hari ke-4	72	2500	192000	78506.94

Sumber: Data rekam medik Departemen IKA FKUI-RSCM

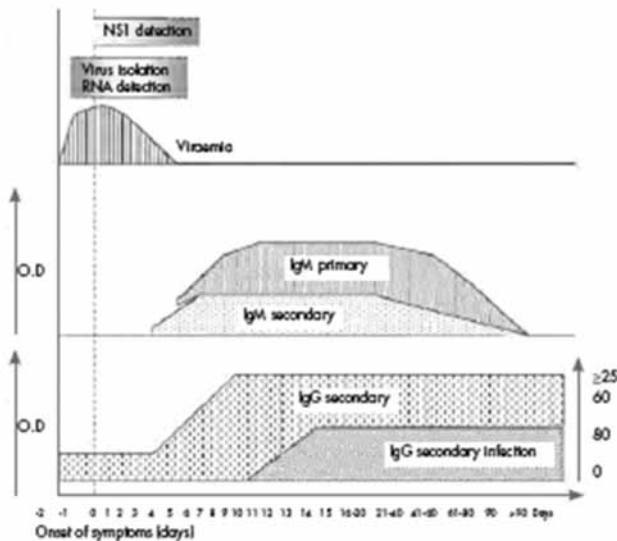
Pemeriksaan serial darah tepi yang menunjukkan perubahan hemostatik dan kebocoran plasma merupakan petanda penting dini diagnosis DBD. Peningkatan nilai hematokrit 20% atau lebih disertai turunnya hitung trombosit yang tampak sewaktu demam mulai turun atau mulainya pasien masuk ke dalam fase kritis/syok mencerminkan kebocoran plasma yang bermakna dan mengindikasikan perlunya penggantian volume cairan tubuh.

Saat ini uji serologi Dengue IgM dan IgG seringkali dilakukan. Pada infeksi primer, IgM akan muncul dalam darah pada hari ke-3, mencapai puncaknya pada hari ke-5 dan kemudian menurun serta menghilang setelah 60-90 hari. IgG baru muncul kemudian dan terus ada di dalam darah. Pada infeksi sekunder, IgM pada masa akut terdeteksi pada 70% kasus, sedangkan IgG dapat terdeteksi lebih dini pada sebagian besar (90%) pasien, yaitu pada hari ke-2. Apabila ditemukan hasil IgM dan IgG negatif tetapi gejala tetap menunjukkan kecurigaan DBD, dianjurkan untuk mengambil sampel kedua dengan jarak 3-5 hari bagi infeksi primer dan 2-3 hari bagi infeksi sekunder.<sup>14</sup>

IgM pada seseorang yang terkena infeksi primer akan bertahan dalam darah beberapa bulan dan menghilang setelah 3 bulan. Dengan demikian, setelah fase penyembuhan, baik IgM maupun IgG dengue akan tetap terdeteksi meskipun anak tidak menderita infeksi dengue. Setelah 3 bulan, hanya IgG yang bertahan di dalam darah.

Imunoglobulin G dapat terdeteksi pada pemeriksaan darah seseorang yang telah terinfeksi oleh salah satu serotipe virus dengue,. Hal itu disebabkan oleh IgG dalam darah bertahan dalam jangka waktu yang lama bahkan dapat seumur hidup.

Untuk itu, interpretasi serologi tidak dapat berdiri sendiri, tetapi harus dilengkapi dengan anamnesis, pemeriksaan fisis, serta pemeriksaan penunjang lainnya untuk menegakkan diagnosis dengue. Pemeriksaan serologis terutama berguna untuk membedakan antara infeksi primer dan sekunder.



**Gambar 2.** Saat tepat untuk melakukan pemeriksaan diagnostik dengue pada infeksi primer dan sekunder  
 Sumber: World Health Organization and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Dengue Guidelines for Diagnosis, Prevention and Control. New edition 2009<sup>6</sup>

## Serotipe penyebab dan tipe infeksi dengue

Virus dengue terdiri atas 4 serotipe sehingga seseorang dapat terkena infeksi dengue hingga empat kali semasa hidupnya. Terkadang dapat ditemukan seseorang yang menderita infeksi lebih dari satu virus dengue (*mixed infection*).

Data ruang rawat inap Departemen IKA FKUI-RSCM mendapatkan sebagian besar (79,5%) penderita yang dirawat mengalami infeksi sekunder, sedangkan infeksi primer didapatkan pada 15,9%, pasien. Pada sebagian kecil pasien (4,6%) tidak dapat ditentukan apakah infeksi yang terjadi adalah infeksi primer atau sekunder. Virus dengue serotipe 1 (DENV-1) merupakan penyebab infeksi primer terbanyak, sedangkan penyebab infeksi sekunder terbanyak adalah DENV-2. Beberapa pasien mengalami infeksi campuran dua serotipe dengue (Gambar 4). Selama kurun waktu tahun 2006 – 2010, DENV-2 dan DEN-V3 merupakan virus yang terbanyak ditemukan sebagai penyebab infeksi dengue di ruang rawat inap Departemen IKA FKUI-RSCM. Semua serotipe virus dengue beredar di Jakarta.

Akhir akhir ini di pasaran tersedia pemeriksaan laboratorium pendeteksi antigen NS-1 virus yang dapat mendeteksi pasienterinfeksi dengue sejak demam hari pertama. Namundi lain pihak, tidak berarti semua pasien dengan hasil tes positif harus dirawat. Pada hari pertama belum terlihat adanya kebocoran plasma yang merupakan indikator beratnya penyakit. Deteksi antigen tidak dapat membedakan antara DD dengan DBD. Oleh karena itu,

**Tabel 3. Serotipe dan tipe infeksi dengue pada penderita ruang rawat inap Departemen IKA FKUI-RSCM**

SEROTIPE	TIPE INFEKSI			TOTAL
	Primer n (%)	Sekunder n (%)	Indeterminate n (%)	
DENV-1	7 (53.8)	6 (46.2)	0	13
DENV-2	2 (6.7)	25 (83.3)	3 (10)	30
DENV-3	5 (12.8)	30 (76.9)	4 (10.3)	39
DENV-4	0	9 (100)	0	9
Mixed infection	1 (20)	3 (60)	1 (20)	5
PCR negatif	16 (16.2)	82 (82.8)	1 (1)	99
Total	31 (15.9)	155 (79.5)	9 (4.6)	195

Sumber: Data Divisi Infeksi dan Pediatri Tropis Departemen IKA FKUI-RSCM

**Tabel 4. Serotipe penyebab infeksi virus dengue di Departemen IKA RSCM 2006-2010 berdasarkan pemeriksaan RT-PCR**

RT-PCR	Year				Total
	2006	2007	2009	2010	
DENV-1	4	0	6	3	13
DENV-2	2	16	1	11	30
DENV-3	3	16	9	11	39
DENV-4	2	0	2	5	9
Mixed infection	0	0	1	4	5
PCR negatif	24	28	28	19	99
Total	35	60	47	53	195

Sumber: Data Divisi Infeksi dan Pediatri Tropis, Departemen IKA FKUI-RSCM

penggunaan dan interpretasinya harus dilakukan dengan seksama.<sup>15</sup> Penting di sini bagi orang tua untuk menerima penjelasan mengenai kapan anak tersebut memasuki fase kritis. Masyarakat harus mengerti, bahwa diagnosis pasti hanya dapat dilakukan dengan isolasi virus pada laboratorium tertentu.

## Tata laksana penting pada dengue

Tata laksana dengue sesuai dengan perjalanan penyakit yang terbagi atas 3 fase. Pada fase demam yang diperlukan hanya pengobatan simptomatik dan suportif. Parasetamol merupakan antipiretik pilihan pertama dengan dosis 10mg/kg/dosis selang 4 jam apabila suhu > 38°C. Pemberian aspirin dan ibuprofen merupakan indikasi kontra. Kompres hangat kadang membantu apabila anak merasa nyaman dengan pemberian kompres. Pemberian antipiretik tidak mengurangi tingginya suhu, tetapi dapat memperpendek durasi demam.

Pengobatan suportif lain yang dapat diberikan antara lain larutan oralit, larutan gula-garam, jus buah, susu, dan lain-lain. Apabila pasien memperlihatkan tanda dehidrasi dan muntah hebat, koreksi dehidrasi sesuai

kebutuhan. Apabila cairan intravena perlu diberikan, maka pada fase ini biasanya kebutuhan sesuai rumatan. Semua pasien tersangka dengue harus diawasi dengan ketat sejak hari sakit ke-3. Selama fase demam, belum dapat dibedakan antara DD dengan DBD. Ruam makulopapular dan mialgia/artralgia lebih banyak ditemukan pada pasien DD. Setelah bebas demam selama 24 jam tanpa antipiretik, pasien demam dengue akan masuk dalam fase penyembuhan, sedangkan pasien DBD memasuki fase kritis.

Hati yang membesar dan lunak merupakan indikator fase kritis. Pasien harus diawasi ketat dan dirawat di rumah sakit. Leukopenia  $< 5000 \text{ sel/mm}^3$  dan limfositosis disertai peningkatan limfosit atipikal mengindikasikan bahwa dalam waktu 24 jam pasien akan bebas demam serta memasuki fase kritis. Trombositopenia mengindikasikan pasien memasuki fase kritis dan memerlukan pengawasan ketat di rumah sakit.

Peningkatan nilai hematokrit (Ht) 10-20% menandakan pasien memasuki fase kritis dan memerlukan pengobatan cairan intravena apabila tidak dapat minum oral. Pasien harus dirawat dan diberikan cairan sesuai kebutuhan. Tanda vital, hasil laboratorium, asupan dan luaran cairan harus dicatat dalam lembar khusus. Penurunan hematokrit merupakan tanda-tanda perdarahan. Umumnya pada fase ini pasien tidak dapat makan dan minum karena anoreksia atau dan muntah. Kewaspadaan perlu ditingkatkan pada pasien dengan risiko tinggi, seperti bayi, DBD derajat III dan IV, obesitas, perdarahan berat, penurunan kesadaran, adanya penyulit lain, seperti kelainan jantung bawaan dll, atau rujukan dari Rumah Sakit lain.

Cairan intravena diberikan apabila terlihat adanya kebocoran plasma yang ditandai dengan peningkatan Ht 10-20% atau pasien tidak mau makan dan minum melalui oral. Cairan yang dipilih adalah golongan kristaloid (ringer laktat dan ringer asetat). Selama fase kritis pasien harus menerima cairan rumatan ditambah defisit 5-8% atau setara dehidrasi sedang. Pada pasien dengan berat badan lebih dari 40 kg, total cairan intravena setara dewasa, yaitu 3000 ml/24 jam. Pada pasien obesitas, perhitungkan cairan intravena berdasarkan berat badan ideal. Pada kasus non syok, untuk pasien dengan berat badan (BB)  $< 15 \text{ kg}$ , pemberian cairan diawali dengan tetesan 6-7 ml/kg/jam, antara 15-40 kg dengan 5 ml/kg/jam, dan pada anak dengan BB  $> 40 \text{ kg}$ , cairan cukup diberikan dengan tetesan 3-4 ml/kg/jam.

Setelah masa kritis terlampaui, pasien akan masuk dalam fase penyembuhan, yaitu saat keadaan *overload* mengancam. Pada pasien DBD, cairan intravena harus diberikan dengan seksama sesuai kebutuhan agar sirkulasi intravaskuler tetap memadai. Apabila cairan yang diberikan berlebihan maka kebocoran terjadi ke dalam rongga pleura dan abdominal yang selanjutnya menyebabkan *distres* pernafasan. Tetesan intravena harus disesuaikan berkala dengan mempertimbangkan tanda vital, kondisi klinis (penampilan umum,



pengisian kapiler), laboratoris (hemoglobin, hematokrit, leukosit, trombosit), serta luaran urin. Pada fase ini sering dipergunakan antipiretik yang tidak tepat dan pemberian antibiotik yang tidak perlu. Cairan intravena tidak perlu diberikan sebelum terjadinya kebocoran plasma. Penderita DD umumnya tidak perlu diberikan cairan intravena.

Cairan yang dibutuhkan pada fase kritis setara dengan dehidrasi sedang yang berlangsung tidak lebih dari 48 jam. Kemampuan untuk memberi cairan sesuai kebutuhan pada fase ini menentukan prognosis. Sebagian pasien sembuh setelah pemberian cairan intravena, sedangkan pasien dengan kondisi berat atau tidak mendapat cairan sesuai dengan kebutuhan akan jatuh ke dalam fase syok. Pemberian cairan intravena sebelum terjadi kebocoran plasma sebaiknya dihindarkan karena dapat menimbulkan kelebihan cairan. Pemantauan tanda vital pada fase kritis bertujuan untuk mewaspadaai gejala syok. Kegagalan tata laksana pada fase ini biasanya disebabkan oleh penggunaan cairan hipotonik dan kertelambatan penggunaan koloid selama fase kritis.

Dengue berat harus dipertimbangkan apabila ditemui bukti adanya kebocoran plasma, perdarahan bermakna, penurunan kesadaran, perdarahan saluran cerna, atau gangguan organ berat. Tata laksana dini pemberian cairan untuk penggantian plasma dengan kristaloid dapat mencegah terjadinya syok sehingga menghindari terjadinya penyakit berat. Apabila terjadi syok, maka berikan cairan sebanyak-banyaknya 10-20 ml/kgBB atau tetesan lepas selama 10-15 menit sampai tekanan darah dan nadi dapat diukur, kemudian turunkan sampai 10 ml/kg/jam. Berikan oksigen pada kasus dengan syok. Enam sampai 12 jam pertama setelah syok, tekanan darah dan nadi merupakan parameter

<b>Warning signs</b>	Any of the warning signs (Textbox C)
<b>Signs and symptoms related to hypotension (possible plasma leakage)</b>	Dehydrated patient, unable to tolerate oral fluids Giddiness or postural hypotension Profuse perspiration, fainting, prostration during defervescence Hypotension or cold extremities
<b>Bleeding</b>	Spontaneous bleeding, independent of the platelet count
<b>Organ impairment</b>	Renal, hepatic, neurological or cardiac <ul style="list-style-type: none"> <li>- enlarged, tender liver, although not yet in shock</li> <li>- chest pain or respiratory distress, cyanosis</li> </ul>
<b>Findings through further investigations</b>	Rising haematocrit Pleural effusion, ascites or asymptomatic gall-bladder thickening
<b>Co-existing conditions</b>	Pregnancy Co-morbid conditions, such as diabetes mellitus, hypertension, peptic ulcer, haemolytic anemias and others Overweight or obese (rapid venous access difficult in emergency) Infancy or old age
<b>Social circumstances</b>	Living alone Living far from health facility Without reliable means of transport

Gambar 3 . Tanda bahaya infeksi virus dengue

Sumber : *World Health Organization and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. New edition 2009.*<sup>6</sup>

penting untuk menentukan tetesan cairan, tetapi kemudian perhitungkan semua parameter sebelum mengatur tetesan.

Setelah resusitasi awal, pantau pasien 1 sampai 4 jam. Apabila tetesan tidak dapat dikurangi menjadi  $< 10\text{ml/kg/jam}$  karena tanda vital tidak stabil (tekanan nadi sempit, cepat dan lemah), ulangi pemeriksaan Ht. Dalam keadaan seperti ini, dapat dipertimbangkan pemberian koloid (diindikasikan pada keadaan syok berulang atau syok berkepanjangan). Apabila ada kenaikan Ht, ganti cairan dengan koloid yang sesuai, dengan tetesan  $10\text{ml/kg/jam}$ . Siapkan darah dan nilai kembali pasien untuk kemungkinan pemberian transfusi apabila diperlukan.

Apabila nilai awal Ht rendah, pikirkan kemungkinan perdarahan internal dan pantau nilai Ht lebih sering. Berikan transfusi darah sesuai kebutuhan bila perlu. Hentikan perdarahan dengan tindakan yang tepat. Indikasi transfusi darah adalah bila terdapat kehilangan darah bermakna, misalnya  $> 10\%$  volume darah total. ( $T_{\text{total volume darah}} = 80 \text{ ml/kg}$ ). Berikan darah sesuai kebutuhan. Setelah 6 jam, apabila Ht menurun, meski telah diberikan sejumlah besar cairan pengganti dan tetesan tidak dapat diturunkan sampai  $< 10 \text{ ml/kg/jam}$ , pertimbangkan untuk pemberian transfusi darah segera.

Apabila syok masih berkepanjangan meski telah diberikan cairan memadai dan didapatkan penurunan Ht, maka mungkin terdapat perdarahan bermakna yang memerlukan transfusi darah. Pasien dengan perdarahan tersembunyi dicurigai apabila ada penurunan Ht dan tanda vital yang tidak stabil meski telah diberi cairan pengganti dengan volume cukup banyak. Pada keadaan demikian, berikan *packed red cell* (PRC)  $5 \text{ ml/kg/kali}$ . Apabila tidak tersedia, dapat diberikan sediaan darah segar  $10 \text{ ml/kg/kali}$ .

Transfusi trombosit hanya diberikan pada perdarahan masif untuk menghentikan perdarahan yang terjadi. Dosis transfusi trombosit adalah  $0,2 \text{ U/kg/dosis}$ . Pemberian trombosit sebagai upaya pencegahan perdarahan atau untuk menaikkan jumlah trombosit tidak dianjurkan.<sup>12</sup> Perdarahan masif dengue disebabkan terutama oleh syok berkepanjangan atau syok berulang. Meski jumlah trombosit rendah, dengan pemberian cairan pengganti yang seksama dalam fase kritis, perdarahan masif sangat jarang terjadi.

Koreksi gangguan metabolit dan elektrolit, seperti hipoglikemia, hiponatremia, hipokalsemia and asidosis harus diperhatikan. Penggantian volume cairan harus dipantau dengan ketat bergantung beratnya derajat kebocoran plasma yang dapat dilihat dari nilai Ht, tanda vital, dan luaran urin, untuk menghindari kelebihan cairan (kebocoran lebih cepat pada 6-12 jam pertama). Apabila pasien mengalami syok berkepanjangan atau syok berulang maka peluang untuk terjadinya perdarahan semakin besar. Hindari tindakan prosedur yang tidak perlu, seperti pemasangan pipa nasogastrik pada perdarahan saluran cerna.

Upayakan lama pemberi cairan jangan melebihi 24-48 jam. Segera hentikan pemberian cairan apabila pasien sudah masuk fase penyembuhan untuk menghindari terjadinya kelebihan cairan yang dapat mengakibatkan bendungan/edema paru karena reabsorpsi ekstrasvasasi plasma.

Secara umum, sebagian besar pasien DBD akan sembuh tanpa komplikasi dalam waktu 24-48 jam setelah syok. Tanda pasien masuk ke dalam fase penyembuhan adalah keadaan umum membaik, meningkatnya nafsu makan, tanda vital stabil, Ht stabil dan menurun sampai 35-40%, dan diuresis cukup. Pada fase penyembuhan dapat ditemukan *confluent petechial rash* (30%) atau sinus bradikardi akibat mikokarditis yang umumnya tidak memerlukan pengobatan. Cairan intravena harus dihentikan segera apabila memasuki fase ini. Apabila nafsu makan tidak meningkat dan perut terlihat kembung dengan atau tanpa penurunan atau menghilangnya bising usus, kadar kalium harus diperiksa karena sering terjadi hipokalemia (fase diuresis). Buah-buahan, jus buah atau larutan oralit dapat diberikan untuk menanggulangi gangguan elektroliti.

Penderita dapat dipulangkan apabila paling tidak dalam 24 jam tidak terdapat demam tanpa antipiretik, kondisi klinis membaik, nafsu makan baik, nilai Ht stabil, tiga hari sesudah syok teratasi, tidak ada sesak napas atau takipnea, dan jumlah trombosit  $\geq 50.000/\text{mm}^3$ .

Kegagalan tata laksana umumnya disebabkan oleh kegagalan untuk memantau tetesan dan jumlah cairan pengganti selama fase kritis. Pemberian cairan yang berlebihan atau lebih lama dari masa kebocoran plasma, kegagalan mengenal perdarahan internal/tersembunyi, pemberian transfusi trombosit yang tidak perlu, serta kegagalan memantau pasien berobat jalan, dan penggunaan pipa lambung (*nasogastric tube*) untuk menentukan adanya perdarahan seringkali menjadi penyebab tata laksana yang tidak tepat.

## Penerangan kepada orang tua

Penerangan pada orang tua mengenai petanda gejala syok yang mengharuskan anak dibawa ke rumah sakit yang harus diberikan. Petanda tersebut antara lain adalah keadaan yang memburuk sewaktu pasien mengalami penurunan suhu, setiap perdarahan yang ditandai dengan nyeri abdominal akut dan hebat, mengantuk, lemah badan, tidur sepanjang hari, menolak untuk makan dan minum, lemah badan, gelisah, perubahan tingkah laku, kulit dingin, lembab, tidak buang air kecil selama 4-6 jam.

Anak harus dirawat apabila ada tanda-tanda syok, sangat lemah sehingga asupan oral tidak dapat mencukupi, perdarahan, hitung trombosit  $\leq 100.000/\text{mm}^3$ , dan atau peningkatan Ht  $\geq 10-20\%$ , perburukan ketika penurunan suhu, nyeri abdominal akut hebat serta tempat tinggal yang jauh dari Rumah Sakit.

## Simpulan

Penegakan diagnosis dan tata laksana infeksi serta mengenal *pitfalls* pada dengue tidaklah mudah. Untuk itu, perlu dipahami perjalanan penyakit agar tata laksana dilakukan secara bijak dalam rangka upaya mengurangi kejadian yang tidak diinginkan.

## Daftar pustaka

1. The American Heritage Dictionary of the English Language. Ed ke-4. Houghton Mifflin Company; 2009 [diakses tanggal 2 Juni 2012]. Diunduh dari: URL: <http://www.thefreedictionary.com/sources.htm>.
2. Pan American Health Organization, Pan American Sanitary Bureau, Regional Office of the WHO. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas; guidelines for prevention and control. Scientific Publication No. 548: 28 [diakses tanggal 2 Juni 2012]. Diunduh dari: URL:<http://www.paho.org/english/hcp/hct/vbd/arias-dengue-2.pdf>
3. Hadinegoro SRH. Tata laksana Demam Dengue/Demam Berdarah Dengue. Dalam: Hadinegoro SRH, Satari HI, penyunting. Naskah lengkap pelatihan bagi pelatih dokter spesialis anak & dokter spesialis penyakit dalam dalam tata laksana kasus DBD. Jakarta: Balai Penerbit FKUI ; 2000. h. 80-135.
4. WHO. Dengue haemorrhagic fever, diagnosis, treatment and control. Geneva: WHO;1986.
5. WHO. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. Ed ke-2. Geneva: World Health Organization; 1997.
6. World Health Organization and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: WHO; 2009.
7. Philippine Pediatric Society. Evidence-based guidelines on dengue fever/dengue hemorrhagic fever. Manila: Philippine Pediatric Society; 2008.
8. Phuong CX, Nhan NT, Kneen R. Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed Dengue infections in Vietnamese children: is the WHO classification system helpful? *Am. J. Trop. Med Hyg.* 2004;70:172-9.
9. Setiati TE. Dengue disease severity in Indonesian children: an evaluation of the WHO classification system. *BMC Infect Dis.* 2007;7:22.
10. Bandyopadhyay S, Lum LC, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue hemorrhagic fever. *Trop Med Intern Health.* 2006;8:1238-55.
11. Phuong CXT. Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Vietnam. *Trop Med Intern Health.* 2002;7:125-32.
12. Lum L. Preventive transfusion in dengue shock syndrome – is it necessary? *J Pediat.* 2003;143:682-4.

13. Kalanarooj S. Standardized Clinical Management: Evidence of Reduction of Dengue Haemorrhagic Fever Case-Fatality Rate in Thailand. *Dengue Bulletin*.1999;29:10-7.
14. Groen J, Koraka P, Velzing J, Copra C, Osterhaus AD.Evaluation of six immunoassays for detection of dengue virus-specific immunoglobulin M and G antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2000;7:867-71.
15. Seok Mui Wang and Shamala Devi Sekaran. Evaluation of a commercial SD dengue virus NS1 Antigen capture enzyme-linked immunosorbent assay kit for early diagnosis of dengue virus infection. *J Clin. Microbiol*. 2010;48:2793-7.

---

---

# Pemilihan Terapi Cairan untuk Demam Berdarah Dengue

Mulya Rahma Karyanti

*Tujuan:*

1. Mengetahui perubahan komposisi cairan pada demam berdarah dengue (DBD)
2. Mengetahui pilihan terapi cairan pada DBD
3. Menunjukkan penelitian berbasis ilmiah mengenai pilihan terapi cairan pada DBD

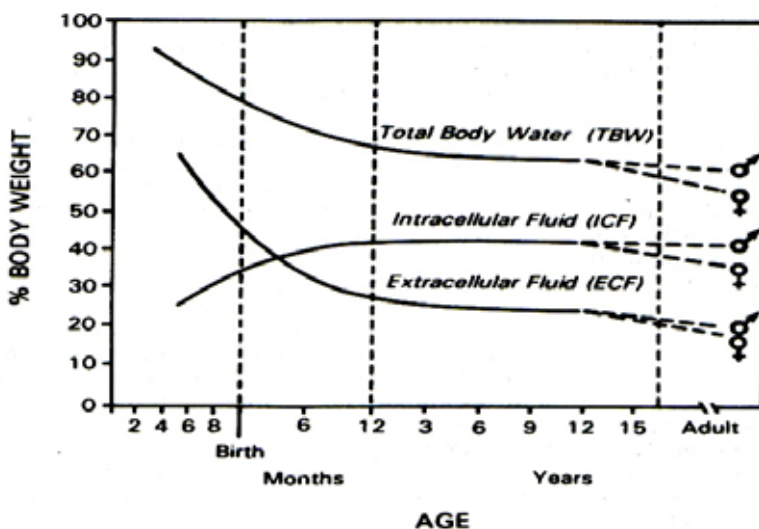
Infeksi virus dengue dapat mengenai semua kelompok umur dan spektrum klinis infeksi dengue dapat bervariasi dari asimtomatik sampai berat dan menjadi sindrom syok dengue. Sejak 50 tahun terakhir, prevalensi dengue meningkat 30 kali lipat, menginfeksi sekitar 100 juta orang di seluruh dunia setiap tahun dan endemis di beberapa kawasan Asia, Amerika, Pasifik Barat, Mediterania Timur, dan Afrika. *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa DBD merupakan salah satu penyebab utama perawatan anak di rumah sakit di Asia, dengan 250.000-500.000 kasus setiap tahunnya dan tingkat mortalitas 1 – 5 % pada pasien dengan syok.<sup>1</sup>

Di Indonesia tahun 1968-2008 angka kesakitan demam berdarah dengue terus meningkat. Pada tahun 2008 didapatkan angka kesakitan 58,85/100.000 penduduk. Angka kematian menurun dengan stabil dari 41% pada tahun 1968 menjadi kurang dari 2% sejak tahun 2000, dan pada tahun 2008 angka kematian menurun menjadi 0,86%.<sup>2</sup> Data dari Kementerian kesehatan menunjukkan bahwa pada tahun 2011 angka kesakitan DHF 22,9/100.000 penduduk dan angka kematian menurun menjadi 0,84%.<sup>3</sup>

Manifestasi gejala DBD yang paling serius adalah sindrom syok dengue (SSD) yang ditandai dengan meningkatnya permeabilitas pembuluh darah dan gangguan faktor pembekuan darah, biasanya terjadi antara hari ketiga dan kelima penyakit. Oleh karena itu, penggantian volume plasma merupakan prinsip utama terapi SSD.<sup>4-7</sup>

## Perubahan komposisi cairan pada demam berdarah dengue (DBD)

Total cairan tubuh pada anak berusia 1 tahun sampai dewasa adalah sekitar 60% berat badan (BB), namun pada bayi, persentase cairan tubuh berubah sesuai umur (Gambar 1). Total cairan tubuh terbagi ke dalam ruang intraselular (30-40% BB) dan ruang ekstraselular (20-25% BB). Ruang ekstraselular terdiri dari ruang interstitial (15% BB) dan cairan plasma intravaskular (5% BB). Rasio ruang interstitial dan plasma adalah 4:1. Jumlah volume darah dengan kadar hematokrit 40% biasanya mencakup 8% cairan tubuh, namun pada bayi lebih tinggi.<sup>8</sup>



Gambar 1. Komposisi cairan tubuh berdasarkan umur.<sup>8</sup>

Pada DBD terjadi peningkatan permeabilitas vaskular yang mengakibatkan kebocoran cairan plasma ke interstitial. Volume darah yang bersirkulasi berkurang, terjadi hemokonsentrasi, dan pada kasus berat akan terjadi syok hipovolemik. Setelah beberapa hari (24-48 jam) peningkatan permeabilitas kembali normal secara spontan, cairan yang bocor direabsorpsi dan pasien sembuh cepat.<sup>9</sup>

Tata laksana utama DBD bersifat suportif dan terutama tergantung pada penggantian volume yang bijaksana (*judicious volume replacement*). Mekanisme patofisiologi yang mendasari kebocoran kapiler masih belum jelas. Banyak faktor, termasuk jumlah virus, virulensi, respons imun pejamu dan predisposisi genetik dilaporkan terlibat dalam patogenesis DBD, namun seberapa jauh faktor-faktor tersebut mempengaruhi fungsi endotel masih belum jelas.<sup>10-12</sup>

Di dalam ruang ekstraselular, cairan plasma dan interstisial berada dalam keadaan seimbang dan dipisahkan oleh dinding kapiler semipermeabel. Transport air dan makromolekul melalui endotel mikrovaskular terjadi secara pasif dan bekerja berdasarkan hukum *Starling* (yaitu terjadi keseimbangan antara tekanan hidrostatik dan tekanan osmotik koloid di dalam mikrosirkulasi. Adanya kelebihan protein relatif di dalam plasma dibanding cairan interstisial, sangat penting untuk mempertahankan keseimbangan. Ukuran molekul, konfigurasi, dan muatan listrik (*charge*) berperan penting dalam menentukan disposisi dan pergerakan makromolekul di dalam sistem ekstraselular. Banyak partikel kecil yang secara bebas melalui filter, sedangkan *klirens* partikel molekul yang besar berkurang sesuai bertambah besar ukurannya dan molekul yang memiliki radius  $\sim 42\text{\AA}$  hampir semuanya direstriksi di dalam plasma. Albumin (radius molekulnya  $\sim 36\text{\AA}$ ), sebagai protein utama yang bertanggung jawab terhadap komposisi koloid plasma, memiliki muatan listrik negatif yang kuat dan melalui filter lebih jarang dibanding protein netral dengan ukuran yang sama, seperti transferin.<sup>13</sup>

Penelitian yang menilai proses meningkatnya permeabilitas pembuluh darah pada 48 anak dengan SSD, mengukur kadar plasma secara serial dan *fractional urinary clearance* dari protein plasma yang diseleksi dengan berbagai ukuran dan muatan. Penelitian ini menunjukkan bahwa pada fase kritis dimana terjadi peningkatan permeabilitas vaskular maka konsentrasi plasma dari semua protein berkurang, dengan *fractional clearance* berkurang. Protein berukuran kecil lebih banyak terpengaruh dari pada molekul besar. Albumin, yang biasanya tidak ikut bocor karena muatan negatif yang kuat, menunjukkan bahwa albumin ikut keluar ke ruang ekstraselular (pola *clearance* mirip dg transferin, yaitu molekul bermuatan netral dengan ukuran yang sama). Hal ini mendukung terjadinya hipoalbuminemia dan hipoproteinemia pada SSD.<sup>13</sup>

Penelitian terhadap 89 subjek sehat di Vietnam umur 5 sampai 75 tahun, menunjukkan bahwa permeabilitas mikrovaskular berubah berdasarkan umur, yaitu mikrovaskular pada anak lebih permeabel terhadap air dan plasma protein dibanding dewasa. Anak memiliki luas permukaan mikrovaskular per unit volume otot tubuh yang lebih luas dibanding dewasa, maka faktor ini mengakibatkan anak yang menderita DBD lebih rentan mengalami syok hipovolemik dibanding dewasa.<sup>14</sup>

## Pemilihan terapi cairan pada DBD

Kunci tata laksana DBD terletak pada deteksi dini fase kritis, yaitu saat suhu turun (*the time of defervescence*) yang merupakan fase awal terjadinya kegagalan sirkulasi, dengan melakukan observasi klinis disertai pemantauan kebocoran plasma dan gangguan hemostasis. Prognosis DBD terletak pada pengenalan



tanda- tanda bahaya secara awal dan pemberian cairan larutan garam isotonik atau kristaloid sebagai cairan awal pengganti volume plasma sesuai dengan berat ringan penyakit. Perhatian khusus pada kasus dengan peningkatan hematokrit yang terus menerus dan penurunan jumlah trombosit yang cepat.<sup>15, 16</sup>

## Fase Demam

Tata laksana DBD fase demam tidak berbeda dengan tatalaksana DD, bersifat simptomatik dan suportif yaitu pemberian cairan oral untuk mencegah dehidrasi. Apabila cairan oral tidak dapat diberikan oleh karena tidak mau minum, muntah atau nyeri perut yang berlebihan, maka cairan intravena rumatan perlu diberikan. Antipiretik kadang-kadang diperlukan, tetapi perlu diperhatikan bahwa antipiretik tidak dapat mengurangi lama demam pada DBD.

## Fase Kritis

Periode kritis adalah waktu transisi, yaitu saat suhu turun pada umumnya hari ke 3-5 fase demam. Pasien harus diawasi ketat terhadap kejadian syok yang mungkin terjadi. Pemeriksaan kadar hematokrit berkala merupakan pemeriksaan laboratorium yang terbaik untuk pengawasan hasil pemberian cairan yaitu menggambarkan derajat kebocoran plasma dan pedoman kebutuhan cairan intravena. Hemokonsentrasi pada umumnya terjadi sebelum dijumpai perubahan tekanan darah dan tekanan nadi. Tetesan berikutnya harus selalu disesuaikan dengan tanda vital, kadar hematokrit, dan jumlah volume urin. Secara umum, volume yang dibutuhkan selama terjadi peningkatan permeabilitas kapiler adalah jumlah cairan dehidrasi sedang (rumatan ditambah 5-8%).

### Cairan intravena diperlukan, apabila:

1. Anak terus menerus muntah, tidak mau minum, demam tinggi sehingga tidak mungkin diberikan minum per oral, ditakutkan terjadinya dehidrasi sehingga mempercepat terjadinya syok;
2. Nilai hematokrit cenderung meningkat pada pemeriksaan berkala. Jumlah cairan yang diberikan tergantung dari derajat dehidrasi dan kehilangan elektrolit;
3. Pada saat pasien datang, berikan cairan kristaloid sesuai cairan dehidrasi sedang (6-7 ml/kgBB/jam). Monitor tanda vital, diuresis setiap jam dan hematokrit serta trombosit setiap 6 jam. Selanjutnya evaluasi 12-24 jam.

Apabila selama observasi keadaan umum membaik yaitu anak tampak tenang, tekanan nadi kuat, tekanan darah stabil, diuresis cukup, dan kadar Ht cenderung turun minimal dalam 2 kali pemeriksaan berturut-turut, maka tetesan dikurangi secara bertahap menjadi 5 ml/kgBB/jam, kemudian 3 ml/kgBB/jam dan akhirnya cairan dihentikan setelah 24-48 jam.<sup>16</sup>

## Jenis Cairan

Kristaloid: ringer laktat (RL), ringer asetat (RA), ringer maleate, garam faali (GF), Dekstrosa 5% dalam larutan ringer laktat (D5/RL), Dekstrosa 5% dalam larutan ringer asetat (D5/RA), Dekstrosa 5% dalam 1/2 larutan garam faali (D5/1/2LGF)

(Catatan: Untuk resusitasi syok dipergunakan larutan kristaloid yang tidak mengandung dekstosa)

Koloid: Dekstran 40, Plasma, Albumin, Hidroksil etil starch 6%, gelafundin.<sup>17</sup>

Tabel 1. Keuntungan dan kerugian beberapa kristaloid.<sup>17</sup>

	Keuntungan	Kerugian
Ringer laktat	Komposisi sesuai elektrolit plasma Dapat diberikan perinfus dengan kecepatan tinggi pada syok hipovolemik Dapat untuk mengatasi asidosis Murah	Metabolisme laktat lebih lambat daripada asetat, krn hanya dimetabolisme di hati
Ringer asetat	Komposisi sesuai elektrolit plasma Dapat dimetabolisme pada hampir seluruh jaringan tubuh (terutama otot) Dapat untuk mengatasi asidosis Tidak mengganggu fungsi hati, dapat untuk kasus dengan gangguan fungsi hati	Harga lebih mahal daripada RL
NaCl 0,9%	Terapi awal syok hipovolemik dengan hiponatremi, hipokloremi, atau alkalosis metabolik	Tidak mempunyai efek dapar, tidak dapat untuk mengatasi asidosis

## Fase Penyembuhan/konvalesen

Pada fase penyembuhan, ruam konvalesen akan muncul pada daerah esktremitas. Perembesan plasma berhenti ketika memasuki fase penyembuhan, saat terjadi reabsorpsi cairan ekstrasvaskular kembali ke dalam intravaskuler. Apabila pada saat itu cairan tidak dikurangi, akan menyebabkan edema palpebra, edema paru dan distres pernafasan.



Gambar 2. Tanda penyembuhan DBD timbul *rash convalescent*.<sup>16</sup>

## Tata laksana SSD

Pedoman tata laksana SSD menurut WHO merekomendasikan bahwa penggantian volume plasma dengan cairan kristaloid, lalu diikuti dengan koloid. Meskipun rekomendasi awalnya berharga dalam memfokuskan perhatian pada kebutuhan untuk penggantian volume, namun pedoman tersebut belum diperbaharui sejak tahun 1975. Secara teoritis, koloid memberikan keuntungan pada pasien dengan permeabilitas vaskuler meningkat, meskipun dalam praktik klinik belum terbukti manfaat yang jelas. Namun sebaliknya, koloid dapat menimbulkan efek buruk pada hemostasis yang merupakan pertimbangan penting pada pasien dengan DBD. Oleh karena itu, beberapa studi terkini menunjukkan bahwa koloid dapat diberikan terlebih dahulu sebelum cairan kristaloid untuk mengatasi syok.<sup>18-21</sup>

Syok merupakan keadaan kegawatan. Pasien anak cepat mengalami syok dan sembuh kembali bila diobati segera dalam 48 jam. Pasien harus dirawat dan segera diobati bila dijumpai tanda-tanda syok yaitu gelisah, letargi/lemah, ekstremitas dingin, bibir sianosis, oliguri, dan nadi lemah, tekanan nadi menyempit ( $\leq 20$  mmHg) atau hipotensi, dan peningkatan mendadak kadar hematokrit atau peningkatan kadar hematokrit secara terus menerus walaupun telah diberi cairan intravena.

Cairan resusitasi inisial pada SSD adalah larutan kristaloid 20 ml/kgBB secara intravena dalam 30 menit. Pada anak dengan berat badan lebih, diberi cairan sesuai berat BB ideal dan umur; bila tidak ada perbaikan pemberian cairan kristaloid ditambah cairan koloid. Apabila syok belum dapat teratasi setelah 60 menit, berikan cairan koloid 10-20 ml/kg BB secepatnya dalam 30 menit. Pada umumnya pemberian koloid tidak melebihi 30ml/kgBB/hari atau maksimal pemberian koloid 1500ml/hari dan sebaiknya tidak diberikan pada saat perdarahan.<sup>22-24</sup>

Setelah pemberian cairan resusitasi kristaloid dan koloid, syok masih menetap sedangkan kadar hematokrit turun. Pada kondisi tersebut, pikirkan adanya perdarahan internal dan dianjurkan pemberian transfusi darah segar/komponen sel darah merah. Apabila nilai hematokrit tetap tinggi, maka berikan darah dalam volume kecil (10ml/kgBB/jam) yang dapat diulang sampai 30ml/kgBB/24jam. Setelah keadaan klinis membaik, tetesan infus dikurangi bertahap sesuai keadaan klinis dan kadar hematokrit. Pemeriksaan hematokrit untuk memantau penggantian volume plasma.<sup>25</sup>

Cairan harus tetap diberikan walaupun tanda vital telah membaik dan kadar hematokrit turun. Tetesan cairan segera diturunkan menjadi 10 ml/kgBB/jam dan kemudian disesuaikan tergantung kehilangan plasma yang terjadi selama 24-48 jam. Jumlah urin 1ml/kgBB/jam atau lebih merupakan indikasi bahwa keadaan sirkulasi membaik. Pada umumnya, cairan dapat dihentikan setelah 48 jam syok teratasi.<sup>25</sup>

Apabila cairan tetap diberikan dengan jumlah yang berlebih pada saat terjadi reabsorpsi plasma dari ekstrasvaskular (ditandai dengan penurunan kadar hematokrit setelah pemberian cairan rumatan), akan terjadi hipervolemia yang mengakibatkan edema paru dan gagal jantung. Penurunan hematokrit pada saat reabsorpsi plasma ini jangan dianggap sebagai tanda perdarahan, tetapi disebabkan oleh hemodilusi. Nadi yang kuat, tekanan darah normal, diuresis cukup, tanda vital baik, merupakan tanda terjadinya fase reabsorpsi.<sup>15, 16</sup>

## Koreksi Gangguan Metabolik dan Elektrolit

Hiponatremia dan asidosis metabolik sering menyertai pasien DBD/SSD, maka analisis gas darah dan kadar elektrolit sebaiknya diperiksa pada DBD berat. Apabila asidosis tidak dikoreksi, akan memacu terjadinya koagulasi intravascular disseminata (KID), sehingga tata laksana pasien menjadi lebih kompleks. Pada umumnya, apabila penggantian cairan plasma diberikan secepatnya dan dilakukan koreksi asidosis dengan natrium bikarbonat, maka perdarahan terjadi sebagai akibat KID.<sup>26</sup>

## Pemberian Oksigen

Terapi oksigen 2 liter per menit harus segera diberikan pada semua pasien syok karena dapat terjadi hipoksia sistemik.

## Transfusi Darah

Pemeriksaan golongan darah *cross-matching* harus dilakukan pada setiap pasien yang diduga mengalami pendarahan internal, terutama pada syok yang berkepanjangan (*prolonged shock*). Pemberian transfusi darah diberikan pada keadaan manifestasi perdarahan yang nyata. Kadangkala sulit untuk mengetahui perdarahan interna (*internal haemorrhage*) apabila disertai hemokonsentrasi. Penurunan hematokrit (misalnya dari 50% menjadi 40%) tanpa perbaikan klinis walaupun telah diberikan cairan yang mencukupi, merupakan tanda adanya perdarahan. Pemberian darah segar dimaksudkan untuk mengatasi pendarahan karena cukup mengandung plasma, sel darah merah, faktor pembekuan dan trombosit. Plasma beku segar dan atau suspensi trombosit berguna untuk pasien dengan KID dan perdarahan masif. KID biasanya terjadi pada syok berat dan menyebabkan perdarahan masif sehingga dapat menimbulkan kematian. Tanda vital dan kadar hematokrit harus dimonitor dan dievaluasi secara teratur untuk menilai hasil pengobatan. Hal-hal yang harus diperhatikan pada monitoring adalah :<sup>15, 16, 27</sup>

1. Nadi, tekanan darah, respirasi, dan temperatur harus dicatat setiap 15-30 menit atau lebih sering, sampai syok dapat teratasi.

2. Kadar hematokrit harus diperiksa tiap 4-6 jam sekali sampai keadaan klinis pasien stabil.
3. Setiap pasien harus mempunyai formulir pemantauan, mengenai jenis cairan, jumlah, dan tetesan, untuk menentukan apakah cairan yang diberikan sudah mencukupi.
4. Jumlah dan frekuensi diuresis

## Penelitian berbasis ilmiah mengenai pilihan terapi cairan pada DBD

Beberapa studi terkini menunjukkan bahwa koloid dapat diberikan terlebih dahulu sebelum cairan kristaloid untuk mengatasi syok.<sup>18-20</sup> Pada penelitian sebelumnya telah dilaporkan uji acak tersamar ganda untuk mengetahui efektivitas regimen cairan kristaloid dan koloid yang berbeda pada tata laksana SSD. Pertama, penelitian pendahuluan di mana 50 anak menerima satu dari empat cairan (6 % dekstran 70, 3 % gelatin, laktat Ringer, atau 0,9 % saline) selama dua jam untuk resusitasi awal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbaikan yang lebih besar secara bermakna dalam indeks jantung, hematokrit, dan tekanan darah antara anak-anak yang telah menerima cairan koloid dibandingkan dengan anak-anak yang menerima cairan kristaloid. Semua anak sembuh, tetapi perbedaan dalam efek lanjutan di antara keempat cairan tersebut tidak diperiksa.<sup>28</sup>

Penelitian lain dilakukan selama 1 tahun terhadap 230 anak dengan SSD yang menerima terapi dengan cairan yang sama. Studi tersebut memfokuskan pada efek-efek lanjutan. Hasil penelitian menunjukkan tidak adanya keuntungan yang jelas dari keempat cairan yang digunakan dalam hal lama syok teratasi dan waktu untuk mencapai stabilitas kardiovaskular, namun RL mencapai waktu pemulihan paling lama.<sup>28</sup>

Uji acak tersamar ganda untuk resusitasi inisial pada 383 anak dengan SSD yang diberikan cairan RL, 6% dextran 70 dan 6% hidroksi etil starch (HES), menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna diantara ke-3 cairan tersebut.<sup>29</sup> Namun, reaksi efek samping lebih banyak dari dextran. Pemberian cairan pada anak dengan SSD, menunjukkan bahwa belum ada bukti bahwa koloid lebih unggul daripada kristaloid untuk resusitasi awal.<sup>30,31</sup>

Pilihan cairan inisial untuk neonatus dan anak dengan syok hipovolemia adalah cairan isotonis.<sup>32</sup> Penelitian sistematik *review* menunjukkan bahwa belum ada cukup bukti bahwa koloid lebih unggul sebagai pilihan cairan inisial untuk mengatasi syok pada anak.<sup>33</sup> Pemberian cairan secara agresif pada SSD menurunkan mortalitas.<sup>34</sup> Kedua koloid HES 10% dan 10% dextran 40 untuk

SSD, terbukti aman dan tidak ditemukan reaksi alergi, tidak terjadi gangguan fungsi ginjal dan gangguan hemostasis.<sup>35</sup>

Beberapa cairan koloid sintetik tersedia saat ini, masing-masing dengan karakteristik fisikokimia yang unik dan efikasi yang berbeda tertera pada tabel 1.<sup>17,35,36</sup> Studi patofisiologi menunjukkan bahwa kebocoran lebih sering terjadi pada protein-protein plasma yang relatif kecil (misalnya, albumin) dibandingkan dengan molekul-molekul besar (misalnya, IgG). Hal tersebut menunjukkan bahwa cairan koloid dengan berat molekul yang lebih besar dapat memberikan keuntungan dengan mempertahankan volume intravaskular lebih lama dan memperbaiki oksigenasi jaringan.<sup>13</sup>

**Tabel 1. Perbandingan beberapa koloid 17**

Sifat koloid	Volume ekspansi inisial	Lama efek volume (jam)	Reaksi simpang pada koagulasi	Reaksi alergi	Efek samping lain
3% Gelatin MW 35.000	60-80	3-4	+/-	++	
10% Dextran40 MW 40.000	170-180	4-6	++	+	Gagal ginjal
6%Dextran70 MW 70.000	100-140	6-8	++	+	
56% HES MW 200,000	100-140	6-8	+	+/-	
6% HES MW 400,000	80-100	12-24	++	+	

Prognosis bergantung pada berapa lama waktu yang dibutuhkan untuk pemulihan syok. Pada sebagian besar kasus SSD, cairan kristaloid isotonik cukup efektif, terutama kasus syok kompensasi.<sup>17, 21,24</sup>

## Simpulan

Prinsip pemberian cairan untuk DBD adalah penggantian volume plasma. Pada DBD terjadi peningkatan permeabilitas kapiler yang membutuhkan pemberian cairan kristaloid sejumlah cairan dehidrasi sedang (rumatan ditambah 5-8%). Pilihan cairan resusitasi inisial untuk anak adalah kristaloid isotonis. Pada pasien SSD dapat terjadi asidosis dan gangguan elektrolit yang harus dikoreksi. Pemberian cairan resusitasi secara agresif memberikan prognosis yang baik. Berdasarkan penelitian berbasis ilmiah belum ada bukti bahwa pemberian koloid lebih unggul dari pada kristaloid untuk resusitasi inisial pada anak.

## Daftar pustaka

1. Rigau-Perez JG, Clark GC, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet*. 1998;352:971-7.
2. Karyanti MR, Hadinegoro SR. Perubahan epidemiologi demam berdarah dengue di Indonesia. *Sari Pediatri*. 2009;10:424-32.
3. Subdirektorat Pengendalian Arbovirus. Informasi umum demam berdarah dengue. Jakarta: Dit PPBB Ditjen PP dan PL KemKes RI; 2011.
4. Halstead SB. Epidemiology of dengue and dengue haemorrhagic fever. Dalam: Gubler DJ and Kuno G, penyunting. *Dengue and dengue haemorrhagic fever*. Ed ke-1. Wallingford: CAB International; 1997. h. 23-44.
5. Halstead SB. Antibody, Macrophages, Dengue Virus Infection, Shock and Hemorrhage: A Pathogenetic Cascade. *Rev of Infect Dis*. 1989;11: 830-9.
6. Rigau-Perez JG, Clark GC, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet*. 1998;352:971-7.
7. Simmons CP, Farrar JJ, Chau NVV, Wills B. Dengue. *N Eng J Med*. 2012;366:1423-32.
8. Greenbaum LA. Pathophysiology of Body Fluid and Fluid Therapy. Dalam: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, penyunting. *Nelson textbook of pediatrics*. Ed ke-18. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. h. 267-74.
9. Lee YR, Liu MT, Lei Hy, Wu JM, Tung YC, dkk. MCP-1, a highly expressed chemokine in dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome patients may cause permeability change, possibly through reduced tight junctions of vascular endothelium cells. *J Gen Virol*. 2006;87:3623-30.
10. Bethell DB, Flobbe K, Phuong CXT, Day NPJ, Phuong PT, Burman WA. Pathophysiologic and prognostic role of cytokines in dengue hemorrhagic fever. *JID*. 1998;177:778-82.
11. McBride WJH, Bielefeldt-Ohmann H. Dengue viral infections; pathogenesis and epidemiology. *Microbes and Infection*. 2000;1041-50.
12. Sanches EN, Despres P, Cedillo-Baroon L. Innate Immune Response to dengue virus. *Arch Med Res*. 2005;36:425-35.
13. Wills BA, Oragui EE, Dung NM, dkk. Size and charge characteristics of the protein leak in dengue shock syndrome. *J Infect Dis*. 2004;190:810-8.
14. Gamble J, Bethell D, Day NPJ, Loc PP, Phu NH, Gartside IB, dkk. Age-related changes in microvascular permeability : a significant factor in the susceptibility of children to shock? *Clin Science*. 2000;98:211-6.
15. WHO. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New Edition. Geneva: WHO Press; 2009.
16. WHO 2011. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic Fever. New Delhi: Mahatma Ghandi Marg; 2011.
17. Griffel MI, Kaufman BS. Pharmacology of colloids and crystalloids. *Critical Care Clinics*. 1992;8:235-53.
18. WHO Dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment, Control. World Health Organization, Geneva, Second edition; 1997.
19. Imm A, Carlson RW. Fluid resuscitation in circulatory shock. *Critical Care Clinics* 1993;9:313-33.

20. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *Brit. Med J.* 1998;316:961-4.
21. Choi P, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med.* 1999;27:200-10.
22. Soni A, Chugh K, Sachdev A, Gupta D. Management of dengue fever in ICU. *Indian Journal of Pediatrics.* 2001;68:1051-5.
23. Ranjit S, Kissoon N. Dengue hemorrhagic fever and shock syndromes. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:90-100.
24. Haupt MT, Kaufman BS, Carlson RW. Fluid resuscitation in patients with increased vascular permeability. *Critical Care Clinics* 1992;8:341-53.
25. Moxon C, Wills B. Management of severe dengue in children. *Hot topics in infection and immunity in children IV.* 2008;10:131-44.
26. Sumpelmann R, Witt L, Brutt M, Osterkorn D, Koppert W, Osthaus WA. Changes in acid-base, electrolyte and hemoglobin concentrations during infusion of hydroxyethyl starch 130/0.42/6 : 1 in normal saline or in balanced electrolyte solution in children. *Pediatric Anesthesia.* 2010;20:100-4.
27. Depkes RI. *Pedoman tatalaksana klinis infeksi dengue di sarana pelayanan kesehatan.* Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2005.
28. Ngo N, Cao X, Kneen R, dkk. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis.* 2001;32:204-13.
29. Wills Ba, Dung MN, Loan HT, Tam DT, Thuy TT, dkk. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353:877-89.
30. Smart K, Safitri I. Evidence behind the WHO guidelines: hospital care for children: what treatments are effective for the management of shock in severe dengue?. *J Trop Paed.* 2009;55:145-7.
31. Premaratna R, Liyanaarachchi E, Weerasinghe M, de Silva HJ. Should colloid boluses be prioritized over crystalloid boluses for the management of dengue shock syndrome in the presence of ascites and pleural effusions?. *BMC Infectious Diseases.* 2011;11:1-6.
32. Boluyt N, Bollen CW, Bos AP, Kok JH, Offringa M. Fluid resuscitation in neonatal and pediatric hypovolemic shock: a Dutch pediatric society evidence-based clinical practice guideline. *Intensive Care Med.* 2006;32:995-1003.
33. Akech S, Ledermann H, Maitland K. Choice of fluids for resuscitation in children with severe infection and shock: systematic review. *Brit Med J.* 2010;341:1-8.
34. Ranjit S, Kissoon N, Jayakumar I. Aggressive management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate: a suggested protocol. *Pediatr Crit Med.* 2005;6:490-2.
35. Khilnani P. The need for more evidence in the treatment of dengue hemorrhagic fever and shock syndromes. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:116-7.
36. Kalayanarooj S. Choice of colloidal solutions in dengue hemorrhagic fever patients. *J Med Assoc Thai.* 2008;91:97-103.



---

---

# Tata Laksana Diare Persisten pada Anak

Pramita G Dwipoerwanto

**Tujuan:**

1. Mengetahui etiologi dan faktor risiko terjadinya diare persisten
2. Mengetahui patofisiologi diare persisten
3. Mengetahui tata laksana terkini diare persisten pada anak

Diare masih merupakan penyebab kesakitan dan kematian pada anak di negara sedang berkembang, termasuk Indonesia. Beberapa upaya menurunkan angka kematian selama beberapa dekade terakhir, diare dan kurang gizi yang saling berhubungan sebab akibat masih merupakan penyebab tersering *disability adjusted life years* (DALYs).<sup>1</sup> Diare menyebabkan 1-2,5 milyar kesakitan dan 1,5-2,5 juta kematian per-tahun pada anak kurang dari lima tahun di negara yang sedang berkembang.<sup>2-3</sup> Berdasarkan data survei Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 penyebab secara umum kematian bayi dan anak di bawah usia lima tahun (balita) adalah diare, secara berturut-turut 41,4% dan 25,2%.<sup>4</sup> Diare persisten dapat mengakibatkan gangguan pertumbuhan,<sup>5</sup> defisiensi mikronutrien,<sup>6,7</sup> gangguan tumbuh kembang,<sup>8</sup> dan peningkatan angka kesakitan dan kematian dari penyakit lain.<sup>9</sup> Saat ini data epidemiologi diare persisten di Indonesia belum ada, namun data prevalensi diare persisten di rumah sakit, antara lain RSCM, dari Januari 2009 sampai dengan Desember 2010 sebesar 19% (47/253).<sup>10</sup>

## Definisi

Pada umumnya diare berlangsung akut (kurang dari 14 hari), namun bila diare berlanjut dan berlangsung 14 hari atau lebih maka digolongkan kepada diare persisten, yang selanjutnya dapat menyebabkan kondisi yang dikaitkan dengan penyakit dan kematian akibat diare.<sup>11</sup> Adapun beberapa ahli saluran cerna anak yang tergabung dalam kelompok kerja internasional (*International Working Group*) yang mengidentifikasi prioritas riset permasalahan diare persisten selanjutnya memutuskan bahwa diare melanjut yang berlangsung antara 7-13 hari memegang peranan penting dalam patogenesis diare persisten dan merupakan kondisi yang penting untuk menghentikan berlanjutnya diare

menjadi persisten atau kronik.<sup>12</sup> Diare kronik yang berlangsung lebih dari 14 hari biasanya tidak infeksius dan dihubungkan dengan sindrom malabsorpsi.<sup>13</sup>

## Faktor Risiko

Kondisi usus steril pada saat lahir; kolonisasi oleh mikroflora yang berasal dari area vagina ibu dan feses mulai terjadi pada hari pertama kehidupan. Kolonisasi tersebut berperan penting bagi paparan imunitas pada kehidupan neonatus.<sup>14</sup>

Berbagai enteropatogen dapat menyebabkan diare pada anak, dan hal ini dipengaruhi oleh faktor usia, imunokompeten, mendapatkan ASI atau tidak, dan tergantung pada musim.<sup>15,16</sup> Enteropatogen penyebab diare persisten tidak selalu sama pada saat episode diare akut, yang berarti infeksi sekunder merupakan penyebab terpenting terjadinya diare persisten.<sup>17</sup> Infeksi dengan beberapa patogen juga merupakan faktor risiko terjadinya diare persisten.<sup>10,18</sup>

Penyebab lain diare persisten adalah sindrom malabsorpsi. Bila tata laksana rehabilitasi nutrisi tidak dilakukan dengan adekuat maka akan terjadi kurang gizi (malnutrisi) termasuk gangguan imunitas, yang selanjutnya berpeluang terhadap infeksi oportunistik dan penyebaran secara sistemik yang dapat menyebabkan kematian.<sup>19</sup> Selain infeksi dengan *enteropathogenic atau enteroaggregative E coli* dan parasit, serta malnutrisi, penyebab diare persisten lain adalah riwayat diare akut sebelumnya, defisiensi zinc, tidak mendapatkan ASI, jenis kelamin lelaki,<sup>20</sup> usia muda, dan defisiensi imun.<sup>21</sup>

## Patofisiologi dan Patogenesis

Progresivitas diare akut menjadi persisten akibat interaksi kompleks beberapa mekanisme patofisiologi yang mempengaruhi status nutrisi. Di antaranya bakteri tumbuh lampau akibat kolonisasi usus halus oleh mikroflora dapat memberikan dampak yang besar. Fenomena patofisiologi tersebut, yang erat hubungannya dengan bakteri anaerob seperti *Veillonella* dan spesies *Bacteroides*, merupakan predisposisi terjadinya kerusakan usus.<sup>18</sup>

Perubahan patologik yang terjadi akibat kemampuan bakteri anaerob menginduksi dekonyugasi dan  $7\alpha$ -dehidroksilasi dari asam empedu primer kolat dan asam keno-deoksikolat, mengkonversinya menjadi asam empedu sekunder (deoksikolat dan asam litokolat), yang menyebabkan kerusakan mukosa jejunum. Jika terjadi di lumen usus halus, asam empedu sekunder yang tidak terkonyugasi akan menginduksi sekresi natrium dan air, serta malabsorpsi glukosa; dan dapat menyebabkan kerusakan barrier permeabilitas usus halus yang selanjutnya akan memfasilitasi masuknya makromolekul yang berpotensi menyebabkan alergi. Selain itu adanya garam empedu sekunder dan tidak terkonyugasi di usus halus

akan mencegah terbentuknya campuran *micelles* yang memegang peran penting pada solubilisasi lemak pada diet. Hal ini akan berakibat berkurangnya fungsi digesti dan malabsorpsi lemak, menyebabkan *stetorrhea*. Selanjutnya akan terjadi malabsorpsi makromolekul dan mikronutrien, serta peningkatan permeabilitas usus terhadap bakteri antigen / protein asing. Pasien akan mengalami komplikasi klinis, seperti alergi terhadap protein dalam diet atau intoleransi terhadap beberapa makanan, terutama laktosa bahkan terhadap monosakarida. Kondisi ini akan menyebabkan kerusakan usus lebih lanjut dan lingkaran setan antara diare, malabsorpsi, dan malnutrisi energi-protein (MEP). Hal tersebut merupakan gambaran kegagalan perbaikan mukosa jejunum dan defisiensi mikronutrien spesifik.<sup>19</sup>

Salah satu akibat malabsorpsi nutrisi akan terjadi peningkatan volume tinja yang dapat menyebabkan balans zinc negatif.<sup>22,23</sup> Zinc sangat dibutuhkan untuk menjaga integritas dan fungsi status imunitas tubuh.<sup>24</sup> Hal tersebut terjadi melalui mekanisme limfo-proliferatif dan efek anti-oksidan. Efek anti-oksidan tersebut akan meningkatkan mekanisme protektif tubuh dan dikombinasikan dengan peningkatan pembelahan sel, maka zinc akan berperan pada perbaikan kerusakan jaringan dan penyembuhan luka. Defisiensi zinc akan menyebabkan penurunan percepatan tumbuh, perbaikan jaringan dan imunokompeten pada anak.<sup>22-4</sup>

## Diagnosis

Sindrom malabsorpsi dan malnutrisi merupakan faktor yang sering menyertai diare persisten. Secara klinis anak tampak gagal tumbuh walaupun telah diberikan diet sesuai usianya, dengan riwayat berat badan sulit naik. Pada analisis tinja akan ditemukan komponen nutrisi. Untuk mendeteksi adanya faktor infeksi yang berperan, maka perlu dilakukan pemeriksaan kultur tinja dan analisis tinja parasit (terutama pada anak dengan defisiensi imun). Selain itu tinja perlu dievaluasi terhadap kadar pH tinja, reaksi reduksi, dan jumlah leukosit. Pemeriksaan lain adalah darah samar, alfa-1-antitripsin tinja, steatokrit, biopsi usus halus ataupun kolon, dan uji napas hidrogen (*hydrogen breath test*).<sup>19</sup>

## Tata Laksana

Secara umum tata laksana diare persisten pada anak dengan malnutrisi merupakan paduan antara tata laksana diare dan malnutrisi.<sup>25</sup> Anak dengan diare persisten dan malnutrisi perlu dilakukan rehabilitasi nutrisi secepatnya. Prinsip dasar tata laksana diare persisten adalah sebagai berikut:

**a. Resusitasi segera, terapi antibiotik dan stabilisasi**

Eksaserbasi akut dan keluhan muntah persisten memerlukan penanganan segera menggunakan cairan intra vena. Gangguan elektrolit, seperti hipokalemia, dan asidosis metabolik berat memerlukan koreksi. Sebanyak 30-50% anak dengan diare persisten dan malnutrisi terbukti menderita infeksi sistemik (bakteremia, pneumonia, dan infeksi saluran kemih), dan kondisi ini sering menyebabkan kematian pada anak dengan diare persisten.<sup>26</sup> Pada anak dengan infeksi berat sebaiknya diberikan antibiotik intra vena sambil menunggu hasil biakan.<sup>21</sup> Terapi antibiotik diindikasikan pada infeksi *Salmonella*, *Giardia*, *Cyclospora Strongyloides*, *enteroaggregative E coli* (terutama bila pasien berusia kurang dari 3 bulan, malnutrisi, immunosupresif, atau terbukti terinfeksi oleh penyakit invasif),<sup>27</sup> *Shigella*,<sup>28</sup> dan *enteropathogenic E coli*.<sup>29</sup>

**b. Terapi rehidrasi oral**

Kehilangan yang terus menerus melalui tinja atau muntahan paling ideal digantikan oleh cairan rehidrasi oral bila anak dengan diare persisten mengalami dehidrasi ringan-sedang. Pemberian terapi cairan secara intravena bila anak mengalami dehidrasi berat ataupun syok hipovolemia.<sup>30,31</sup>

**c. Pemilihan diet dan nutrisi enteral**

Anak dengan diare persisten dan malnutrisi akan mengalami perubahan struktur usus yang menyebabkan menurunnya kemampuan enzim di *brush-border* usus, yang berakibat kepada kondisi malabsorpsi. Kebanyakan mereka tidak terbukti mengalami intoleransi laktosa,<sup>25,32</sup> namun konsumsi laktosa melebihi 5g/kg per-hari akan menyebabkan kehilangan tinja yang banyak sehingga terjadi gagal terapi.<sup>33</sup> Strategi alternatif untuk mengurangi beban laktosa pada anak dengan diare persisten dan malnutrisi adalah dengan cara menambahkan susu pada sereal ataupun mengganti susu dengan produk fermentasi (misal: *yoghurt*). Jika terjadi intoleransi terhadap makanan, pemberian formula atau susu sapi masih dapat diberikan; walaupun pemberian diet yang bebas susu sapi sangat dianjurkan, misalnya: diet dengan bahan dasar ayam cincang atau diblender, ataupun formula elemental.<sup>34</sup>

**d. Suplementasi Mikronutrien**

Kebanyakan anak dengan diare persisten dan malnutrisi mengalami defisiensi mikronutrien, di antaranya zinc, selenium, besi dan vitamin A. Hal ini akibat masukan yang kurang dan kehilangan melalui saluran

cerna yang terus-menerus. Mikronutrien tersebut perlu diberikan sebagai bagian tata laksana diare persisten, yaitu pemberian dosis inisial 100.000 U vitamin A dan 3-5mg/kg per-hari elemental zinc. Pemberian zinc 10mg/hari selama 2-3 bulan setelah diare berhenti dan defekasi menjadi normal dapat mencegah terulangnya episode diare. Manfaat pemberian zinc dengan cara meningkatkan reabsorpsi air dan elektrolit di usus, serta meningkatkan kapasitas regenerasi epitel usus.<sup>6</sup> Peningkatan jumlah disakaridase di *brush-border* usus menunjukkan peningkatan efek transporter khusus elektrolit tersebut dan respons imun yang berpotensi untuk pertahanan usus tersebut.<sup>6</sup> Pemberian zat besi sebaiknya setelah diare berhenti dan asupan makanan membaik.<sup>25,35</sup>

## Simpulan

Perbaikan sanitasi dan higiene perorangan sangat penting untuk mengurangi kejadian diare, khususnya diare persisten, terutama dengan cara membudayakan terapi rehidrasi oral, suplementasi vitamin A dan zinc, serta vaksinasi campak. Tata laksana terintegrasi pada penanganan diare persisten, termasuk perbaikan status nutrisi, akan memberikan prognosis yang lebih baik.

## Kepustakaan

1. WHO. The global burden of disease: 2004 update. 2008.
2. UNICEF/WHO. Diarrhoea: Why children are still dying and what can be done. 2009.
3. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrheal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ.* 2003;81:197-204.
4. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI. Riset Kesehatan dasar (Riskesdas) 2007. Laporan Nasional 2007. Desember 2008.
5. Lima AA, Moore SR, Barboza MS, Soares AM, Schleupner MA, Newman RD, et al. Persistent diarrhea signals a critical period of increased diarrhea burdens and nutritional shortfalls: A prospective cohort study among children in northeastern Brazil. *J Infect Dis.* 2000;181:1643-51.
6. Lukacik M, Thomas RL, Aranda JV. A meta-analysis of the effects of oral zinc in the treatment of acute and persistent diarrhea. *Pediatrics.* 2008;121:326-36.
7. Villamor E, Mbise R, Spiegelman D, Hertzmark E, Fataki M, Peterson KE, et al. Vitamin A supplements ameliorate the adverse effect of HIV-1, malaria, and diarrheal infections on child growth. *Pediatrics.* 2002;109:E6.
8. Guerrant DI, Moore SR, Lima AAM, Patrick PD, Schorling JB, Guerrant RL. Association of early childhood diarrhea and cryptosporidiasis with impaired

- physical fitness and cognitive function four-seven years later in a poor urban community in northeast Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;61:707-13.
9. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzati M, et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet.* 2008;371:243-60.
  10. Dwipoerwantoro PG, Khairina A, Fadiana G. Pathogen associated with non-HIV persistent diarrhea in children hospitalized at Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta-Indonesia: A two- years retrospective study. <http://www.kenes.com/WSPID2011/Abstracts/pdf/827.pdf>. (in the publication process)
  11. McAuliffe JF, Shields DS, Auxiliadora de Sousa M, Sakell J, Schorling J, Guerrant RL. Prolonged and recurring diarrhea in the Northeast of Brazil: examination of cases from a community-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986;5:902-6.
  12. Bhutta ZA, Nelson EA, Lee WS, Tarr PI, Zablah R, Phua KB, et al. Recent advances and evidence gaps in persistent diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47:260-5.
  13. Pediatric Gastroenterology Chapter, Indian Academy of Pediatrics. Chronic and persistent diarrhea in infants and young children: Status statement. *Indian Pediatrics.* 2011;48:37-42.
  14. Neu J. Perinatal and neonatal manipulation if the intestinal microbiome: a note of caution. *Nutr Rev.* 2007;65:282-5.
  15. O’Ryan M, Prado V, Pickering LK. A millennium update on pediatric diarrheal illness in the developing world. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005; 16:125-36.
  16. Abba K, Sinfield R, Hart CA, Garner P. Pathogen associated with persistent diarrhea in children in low and middle income countries: systematic review. *BMC Infect Dis.* 2009;9:88-103.
  17. Baqui AH, Sack RB, Black RE, Haider K, Hossein A, Alim AR, et al. Enteropathogens associated with acute and persistent diarrhea in Bangladeshi children less than 5 years of age. *J Infect Dis.* 1992;166:792-6.
  18. de Boisseau J, Chaussain M, Badouai J, Raymond J, Dupont C. Small-bowel bacterial overgrowth in children with chronic diarrhea, abdominal pain, or both. *J Pediatr.* 1996;128:203-7.
  19. de Andrade JAB, Fagundes-Neto U. Persistent diarrhea: still an important challenge for the pediatrician. *J Pediatr (Rio J).* 2011;87:199-205.
  20. Pawlowski SW, Warren CA, Guerrant R. Diagnosis and treatment of acute or persistent diarrhea. *Pediatr Clin North Am.* 2009;56:1343-61.
  21. Bhutta ZA, Ghishan F, Lindley K, Memon IA, Mittal S, Rhoads S, et al. Persistent and chronic diarrhea and malabsorption: Working Group Report of the second World Congress of Pediatric gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(Suppl 2): S711-6.
  22. Hambidge KM. Zinc and diarrhoea. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;381:82-6.
  23. Folwaczny C. Zinc and diarrhoea in infants. *J Trace Element Med Biol.* 1997;11:116-22.
  24. Sempertegui F, Estrella B, Correa E, Agurrie L, Saa B, Torres M, et al. Effects of short-term Zinc supplementation on cellular immunity, respiratory symptoms and growth of malnourished Ecuadorian children. *Eur J Clin Nutr.* 1996;50:42-6.

25. Bhutta ZA. Post-infectious persistent diarrhea in developing countries. In: Guandalini S, ed. *Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1<sup>st</sup> edn. London: Taylor & Francis; 2004.p.193-200.
26. Alam NH, Faruque As, Dewan N, Sarker SA, Fuchs GJ. Characteristics children hospitalized with severe dehydration and persistent diarrhoea in Bangladesh. *J Health Popul Nutr*. 2001;19:18-24.
27. Grimwood K, Forbes DA. Acute and persistent diarrhea. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56: 1343-61.
28. World Health Organization. *Handbook IMCI: Integrated Management of Childhood Illness*. Geneva: WHO/UNICEF; 2006. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241546441.pdf>.
29. Adagu IS, Nolder D, Warhurst DC, Rossignol JF. In vitro activity nitaxozanide and related compounds against isolates of *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* and *Trichomonas vaginalis*. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49:103-11.
30. Hartling L, Bellemare S, Wiebe N, Russell K, Klassen TP, Craig W. Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19:CD004390.
31. Sarker SA, Mahalanabis D, Alam Nh, Sharmin S, Khan AM, Fuchs GJ. Reduced osmolarity oral rehydration solution for persistent diarrhea in infants: A randomized controlled clinical trial. *J Pediatr*. 2001;138:532-8.
32. Dwipoerwantoro PG, Lukito W, Aulia D, Arnaud J, Roussel AM. Antioxidant (GPX) status and stool alpha-1-antitrypsin levels of children with non-HIV persistent diarrhea hospitalized in several hospitals, Jakarta, Indonesia. (in the publication process).
33. Ashraf H, Ahmed S, Fuchs GJ, Mahalanabis D. Persistent diarrhoea: associated infection and response to a low lactose diet. *J Trop Paediatr*. 2002;48:142-8.
34. International Working Group on Persistent Diarrhea. Evaluation of the efficacy of an algorithm for the treatment of persistent diarrhea: a multicentre study. *Bull World Health Organ*. 1996;74:479-89.
35. Shaaban SY, Nassar MF, Ibrahim SA, Mahmoud SE. Impact of nutritional rehabilitation on enzymatic antioxidant levels in protein energy malnutrition. *East Mediterr Health J*. 2002;8: 290-7.

---

---

# Inflammatory Bowel Disease (IBD) pada Anak

Muzal Kadim

**Tujuan:**

1. Memahami epidemiologi, patofisiologi dan diagnosis IBD
2. Memahami klasifikasi kolitis ulseratif dan penyakit Crohn
3. Memahami tata laksana kolitis ulseratif dan penyakit Crohn

*Inflammatory bowel disease* (IBD) merupakan istilah yang digunakan untuk menerangkan kelainan yang bersifat kronis akibat proses inflamasi pada saluran cerna. Pengelompokan berbagai kelainan tersebut sangat sulit, karena selain penyebab yang tidak diketahui secara pasti, gejala klinis yang diperlihatkan juga hampir sama.<sup>1,2</sup> Secara umum, istilah IBD ini digunakan pada dua kelompok penyakit yang disebut kolitis ulseratif dan penyakit Crohn. Kolitis ulseratif didefinisikan sebagai suatu penyakit inflamasi kronis dan berulang yang mengenai mukosa kolon, sedangkan penyakit Crohn didefinisikan sebagai penyakit inflamasi kronis yang dapat mengenai saluran cerna mulai dari mulut sampai perianal.<sup>1-3</sup> *Inflammatory bowel disease* sering dianggap sebagai penyakit sistemik karena terdapat beberapa manifestasi ekstraintestinal seperti ke mata, kulit, sendi, ginjal, hati dan pembuluh darah.

## Epidemiologi

Insidens kolitis ulseratif pada anak dilaporkan meningkat hingga tahun 1978, tetapi setelah itu relatif menetap. Insidens secara umum dilaporkan berkisar 3,9-7,3 kasus per 100.000 populasi per tahun, dengan prevalens 41,1-79,9 kasus setiap 100.000 populasi. Pada kelompok usia 10-19 tahun, insidens dilaporkan sebesar 2,3% per 100.000 populasi per tahun. Di Amerika, insidens IBD berkisar antara 0,45-10 per 100.000 populasi per tahun. Saat ini, diperkirakan sekitar 1,4 juta penduduk Amerika menderita IBD. Di Inggris, insidens pada anak kurang dari 16 tahun adalah sekitar 5,3 per 100.000 anak per tahun.<sup>4-6</sup>

Data IBD pada negara di Asia masih sangat terbatas. Di Singapura dilaporkan prevalens kolitis ulseratif 6 per 100.000 populasi dan penyakit Crohn 3,6 per 100.000 populasi. Data yang mirip juga dilaporkan oleh peneliti



di Korea, yaitu 6,8 per 100.000 populasi.<sup>7,8</sup> Di Indonesia sendiri saat ini belum didapatkan data mengenai insidens IBD. Data yang diambil dari Divisi Gastrohepatologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak di RSCM tahun 2004-2010 melaporkan 10 kasus IBD. Delapan dari 10 kasus tersebut termasuk dalam klasifikasi kolitis ulseratif. Hal ini berbeda dengan berbagai laporan dari negara maju yang menunjukkan bahwa penyakit Crohn ditemukan 2 kali lebih banyak dibandingkan kolitis ulseratif. Namun sebuah penelitian di wilayah Asia-Pasifik memang menunjukkan hal sebaliknya, justru tipe kolitis ulseratif lebih banyak ditemukan di Asia.<sup>9</sup>

Penyakit ini jarang mengenai anak di bawah usia 2 tahun. Secara epidemiologis, kejadian IBD tidak dipengaruhi jenis kelamin tetapi memang lebih sering ditemukan di negara maju, ras Kaukasia terutama Yahudi, dan lebih tinggi lagi pada sub kelompok Yahudi Ashkenazi. Onset tertinggi adalah pada usia 15-30 tahun, hanya 10% kasus yang terjadi pada usia < 18 tahun.<sup>1,4</sup>

## Patofisiologi

Penyakit ini umumnya mengenai anak dengan gizi baik. Ada beberapa bukti yang menyatakan bahwa minimnya pemberian ASI dan cepatnya penyapihan pada bayi merupakan faktor resiko terjadinya IBD. Penyebab pasti dari IBD belum diketahui secara pasti, dianggap multifaktorial, merupakan penyakit yang poligenik dengan kemungkinan heterogenitas genetik. Faktor genetik diketahui merupakan faktor predisposisi IBD. Hal ini terbukti dengan kejadian IBD yang bersifat familial terutama bila terdapat keluarga derajat pertama yang menderita IBD. Latar belakang genetik yang berbeda menjelaskan beberapa manifestasi klinis yang berbeda pula. Kebanyakan peneliti mempertimbangkan kemungkinan akibat dari suatu infeksi tetapi sampai saat ini tidak ada infeksi spesifik yang berhubungan dengan IBD.<sup>3,10</sup>

Adanya abnormalitas imunoregulasi saluran cerna merupakan merupakan hal yang penting dalam patogenesis IBD. Respon abnormal ini difasilitasi oleh adanya kerusakan pada fungsi barrier epitel usus dan sistem imun mukosa. Usus manusia yang kaya akan sel-sel imunologi aktif secara normal akan mendapatkan rangsangan terus menerus dari mikroba dan makanan. Hal ini menyebabkan usus manusia selalu berada dalam kondisi inflamasi fisiologis. Pada IBD dihipotesiskan bahwa keadaan inflamasi fisiologis ini tidak terkontrol sehingga terjadi inflamasi patologis dan kerusakan jaringan. Pengaruh pola makan terhadap peningkatan insidens IBD belum dapat dijelaskan, walaupun ada pendapat yang menghubungkan kejadian IBD dengan asupan gula yang berlebihan dan minimnya konsumsi serat dalam makanan.<sup>5,10,12</sup>

## Diagnosis

Manifestasi IBD yang paling sering adalah diare berdarah, baik pada tipe kolitis ulseratif maupun penyakit Crohn. Nyeri abdomen juga dapat terjadi pada kedua tipe tersebut, tetapi biasanya nyeri abdomen lebih berat pada penyakit Crohn, sering timbul di epigastrium, setiap saat dan dapat membangunkan anak dari tidur. Sementara nyeri abdomen pada kolitis ulseratif biasanya berhubungan dengan proses defekasi.<sup>11,12</sup>

Manifestasi ekstraintestinal dapat terjadi pada 25-35% kasus, seperti yang ditunjukkan pada Tabel 1. Demam sebagai salah satu gejala sistemik biasanya ditemukan pada kasus yang lebih berat.<sup>10,11</sup>

**Tabel 1. Manifestasi ekstraintestinal pada IBD<sup>o</sup>**

Lokasi	Manifestasi
Kulit	Eritema nodosum, pioderma gangrenosum
Hepar	Steatosis, hepatitis kronik, kolangitis sklerosing, kolelitiasis, kolesistitis, sindrom Budd-Chiari
Tulang	Osteopeni, nekrosis aseptik
Sendi	Artralgi, artritis, spondilitis ankilosing, sakroilitis
Mata	Uveitis, episkleritis, keratitis
Ginjal	Nefrolitiasis, hidronefrosia obstruktif, fistula enterovesikel, nefritis, amiodosis
Hematologi	Anemia, trombotosis, trombotopenia, hiperkoagulabilitas
Vaskular	Tromboflebitis, trombotosis vena porta
Pankreas	Pankreatitis
Lain-lain	Pubertas terlambat, peningkatan risiko kanker kolon, gagal tumbuh

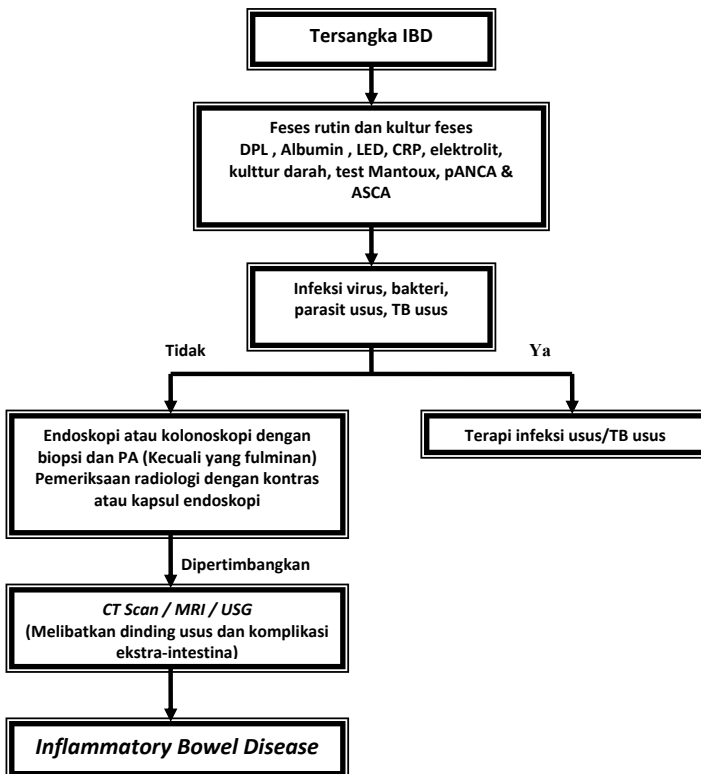
Diagnosis IBD ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang. Kelompok kerja IBD dari *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) menetapkan kriteria diagnosis yang dikenal dengan *Porto criteria*. Kemungkinan IBD harus dipikirkan bila pada anamnesis terdapat keluhan diare disertai nyeri abdomen dan berat badan turun yang persisten (> 4 minggu) atau berulang (> 2 episode dalam 6 bulan). Kecurigaan meningkat bila terdapat riwayat IBD dalam keluarga. Anemia, trombotosis dan peningkatan LED merupakan tiga hasil laboratorium yang paling sering ditemukan. Pemeriksaan endoskopi (kolonoskopi/ gastroskopi) dan histopatologi penting untuk menegakkan diagnosis IBD serta membedakan antara kolitis ulseratif dan penyakit Crohn.<sup>13</sup>

Saat ini telah ada metode pemeriksaan serologi khusus untuk membedakan penyakit Crohn dan kolitis ulseratif, yaitu *perinuclear anti-neutrophilic cytoplasmic antibody* (P-ANCA) dan *anti-Saccharomyces cerevisiae-antibodies* (ASCA). Pemeriksaan P-ANCA umumnya positif pada pasien kolitis ulseratif sedangkan ASCA spesifik untuk penyakit Crohn.<sup>12,14</sup> Namun sebagian ahli menganggap pemeriksaan ini tidak perlu karena tidak banyak manfaatnya

untuk menegakkan diagnosis IBD, melainkan hanya untuk membedakan penyakit Crohn dan kolitis ulseratif.<sup>15</sup> Bahkan Sabery dkk menemukan peningkatan LED dan anemia lebih spesifik dan sensitif sebagai uji tapis IBD dibanding serologis.<sup>16</sup> Tabel 2 menunjukkan ringkasan pemeriksaan penunjang pada IBD<sup>12</sup>, sedangkan gambar 1 memperlihatkan algoritme pendekatan diagnosis IBD.<sup>17</sup>

**Tabel 2. Pemeriksaan penunjang pada IBD<sup>12</sup>**

Pemeriksaan penunjang	Hasil
Darah perifer lengkap	Anemia mikrositik, leukositosis, trombositosis
Reaktan fase akut	Peningkatan CRP dan LED
Kimia darah	Penurunan serum iron, hipoalbuminemia, peningkatan enzim transaminase
Serologi khusus	P-ANCA, ASCA
Tinja	Tidak ditemukan adanya bakteri patogen, telur cacing atau parasit. Ditemukan eritrosit dan leukosit pada tinja.
Endoskopi	Esofagogastroduodenoskopi dan kolonoskopi disertai biopsi
Radiologi	Gambaran enterokolitis



**Gambar 1.** Pendekatan Diagnosis *Inflammatory Bowel Disease*<sup>17</sup>

## Klasifikasi

Penyakit Crohn dan kolitis ulseratif seringkali mempunyai gambaran klinis yang relatif sama, hanya berbeda dalam kekerapan timbulnya gejala. Gejala dapat berupa gejala intestinal atau gejala ekstraintestinal. Tabel 3 menunjukkan beberapa temuan yang dapat membedakan antara penyakit Crohn dan kolitis ulseratif.<sup>11</sup>

**Tabel 3. Diagnosis banding antara kolitis ulseratif dan penyakit Crohn<sup>a</sup>**

Temuan	Kolitis ulseratif	Penyakit Crohn
Lokasi kelainan	Hanya kolon	Dari mulut sampai anus
Distribusi kelainan	Difus Mukosa dan submukosa	Fokal (segmental), skip area Transmural
Lesi perianal	Jarang	Sering
Sakit perut	Jarang	Sering
Gambaran kolonoskopi	Rapuh, ulkus yang difus	<i>Focal aphthous ulcers</i> <i>Lineal ulcers</i> <i>Cobblestones</i>
Kelainan ileum terminal	Tidak ada	Sering
Serologi	P-ANCA	ASCA
Komplikasi		
Striktur	Jarang	Sering
Fistula dan abses	Jarang	Sering

Kolitis ulseratif dan penyakit Crohn merupakan penyakit kronis yang sering kambuh dan memerlukan pengobatan seumur hidup, karena itu kedua penyakit ini harus dievaluasi terus menerus berdasarkan aktifitas penyakitnya. Klasifikasi aktifitas penyakit kolitis ulseratif dipublikasikan pertama kali oleh Truelove dan Witts pada tahun 1955.<sup>18</sup> Setelah itu banyak dipublikasikan klasifikasi aktifitas penyakit kolitis ulseratif antara lain Powell-Tuck Index, Mayo-Clinic Score, Rachmilewitz Index, dan Lichtiger Score.<sup>19-22</sup> Setelah sekian lama dipakai ternyata klasifikasi yang lebih banyak digunakan pada pasien dewasa tersebut mempunyai banyak kekurangan bila dipakai pada anak, sehingga pada tahun 2004 dalam 'IBD Clinical Trial workshop' di Amerika disepakati bahwa *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)* seperti tertera pada tabel 4 merupakan klasifikasi yang baik untuk anak.<sup>23</sup>

*Crohn's disease activity index* pertama kali dipublikasikan pada tahun 1976 oleh Best dkk.<sup>24</sup> Klasifikasi tersebut ternyata juga banyak mempunyai kelemahan sehingga pada tahun 1980 Harvey dan Bradshaw mempublikasikan

klasifikasi yang lebih baik dan mudah yang disebut *Harvey-Bradshaw Crohn's disease activity index*. Tabel 5 menunjukkan klasifikasi aktifitas penyakit Crohn yang dibuat oleh Harvey dan Bradshaw.<sup>25</sup>

**Tabel 4.** Klasifikasi kolitis ulseratif berdasarkan aktifitas penyakit *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)*<sup>23</sup>

Gejala	Skor
<b>Sakit perut</b>	
Tidak ada	0
Dapat diabaikan	5
Tidak dapat diabaikan	10
<b>Rectal bleeding</b>	
Tidak ada	0
Sedikit, kurang dari 50% defekasi	10
Sedikit, hampir semua defekasi	20
Banyak	30
<b>Konsistensi tinja</b>	
Berbentuk	0
Sebagian berbentuk	5
Semua tidak berbentuk	10
<b>Frekuensi defekasi/24 jam</b>	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
<b>Nocturnal stools ( terbangun di malam hari)</b>	
Tidak	0
Ya	10
<b>Level aktifitas</b>	
Tidak ada pembatasan aktifitas	0
Kadang terdapat pembatasan aktifitas	5
Pembatasan aktifitas yang berat	10

**Skor <10, remisi; 10-34, aktifitas ringan; 35-64, aktifitas sedang; >65, aktifitas berat**

**Tabel 5.** Klasifikasi penyakit Crohn berdasarkan aktifitas penyakit Harvey-Bradshaw CDAI (Crohn's disease activity index)<sup>35</sup>

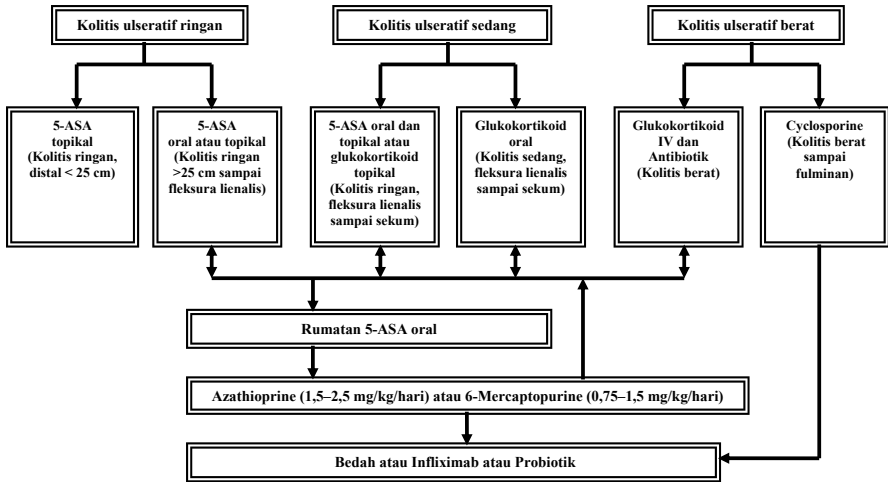
Gejala	Tingkat gejala	Skor
Keadaan umum	Baik	0
	Ringan	1
	Sedang	2
	Buruk	3
	Sangat buruk	4
Nyeri perut	Tidak ada	0
	Ringan	1
	Sedang	2
	Berat	3
Diare		1 setiap diare/hari
Massa abdomen	Tidak ada	0
	Ragu ragu	1
	Pasti	2
	Pasti disertai nyeri	3
Komplikasi	Atralgia, uveitis, eritema nodosum, pioderma gangrenosum, aphthous ulcer, fisura anal, fistula atau abses	1 setiap item

Skor <4, remisi; 5–8, sedang; >9, berat

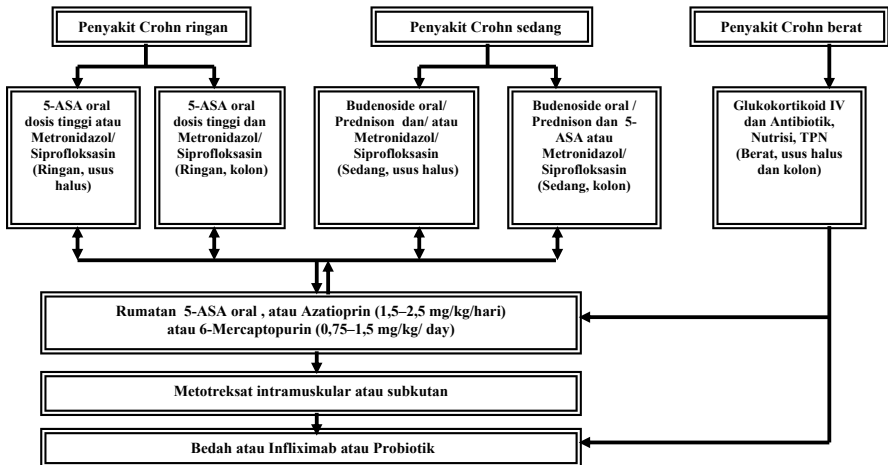
## Tata laksana

Tata laksana IBD bertujuan untuk menghilangkan gejala, mencegah kekambuhan, menjaga kualitas hidup dan menjamin nutrisi yang adekuat sehingga anak dapat mencapai tumbuh kembang optimal. Tata laksana IBD mencakup farmakoterapi, nutrisi, dan bedah. Farmakoterapi pada IBD dapat dibagi menjadi 6 kategori yaitu golongan aminosalisilat, kortikosteroid, imunomodulator, antibiotik, probiotik dan agen biologis. Penggunaan obat-obat tersebut bergantung pada jenis IBD dan beratnya penyakit.<sup>11,12</sup>

Beberapa terapi alternatif lain seperti siklosporin, metotreksat, heparin, interferon tipe 1, dan takrolimus telah diteliti dan dipublikasikan.<sup>26-30</sup> Azathioprin merupakan salah satu obat lini kedua yang terbukti efektif untuk pasien kolitis ulseratif dan penyakit Crohn.<sup>31,32</sup> Selain itu, pada kasus kolitis ulseratif sedang sampai berat yang telah refrakter pada terapi konvensional anti-TNF- (Infliximab) terbukti efektif dalam induksi remisi serta rumatan.<sup>33,34</sup> Gambar 1 dan 2 menggambarkan algoritme tata laksana kolitis ulseratif dan penyakit Crohn.<sup>13,17</sup>



Gambar 2. Tatalaksana Kolitis Ulsertif<sup>13,17</sup>



Gambar 3. Tatalaksana Penyakit Crohn<sup>13,17</sup>

## Simpulan

Kolitis ulseratif dan penyakit Crohn adalah dua penyakit yang termasuk IBD. Penyebab kedua penyakit ini multifaktor dan belum diketahui secara pasti. Adanya abnormalitas imunoregulasi saluran cerna merupakan hal yang penting dalam patogenesis IBD. Kelompok kerja IBD dari ESPGHAN menetapkan kriteria diagnosis yang dikenal dengan *Porto criteria*. Kolitis ulseratif dan penyakit Crohn merupakan penyakit kronis yang memerlukan

pengobatan seumur hidup sehingga harus dievaluasi terus menerus berdasarkan aktifitas penyakitnya. Belum ada terapi tunggal yang paling efektif untuk IBD. Sampai saat ini masih dilakukan penelitian yang semakin berkembang, baik dalam patofisiologi maupun tata laksana kolitis ulseratif dan penyakit Crohn.

## Kepustakaan

1. Haggitt RC. Differential diagnosis of colitis. Dalam: Goldman H, penyunting. *Gastrointestinal pathology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. h 325-52.
2. Seidman E. Inflammatory bowel disease. Dalam: Sleisenger MH, Fordtran JS, penyunting. *Gastrointestinal disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1989. h 417-91.
3. Kugathasan S, Judd RH, Hoffman RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, et al. Epidemiology and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: A statewide population based study. *J Pediatr*. 2003;143:525-31.
4. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:S3-9.
5. Abraham C, Cho JH. Inflammatory Bowel Disease. *New Engl J Med*. 2009;361:2066-78.
6. Jenkins HR. Inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child*. 2001;85:435-7.
7. Lee YM, Fock KM, See SJ, Ng TM, Khor C, Teo EK. Inflammatory bowel disease and racial differences Racial differences in the prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Singapore. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15:622-5.
8. Yang SK, Hong WS, Min YI, Kim HY, Yoo JY, Rhee PL, et al. Kolitis ulseratif. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-1997. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15:1037-42.
9. Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis*. 2010;11:134-47.
10. Lakatos PL, Fischer S, Lakatos L, Gal I, Papp J. Current concept on the pathogenesis of inflammatory bowel disease-crosstalk between genetic and microbial factors: pathogenic bacteria and altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take "toll"? *World J Gastroenterol*. 2006;12:1829-41
11. Hyams JS. Inflammatory bowel disease. *Pediatr Rev*. 2005;26:314-20.
12. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:79-94.
13. IBD working group of the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41:1-7.
14. Canani RB, de Horatio LT, Terrin G, Romano MT, Miele E, Staiano A, et al. Combined use of noninvasive test is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42:9-15.



15. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative Colitis. *New Engl J Med*. 2011;365:1713-25.
16. Sabery N, Bass D. Use of serologic markers as a screening tool in inflammatory bowel disease compared with elevated erythrocyte sedimentation rate and anemia. *Pediatrics*. 2007;119:e193-9.
17. Ouyang Q, Tandon R, Goh KL, Pan GZ, Fock KM, Fiocchi C, et al. Management consensus of inflammatory bowel disease for the Asia–Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(12):1772-82.
18. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in Ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041-8.
19. Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scand J Gastroenterol*. 1978;13:833-7.
20. Shutterland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology*. 1987;92:1894-8.
21. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *Br Med J*. 1989;298:82-6.
22. Lichtiger S, Present DH. Preliminary report: cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis. *Lancet*. 1990;336:16-9.
23. Turner D, Otley A, deBruijne J, Mack D, Uusoue K, Zachos M, et al. Development of a pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43:E47.
24. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70:439-44.
25. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet*. 1980;1:514.
26. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2005:CD004277.
27. Chande N, MacDonald JK, McDonald JWD. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:CD006618.
28. Chande N, McDonald JWD, MacDonald JK. Unfractionated or low-molecular weight heparin for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2:CD006774.
29. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Steinhart AH. Type I interferons for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;3:CD006790.
30. Baumgart DC, MacDonald JK, Feagan BG. Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;3:CD007216.
31. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbessi V, Colombo E, Porro GB. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55:47-53.

32. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut*.2002;50:485-9.
33. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New Engl J Med*.2005;353:2462-76.
34. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*.2006;3:CD005112.

---

---

# Tata Laksana Nutrisi pada Diare Persisten

Titis Prawitasari

**Tujuan:**

1. Memahami patofisiologi diare persisten yang mempengaruhi absorpsi zat gizi
2. Memahami tata laksana nutrisi pada anak dengan diare persisten
3. Mengetahui faktor yang mempengaruhi keberhasilan tata laksana nutrisi pada diare persisten

World Health Organization (WHO) memperkirakan terdapat 2,5 juta kasus diare per tahun terjadi pada anak di bawah lima tahun. Lebih dari 50% kasus diare terjadi di negara-negara Asia dan Afrika, dan seringkali berhubungan dengan kondisi penyakit yang berat dan berakhir dengan kematian. Keberhasilan terapi rehidrasi oral pada penanganan diare akut telah berperan terhadap menurunnya angka morbiditas dan mortalitas diare.<sup>1</sup> Tetapi di lain pihak, diare kronik dan persisten masih menjadi masalah. Istilah diare kronik seringkali mengacu pada etiologi non infeksi, sedangkan diare persisten adalah episode diare karena infeksi yang tadinya merupakan suatu diare akut yang berkepanjangan, sekurangnya telah terjadi 14 hari.<sup>1</sup> Prevalens diare persisten diperkirakan mencapai sekitar 3-20% dari episode diare yang dialami oleh balita, dan berhubungan dengan 36-54% diare yang menyebabkan kematian balita.<sup>2,3</sup> Kejadian diare yang berkepanjangan dan berulang membuat balita berisiko untuk mengalami gagal tumbuh dan *stunting* nantinya.<sup>1,4,5</sup> Oleh karena itu tata laksana nutrisi yang tepat merupakan bagian yang tidak terpisahkan dalam tata laksana komprehensif pada diare persisten ini.

## Patofisiologi Diare Persisten dan Absorpsi Zat Gizi

Diare persisten menyebabkan terjadinya perubahan pada morfologi dan kemampuan absorpsi mukosa usus. Berbagai variasi perubahan dapat terjadi, mulai dari hanya terjadi perubahan minimal pada mukosa hingga penipisan (*flattening*) mukosa, hipertrofi kripti dan infiltrasi limfosit pada mukosa. Beberapa studi juga menyatakan adanya atrofi vili yang tersebar serta kerusakan mukosa yang berat yang menyebabkan defisiensi enzim pada

*brush border*. Kerusakan pada mukosa usus ini sering dihubungkan dengan berkurangnya aktivitas enzim disakaridase. Enteropati karena diare persisten bukan saja disebabkan karena berkurangnya permukaan absorpsi mukosa usus, tetapi juga faktor lain seperti menurunnya aktivitas pembentukan asam empedu (*micelle*) di lumen yang berperan terhadap penyerapan lemak, rusaknya *brush border* dan berkurangnya proses enzimatik intraselular serta mekanisme digesti yang berperan terhadap pemecahan dan penyerapan karbohidrat. Aktivitas peptidase pada *brush border* juga terganggu, tetapi tidak memberi dampak seperti yang terjadi pada disakaridase.<sup>6,7</sup>

## Faktor Risiko

1. Usia. Bayi berusia di bawah 1 tahun merupakan kelompok yang paling berisiko mengalami diare persisten.<sup>1</sup> Data dari India, Bangladesh, dan Zaire memperlihatkan bahwa kelompok umur 6-11 bulan merupakan kelompok yang paling rentan terhadap diare persisten,<sup>8,9</sup> sedangkan penelitian di Peru mendapatkan bahwa proporsi tertinggi diare persisten dialami oleh bayi berusia 0-5 bulan.<sup>10</sup> Episode diare persisten sering dihubungkan dengan kegagalan laktasi dan pemberian makanan pendamping ASI dini.<sup>1,4,5,8</sup>
2. Malnutrisi. Penelitian telah membuktikan bahwa gagal tumbuh sering dialami oleh balita yang mengalami diare berulang dan persisten. Sedangkan kondisi malnutrisi sendiri meningkatkan risiko terjadinya diare, baik dalam hal insidens, lamanya diare maupun beratnya penyakit.<sup>1,8-11</sup>
3. Status sistim kekebalan tubuh. Perubahan aktivitas sistim kekebalan tubuh meningkatkan risiko terjadinya diare persisten dan berkorelasi erat dengan angka mortalitas yang tinggi. Hal tersebut ditunjukkan lebih jelas melalui penelitian diare pada balita dengan HIV positif.<sup>12-15</sup>
4. Jenis organisme pathogen. Bakteri enteroagregatif, *Escherichia coli*, merupakan bakteri yang sering ditemukan sebagai penyebab diare persisten di beberapa populasi di dunia ini. Kriptosporidium merupakan golongan protozoa tersering penyebab diare persisten, terutama pada balita dengan sistem imun yang menurun.<sup>11,14,16</sup> Hingga kini diyakini bahwa berbagai macam organisme dapat menyebabkan diare akut dan melanjut, tetapi hanya beberapa yang lebih sering menyebabkan inflamasi usus yang berkepanjangan sehingga menyebabkan diare persisten seperti tercantum pada Tabel 1.

**Tabel 1. Organisme patogen penyebab diare melanjut dan persisten<sup>1</sup>**

Bakteri	Parasit	Virus
Enteroaggregative <i>Escherichia coli</i>	<i>Giardia lamblia</i>	Human astrovirus 3
Enteropathogenic <i>Escherichia coli</i>	<i>Blastocystis hominis</i> <sup>1</sup>	Enterovirus
<i>Campylobacter</i>	<i>Cryptosporidium spp.</i> <sup>1</sup>	Picobemavirus
<i>Salmonella enteritides</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>	Virus
<i>Shigella species</i>	<i>Cyclospora cayetanensis</i> <sup>1</sup>	
<i>Clostridium difficile</i>		
<i>Arcobacter butzleri</i>		
<i>Klebsiella species</i>		

<sup>1</sup> Terutama pada infeksi HIV/AIDS

## Faktor lain

Faktor perilaku seperti kebersihan diri dan lingkungan, air yang terkontaminasi serta adanya infeksi penyerta juga turut menjadi predisposisi terjadinya diare yang berkepanjangan.<sup>1,11</sup>

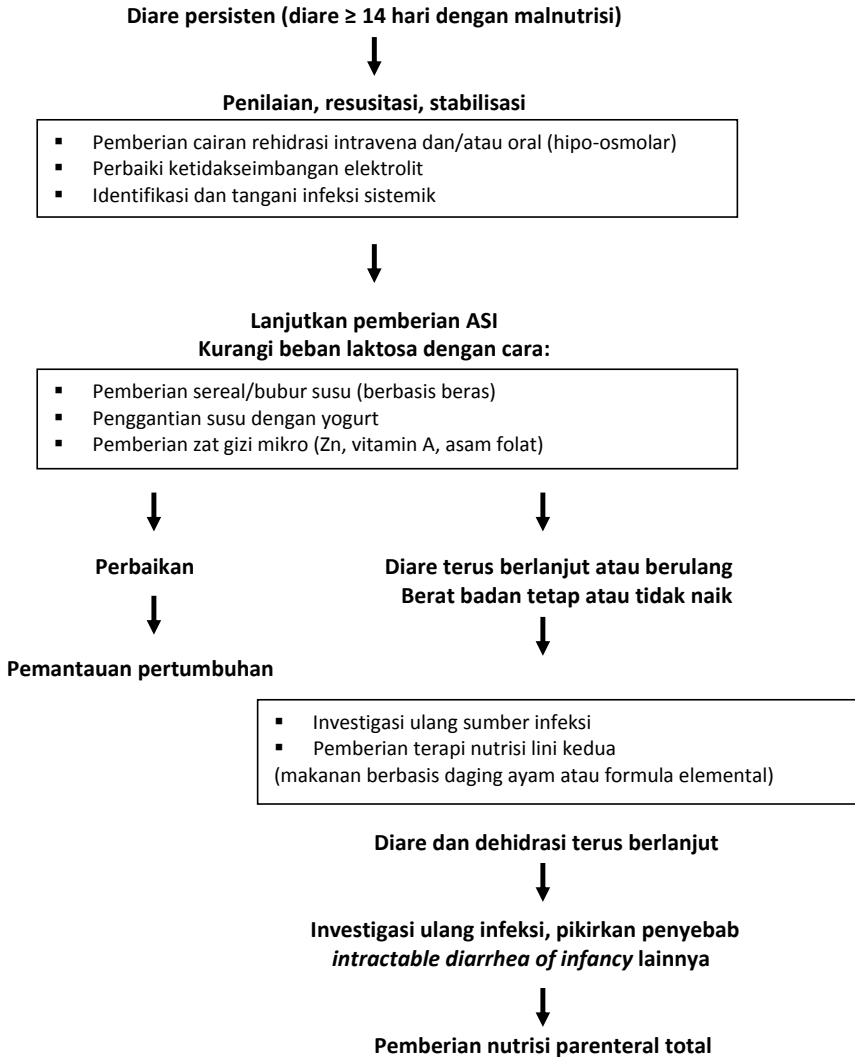
## Tata Laksana Nutrisi pada Diare Persisten

### Resusitasi dan Stabilisasi

Pada umumnya anak dengan diare persisten tidak mengalami dehidrasi berat, sehingga dengan cairan rehidrasi oral saja sudah cukup adekuat untuk mengatasi dehidrasi yang terjadi.<sup>1,11</sup> Namun apabila terdapat muntah, diare yang masih berlangsung banyak dengan frekuensi sering disertai asidosis, seringkali memerlukan cairan rehidrasi intravena yang dapat sekaligus memperbaiki ketidakseimbangan elektrolit.<sup>11</sup> Infeksi sistemik serta kondisi malnutrisi turut memperberat keadaan, bahkan meningkatkan risiko terjadinya kematian pada anak dengan diare persisten. Pemberian antibiotik bukanlah hal yang rutin yang harus dilakukan, tetapi pada kasus infeksi berat dan malnutrisi dianjurkan pemberian antibiotik berspektrum luas, sambil menunggu hasil biakan tinja untuk menentukan pengobatan yang definitif.<sup>11</sup>

### Terapi Rehidrasi Oral

Pemberian cairan rehidrasi oral tetap diberikan untuk mengganti cairan yang hilang. Pengguna-an cairan rehidrasi oral dengan osmolalitas yang lebih rendah sangat dianjurkan untuk anak dengan malnutrisi.<sup>11,18,19</sup>



**Gambar 1.** Alur tata laksana nutrisi pada diare persisten

Dikutip dari Bhutta ZA dengan modifikasi. Persistent diarrhea in developing countries. Ann Nestlé. 2006;64:39–47

## Pemberian Nutrisi

### Rute

Kerusakan mukosa akan mempengaruhi mekanisme absorpsi dan digesti, pemberian nutrisi enteral dapat ditoleransi dengan baik oleh anak dengan diare persisten. Mann, dkk.<sup>20</sup> menyatakan bahwa pemberian nutrisi enteral sangat mungkin diberikan jika diare tidak lebih dari 30 g/kg/hari. Sebaliknya,

banyak yang menyatakan bahwa sebaiknya sebagian diberikan dalam bentuk nutrisi parenteral, mengingat kemampuan absorpsi yang terbatas dan risiko kerusakan yang lebih lanjut dari saluran cerna. Greene, dkk.<sup>21</sup> membandingkan berbagai respon pemberian nutrisi pada bayi yang mengalami malnutrisi dan diare persisten, mendapatkan bayi yang mendapatkan nutrisi parenteral total membutuhkan waktu yang lebih lama untuk mengembalikan aktivitas enzim pada *brush border* dan membutuhkan lama rawat yang lebih panjang (rerata 46 *versus* 34 hari). Orensteins, dkk.<sup>22</sup> mendapatkan kelompok bayi yang mendapat nutrisi enteral dengan formula elemental secara kontinyu mengalami perbaikan diare yang lebih cepat dibandingkan dengan yang mendapatkan nutrisi parenteral (2,8 *versus* 9,8 minggu). Berdasarkan banyaknya kelebihan yang ditunjukkan melalui pemberian nutrisi enteral, maka pilihan inilah yang kini banyak dianut dalam menangani anak dengan diare persisten.<sup>11,23</sup>

## Jumlah

Pada prinsipnya, pemberian nutrisi enteral pada diare persisten hampir menyerupai prinsip pemberian nutrisi pada anak dengan malnutrisi atau gizi buruk.<sup>11,23</sup> Pada fase awal adalah fase resusitasi untuk memperbaiki dehidrasi, asidosis, ketidakseimbangan elektrolit, hipoglikemia serta mengatasi infeksi yang terjadi.<sup>23</sup> Setelah keadaan tersebut teratasi, pemberian nutrisi untuk rehabilitasi dapat dimulai. Secara umum, diberikan asupan nutrisi 75 kal/kgBB/hari dan dapat dinaikkan bertahap 25 kal/kgBB/hari menuju target 150 kal/kgBB/hari, yang disesuaikan dengan toleransi anak. Peningkatan berat badan diharapkan mencapai 10 g/kgBB/hari.<sup>11,23</sup> Agar mencapai target yang diharapkan, dianjurkan untuk menggunakan formula dengan densitas kalori yang tinggi. Tetapi seringkali pada fase awal terapi diare persisten, keterbatasan volume yang dapat diberikan tanpa memperburuk kondisi diare merupakan tantangan tersendiri. Oleh karenanya dianjurkan untuk menggunakan formula dengan densitas kalori antara 80-100 kal/100 mL dengan osmolalitas tidak melebihi 350 mOsm/L, guna menghindari diare osmotik.<sup>11,23</sup>

## Jenis Formula

Banyak jenis formula tersedia sebagai pilihan nutrisi enteral bagi anak dengan diare persisten. Formula elemental, makanan/formula berbasis susu (ASI, susu hewani, atau susu kedelai), makanan terbuat dari daging ayam, dan makanan lokal lainnya.

## Formula elemental

Formula elemental bervariasi meliputi formula asam amino, atau protein hidrolisat dengan mono atau disakarida, dan kombinasi trigliserida rantai

panjang dan sedang. Beberapa formula ini merupakan formula yang hiperosmolar. Pada umumnya digunakan polimer glukosa untuk menurunkan osmolaritas. Formula elemental banyak digunakan di Eropa dan Amerika dalam menangani diare kronik/persisten dan penyakit gastrointestinal lainnya, terutama apabila terdapat kecurigaan adanya sensitivitas terhadap protein. Tantangan pada penggunaan formula ini adalah persoalan rasanya yang pahit sehingga memerlukan pipa nasogastrik untuk mencapai volume yang adekuat serta harganya yang mahal.<sup>11,23</sup>

### **Makanan/formula berbasis susu**

Populasi terbanyak anak dengan diare persisten berusia di bawah satu tahun, oleh karena itu bentuk susu merupakan formula yang paling sesuai.<sup>23</sup> Di antara bentuk susu, ASI merupakan yang terbaik. Walaupun kandungan laktosa dalam ASI cukup tinggi, pemberian ASI eksklusif terbukti melindungi bayi terhadap diare. Sedangkan bayi yang mendapatkan susu sapi, yang juga mengandung laktosa yang tinggi, berisiko tinggi untuk mengalami diare persisten. Bahkan jika susu sapi diberikan secara bergantian dengan ASI sekalipun.<sup>24</sup> Penny, dkk.<sup>25</sup> mendapatkan terjadinya pengurangan volume dan durasi perbaikan diare lebih cepat jika kandungan laktosa pada formula yang dikonsumsi tidak melebihi 5 g/kgBB/hari. Penambahan tepung beras pada susu menurunkan kadar laktosa pada formula, terbukti memberikan perbaikan klinis sewaktu diberikan pada kasus diare persisten dengan malnutrisi. Penggunaan susu hewani yang tidak dimodifikasi tidak direkomendasikan untuk penanganan diare persisten karena tingginya risiko sensitivitas protein dan kandungan laktosa yang relatif lebih tinggi, serta risiko infeksi akibat kontaminasi organisme patogen yang juga tinggi. Bentuk susu hewani yang telah difermentasi atau yogurt, dapat mengurangi kadar laktosa dan sensitivitas protein. Selain itu adanya  $\beta$ -galaktosidase mengindikasikan peningkatan aktivitas laktase pada duodenum setelah pemberian yogurt. Banyak studi memperlihatkan peningkatan kemampuan digesti karbohidrat jika susu diberikan dalam bentuk yogurt. Rajah, dkk.<sup>26</sup> membandingkan beberapa formula berbasis susu, yaitu formula susu sapi, formula kasein dengan rendah laktosa, susu kedelai dan formula protein hidrolisat, didapatkan pengurangan volume diare pada ketiga formula kecuali formula susu sapi. Sedangkan Donovan dan Pinedo<sup>27</sup> mengindikasikan terdapat peningkatan kemampuan absorpsi jika susu kedelai dikombinasikan dengan laktosa.

### **Makanan berbasis daging ayam**

Para ahli di negara miskin dan sedang berkembang banyak mencoba modifikasi makanan/formula lokal yang mudah dan murah didapat. Salah satu yang sering



digunakan adalah makanan berbasis daging ayam yang tidak mengandung susu. Kelebihan dari jenis makanan ini adalah tidak mengandung laktosa, lebih mudah diterima (rasa lebih enak dan mudah dicerna), relatif hiposmolar dan lebih murah dibanding formula khusus berbahan susu.<sup>23,28</sup> Beberapa studi mendapatkan perbaikan diare dan tumbuh kejar dengan menggunakan makanan berbasis daging ayam. Bahkan Roy, dkk.<sup>29</sup> mendapatkan perbaikan diare dengan makanan berbasis daging ayam pada 12 dari 13 balita yang sebelumnya tidak mengalami perubahan klinis dengan pemberian formula berbasis susu, beras maupun kedelai. Kelemahan penggunaan makanan berbasis daging ayam ini adalah memerlukan waktu memasak yang lebih lama, memerlukan lemari pendinginan untuk penyimpanannya serta harga yang fluktuatif tergantung daerah dan ketersediaannya.

### **Makanan lokal lainnya**

Tata laksana nutrisi pada diare persisten tidak hanya dilakukan hingga perbaikan jumlah dan frekuensi diare, tetapi juga dalam rangka mencapai tumbuh kejar.<sup>23</sup> Perbaikan status gizi tidak dapat berlangsung hanya dalam jangka waktu yang pendek. Paerregaard, dkk.<sup>30</sup> mengevaluasi 10 anak pasca diare dan enteropati mendapatkan durasi 4 hingga 36 bulan untuk mencapai target tumbuh kejar. Oleh karenanya penting untuk memberikan nutrisi yang tepat dan adekuat yang mudah tersedia di populasi. Makanan dengan densitas tinggi yang berbasis makanan pokok dari daerah tersebut merupakan pilihan yang baik dalam fase rehabilitasi dan tumbuh kejar pada anak dengan diare persisten. Makanan yang mudah dicerna dan dapat ditoleransi dengan baik oleh anak (rasa, jenis dan tekstur) serta sesuai dengan budaya/kebiasaan populasi daerah tersebut merupakan pilihan yang bijaksana. Jika balita di Bangladesh memberikan respon yang baik dengan pemberian kombinasi beras, kacang, dan yogurt,<sup>31</sup> di Indonesia dengan formula berbasis tempe atau ikan mungkin juga akan dapat memberikan respon yang sama. Untuk itu diperlukan penelitian lebih lanjut.

### **Suplementasi Zat Gizi Mikro**

Defisiensi mikronutrien sering terjadi pada anak dengan diare persisten dan malnutrisi. Pemberian mikronutrien akan mempercepat tumbuh kejar dan memperbaiki status imun balita. Vitamin A, seng, dan zat besi merupakan beberapa mikronutrien yang terbukti mempercepat perbaikan diare persisten. Vitamin A 100.000 IU dan seng (elemental) 3-5 mg/kgBB/hari diberikan kepada semua anak malnutrisi yang mengalami diare persisten.<sup>11,23,32</sup>

## Pemantauan

Diare berulang sangat sering terjadi pada anak dengan riwayat diare persisten, sehingga sangatlah penting untuk mencari etiologi dan faktor risiko yang ada pada anak dan lingkungan ia berada. Edukasi mengenai praktek laktasi dan pemberian makan pada anak yang benar serta kebersihan diri dan lingkungan merupakan prioritas sebagai upaya pencegahan.<sup>11</sup>

## Beberapa hal penyebab kegagalan pemberian nutrisi yang adekuat<sup>23</sup>

Muntah, dehidrasi dan asidosis merupakan penyebab tersering kegagalan pemberian nutrisi yang adekuat. Kemampuan absorpsi saluran cerna akan menurun jika *transit time* kurang dari 5 jam. Perlu juga diingat adanya keterbatasan kapasitas fungsional lambung, sehingga harus diperhitungkan besarnya jumlah/volume makanan yang akan diberikan. Dapat digunakan estimasi 40-50 g/kgBB tiap kali pemberian bagi balita dengan berat badan 4 hingga 9 kg. Pemberian ASI yang tidak benar dan proses peralihan menuju makanan padat yang tidak sempurna menyulitkan pemberian makanan, dalam hal ini sering membutuhkan bantuan pipa nasogastrik untuk memenuhi kebutuhannya

Jumlah cairan rehidrasi oral yang cukup banyak pada fase frekuensi diare yang masih sering, otomatis akan mengganggu toleransi anak dalam menerima asupan nutrisi yang adekuat. Dalam hal ini, terutama pada fase awal/stabilisasi, rehidrasi dengan cairan parenteral dapat mempercepat proses rehidrasi sekaligus memperbaiki ketidakseimbangan elektrolit. Dampak sedatif obat antidiare atau antimotilitas turut menyebabkan anak tidak nafsu makan sehingga mempengaruhi jumlah asupan nutrisi

## Penutup

Tata laksana diare persisten haruslah meliputi upaya pencegahan dan penanganan nutrisi yang adekuat. Resusitasi cairan dan elektrolit, penanganan infeksi sistemik yang adekuat dan pemilihan (rute, jenis, jumlah) formula yang tepat merupakan langkah awal keberhasilan tata laksana nutrisi pada diare persisten. Pemantauan dan penilaian ulang yang cermat merupakan penentu kesinambungan penanganan selanjutnya.

## Kepustakaan

1. World Health Organization. Diarrhoea: why children are still dying and what can be done? WHO Press; Geneva. 2009.
2. Victoria CG, Huttly SRA, Fuch SC. International differences in clinical patterns of diarrheal deaths. A comparison of children from Brazil, Senegal, Bangladesh and India. *J Diarrhoeal Dis Res.* 1993;11:25-9.
3. Bhan MK, Bhandari N, Sazawal S, Clemens J, Raj P. Descriptive epidemiology of persistent diarrhoea among young children in rural northern India. *Bull World Health Organ.* 1989;67:281-8.
4. Ricci KA, Girosi F, Tarr PI. Reducing stunting among children: the potential contribution of diagnostics. *Nature.* 2006;444:29-38.
5. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA. Maternal and child under nutrition study group: global and regional exposures and health consequences. *Lancet.* 2008;371:243-60.
6. Sullivan PB. Studies of the small intestine in persistent diarrhea and malnutrition: the Gambian experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:S11-S3.
7. Fagundes-Neto U, De Martini-Costa S, Pedroso MZ, Scaletsky IC: Studies of the small bowel surface by scanning electron microscopy in infants with persistent diarrhea. *Braz J Med Biol Res.*2000;33:1437-42.
8. Baqui AH, Black RE, Sack RB, Yunus MD, Siddique AK, Chowdhury HR. Epidemiological and clinical characteristics of acute and persistent diarrhea in rural Bangladeshi children. *Acta Paediatr Scand.* 1992;381:15-21.
9. Thea DM, St Louis ME, Atido U, Kanjinga K, Kembo B, Matondo M, et al. A prospective study of diarrhea and HIV-1 infection among 429 Zairian children. *N Engl J Med.*1993;329:1696-702.
10. Lanata CF, Black RE, Gilman RH, Lazo F, Aguila RD. Epidemiologic, clinical, and laboratory characteristics of acute vs. persistent diarrhea in periurban Lima, Peru *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12:82-8.
11. Bhutta ZA. Persistent Diarrhea in Developing. *Ann Nestlé.* 2006;64:39-47.
12. Campbell DI, Murch SH, Elia M, Sullivan PB, Sanyang MS, Jobarteh B, et al. Chronic T cell-mediated enteropathy in rural west African children: relationship with nutritional status and small bowel function. *Pediatr Res.* 2003; 54: 306-11.
13. Baqui A H, Black R E, Sack R B, Chowdhury HR, Yunus M, Siddique A K. Malnutrition, cell-mediated immune deficiency and diarrhea:a community-based longitudinal study in rural Bangladeshi children. *Am J Epidemiol.* 1993;137:355-65.
14. Amadi B, Kelly P, Mwiya M, Mulwazi E, Sianongo S, Changwe F, et al. Intestinal and systemic infection, HIV, and mortality in Zambian children with persistent diarrhea and malnutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32:550-4.
15. Taniguchi K, Rikimaru T, Yartey JE, Akpedonu P, Armar-Klemesu MA, Nkrumah FK, et al. Immunological background in children with persistent diarrhea in Ghana. *Pediatr Int.* 1999;4: 162-7.
16. Abba K, Sinfield R, Hart CA, Garner P. Pathogens associated with persistent diarrhoea in children in low and middle income countries: systematic review. *BMC Infect Dis* 2009;9:88-93.

17. Alam NH, Faruque AS, Dewan N, Sarker SA, Fuchs GJ. Characteristics of children hospitalized with severe dehydration and persistent diarrhea in Bangladesh. *J Health Popul Nutr.* 2001;19:18–24.
18. Sarker SA, Mahalanabis D, Alam NH, Sharmin S, Khan AM, Fuchs GJ. Reduced osmolarity oral rehydration solution for persistent diarrhea in infants: a randomized controlled clinical trial. *J Pediatr.* 2001;138:532–8.
19. Dutta P, Mitra U, Dutta S, Manna B, Chatterjee MK, De A, et al. Hypo-osmolar oral rehydration salts solution in dehydrating persistent diarrhoea in children: double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Acta Paediatr.* 2000;89:411–6.
20. Mann MD, Hill ID, Peat GM, Bowie MD. Protein and fat absorption in prolonged diarrhoea in infancy. *Arch Dis Child* 1982;57:268-73.
21. Greene HL, McCabe DR, Merenstein GB. Protracted diarrhea and malnutrition in infancy: changes in intestinal morphology and disaccharidase activities during treatment with total intravenous nutrition or oral elemental diets. *J Pediatr.* 1975;87:695-704.
22. Orenstein SR. Enteral versus parenteral therapy for intractable diarrhea of infancy: a prospective, randomized trial. *J Pediatr* 1986;109:277-86.
23. Bhutta ZA, Hendricks KM. Nutritional management of persistent diarrhea in childhood: a perspective from the developing world. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;22:17–37.
24. Ashraf H, Ahmed S, Fuchs GJ, Mahalanabis D. Persistent diarrhoea: associated infection and response to a low lactose diet. *J Trop Pediatr.* 2002; 48:142–8.
25. Penny ME, Paredes P, Brown KH: Clinical and nutritional consequences of lactose feeding during persistent postenteritis diarrhea. *Pediatrics.* 1989; 84:835–44.
26. Rajah R, Pettifor JM, Noormohamed M, Venter A, Rosen EU, Rabinowitz, et al. The effect of feeding four different formulae on stool weights in prolonged dehydrating infantile gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988;7:203-7.
27. Donovan GK, Pinedo RT. Chronic diarrhea and soy formulas. *Am J Dis Child.* 1987;141:1069-71.
28. Godard C, Bustos M, Munoz M, Nussle D. Value of a chicken-based formula for refeeding of children with protracted diarrhea and malnutrition in a developing country. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989;9: 473–80.
29. Roy SK, Alam AN, Majid N, Khan AM, Hamadani J, Shome GP. Persistent diarrhoea: preliminary report on clinical features and dietary therapy in Bangladeshi children. *J Trop Pediatr.* 1989;35:55-9.
30. Paerregaard A, Hjelt K, Christiansen L, Krasilnikoff PA. Post-enteritis enteropathy in infancy. *Acta Paediatr Scand.* 1990;79:1045-51.
31. Bhutta ZA, Molla AM, Issani Z, Badruddin S, Hendricks K, Snyder JD. Dietary management of persistent diarrhea: comparison of a traditional rice-lentil based diet with soy formula. *Pediatrics* 1991;88:1010-8.
32. Bhutta ZA, Bird SM, Black RE, Brown KH, Gardner JM, Hidayat A, et al. Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 1516–22.

---

---

# Deteksi Dini Atresia Bilier

Hanifah Oswari

*Tujuan:*

1. Mengetahui cara menentukan seorang bayi mengalami kolestasis.
2. Mengetahui gejala dan tanda atresia bilier
3. Mengetahui gejala untuk deteksi dini atresia bilier

Atresia bilier (AB) adalah suatu penyakit yang disebabkan kerusakan progresif saluran empedu ekstrahepatik dan akhirnya juga mengenai saluran empedu intrahepatik sehingga menyebabkan sirosis hati, gagal hati, dan kematian apabila tidak diterapi. Insidens atresia bilier lebih tinggi di Asia, Taiwan (1:6.750)<sup>1</sup> dibandingkan di Eropa (1:17.000-19.000),<sup>2,3</sup> sehingga kita perlu lebih berhati-hati untuk kemungkinan menemukan pasien AB.

Terapi yang diberikan bila bayi datang dengan atresia bilier adalah terapi bedah yaitu hepatoportoenterostomi (yang paling sering dilakukan adalah operasi Kasai). Angka kesintasan pasien dengan AB yang dilakukan operasi Kasai sekitar 90%. Di Swedia dilaporkan angka harapan hidup 4 tahun dengan hatinya sendiri adalah 75% pada bayi yang menjalani operasi Kasai sebelum usia 46 hari, 33% pada pasien yang menjalani operasi Kasai antara 46-75 hari, dan 11% pada pasien yang menjalani pembedahan setelah 75 hari.<sup>4</sup> Mc Kiernan dkk.,<sup>5</sup> mendapatkan pada operasi Kasai yang berhasil, 80% pasien dapat hidup tanpa transplantasi hati pada usia 13 tahun. Jelas terlihat bahwa keberhasilan operasi Kasai ditentukan oleh usia saat bayi dilakukan operasi tersebut. Sayangnya bayi dengan AB sering kali datang terlambat sehingga tidak dapat lagi dilakukan operasi Kasai dan hanya dapat ditolong dengan transplantasi hati yang sangat tinggi biayanya. Makalah ini akan membahas etiologi, gejala klinis dan hal-hal yang dapat membantu diagnosis dini AB agar pasien dengan AB dapat segera dikenali dan dirujuk pada waktunya.

## Etiologi

Etiologi atresia bilier belum diketahui pasti, tetapi mungkin penyebabnya multifaktorial. Beberapa mekanisme yang dipikirkan sebagai penyebab adalah defek akibat infeksi virus sebelumnya, kerusakan karena terpapar toksin, disregulasi imun atau autoimun, dan predisposisi genetik.<sup>6,7</sup>

## Gejala dan tanda

Pada usia 2 minggu kurang lebih 15% bayi masih tampak kuning. Penyebab yang paling banyak adalah karena peningkatan bilirubin indirek. Peningkatan bilirubin indirek ini karena *breastmilk jaundice* atau ikterus fisiologis. Kuning pada bayi setelah usia 2 minggu dapat terjadi karena kolestasis, yang salah satu penyebabnya adalah atresia bilier. Tanpa pemeriksaan laboratorium sulit sekali membedakan pada seorang bayi berusia 2 minggu apakah ia mengalami *breastmilk jaundice* atau kolestasis. Oleh sebab itu bila bayi setelah usia 2 minggu masih terlihat kuning, ia perlu diperiksa kadar bilirubin total dan bilirubin direk. Bayi dikatakan mengalami kolestasis apabila kadar bilirubin direk lebih dari 20% kadar bilirubin total dan kadar bilirubin direk lebih dari 1 g/dL. Keadaan tersebut memerlukan pemeriksaan lebih lanjut untuk mengetahui penyebabnya. Hal yang penting dilakukan adalah untuk menyingkirkan kemungkinan atresia bilier, karena intervensi bedah dini akan sangat menentukan keberhasilan menghilangkan kolestasis. Secara umum patokan yang masih dipakai untuk operasi Kasai yang terbaik adalah sebelum usia 8 minggu. Apabila dapat dilakukan operasi Kasai sebelum usia 8 minggu diharapkan keberhasilan untuk mengatasi ikterus akan berhasil dengan baik.

Trias atresia bilier adalah kuning (kolestasis), tinja akolik, urin berwarna gelap, dan hepatomegali. Seluruh pasien dengan AB akan terlihat kuning (kolestasis), gejala lainnya dapat berbeda dari satu pasien dengan pasien lainnya. Gejala kuning dapat ditemukan sejak lahir, atau pada minggu pertama kehidupan. Terdapat dua tipe AB yaitu tipe fetal atau embrional dan peri atau pasca natal. Pada tipe fetal atau embrionik (tipe ini lebih jarang dibandingkan tipe perinatal/pascanatal), gejala kuning timbul sejak lahir, gejala kuning tidak pernah menghilang, dan kemungkinan (10%-20%) berhubungan dengan malformasi seperti sindrom polisplenia, dapat juga disertai defek kardiovaskular, asplenia, atau situs inversus abdominal, malrotasi usus, serta anomali posisi vena porta dan arteri hepatica.

Gejala lain yang dapat ditemukan adalah urin yang berwarna gelap (kuning tua) dan warna tinja seperti dempul (putih). Warna tinja dempul ini sangat penting untuk dipastikan bukan hanya dengan cara melakukan anamnesis, tetapi lebih baik apabila dilihat sendiri oleh dokter. Dokter dapat meminta orangtua untuk mengumpulkan tinja bayinya selama sehari dalam 3 periode masing-masing 8 jam. Misalnya pengumpulan tinja dapat dilakukan mulai jam 06.00, maka periode pengumpulan tinjanya adalah jam 06.00-14.00, 14.00-22.00, dan 22.00-06.00. Tinja yang berasal dari 3 waktu yang berbeda tersebut disebut tinja 3 porsi. Pada atresia bilier hasil pengumpulan tinja 3 porsi pada umumnya seluruhnya akan berwarna putih pucat (dempul).

Pada umumnya bayi AB lahir cukup bulan, berat badan normal, bertumbuh baik dan tampak sehat pada beberapa bulan pertama kehidupan. Pada saat pertama kali datang ke dokter, bayi dengan AB selalu ditemukan hepatomegali dengan perabaan kenyal-keras. Apabila ditemukan splenomegali berarti telah terjadi fibrosis hati dan sirosis bilier dengan hipertensi portal (keadaan yang sudah lanjut). Pada AB dengan keadaan lanjut juga dapat ditemukan asites dan pruritus. Pada keadaan seperti ini bayi sudah terlihat mengalami gagal tumbuh dan koagulopati.

Kadar bilirubin direk serum pada saat bayi datang pada umumnya berkisar 3-12 mg/dl, aminotrasferase abnormal, dan kadar ALT dan AST berkisar antara 80-200 IU/L. Gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) seringkali meningkat, berkisar 100-300 IU/L. Secara umum, nilai batas GGT > 250 U/L mempunyai sensitivitas 83,3% (95% IK, 55,2-95,3%) dan spesifisitas 70,6% (95% IK, 46,9-86,7%) untuk diagnosis AB. Apabila mempertimbangkan usia, pada usia < 4 minggu, nilai batas 150 U/L memiliki sensitivitas 91,7% dan spesifitas 88% untuk atresia bilier.<sup>8</sup> Kadar kolesterol serum umumnya meningkat pada AB tetapi trigliserida normal. Kadar albumin dan waktu protrombin pada umumnya masih normal pada awal penyakit, tetapi abnormal pada keadaan lanjut.<sup>9</sup>

Pemeriksaan ultrasonografi hati pada saat puasa (lebih baik bayi dipuasakan 12 jam bila dicurigai AB, tetapi bayi perlu mendapat cairan intravena) pada AB akan menunjukkan gambaran kandung empedu yang kecil atau tidak terlihat. Pada saat setelah diberi minum, pada ultrasonografi tidak tampak kontraksi kandung empedu (ukuran kandung empedu sama dengan saat puasa). Selain itu hilus hati tampak gambaran hiperekoik (tanda *triangular cord*) atau tampak kista di hilus hati. Dilatasi duktus biliaris tidak boleh tampak pada AB. Selain itu pada bayi AB dengan sindrom, dapat ditemukan limpa multipel, vena porta preduodenal, vena kava retrohepatik tidak tampak atau situs inversus abdominal.<sup>10</sup>

## Diagnosis

Informasi mengenai AB yang paling dapat dipercaya adalah dari gambaran histopatologis hati (biopsi hati) dan diikuti dengan visualisasi obliterasi duktus biliaris ekstrahepatik (dengan kolangiografi intraoperatif). Kolangiografi intraoperatif adalah baku emas diagnosis AB. Biopsi hati per kutan memiliki akurasi diagnostik 95% jika spesimen biopsi hati adekuat, mengandung 5-7 daerah portal, dan diinterpretasi oleh dokter patologis yang berpengalaman. Gambaran histopatologis AB dini, hati menunjukkan arsitektur hati yang masih baik dengan proliferasi duktus biliaris, stasis empedu selular dan kanalikular, edema perilobular atau portal dan fibrosis. Adanya endapan empedu pada daerah portal secara relatif spesifik untuk AB tetapi hanya dapat ditemukan 40% spesimen biopsi.

Untuk pemastian diagnosis AB dilakukan kolangiografi intrahepatik intraoperatif. Dokter bedah anak akan memasukkan cairan kontras langsung ke dalam kandung empedu, dan melihat aliran cairan kontras secara langsung dengan fluoroskopi bagaimana perjalanan cairan kontras tersebut. Apabila terdapat obstruksi maka cairan kontras tidak dapat mengalir ke dalam duodenum. Selain menilai aliran cairan kontras ke duodenum, dapat juga dinilai patensi saluran biliar duktus hepaticus kanan dan kiri dengan cara menjepit duktus koledokus.

## **Beberapa penyebab keterlambatan diagnosis atresia biliar**

Pengalaman di divisi Gastroenterohepatologi RS dr Cipto Mangunkusumo, bayi yang dirujuk pada umumnya dalam keadaan terlambat (lebih dari usia 8 minggu). Keterlambatan pada umumnya karena dokter yang merawat pertama kali tidak mencurigai bayi yang dihadapinya mengalami AB. Beberapa hal yang mungkin menyebabkan keterlambatan diagnosis AB dibahas berikut ini.

- Bayi dengan AB umumnya lahir dengan berat lahir normal, berbeda dengan kolestasis intrahepatik yang lebih sering lahir dengan berat lahir rendah. Oleh sebab itu bayi AB saat awal datang ke dokter akan terlihat “besar” atau normal. Selain itu bayi dengan AB bertumbuh baik pada beberapa bulan pertama (yang berbeda dengan kolestasis intrahepatik akan ada gangguan pertumbuhan). Bayi dengan kolestasis intrahepatik akan terlihat “sakit” dibandingkan bayi dengan AB. Seringkali klinisi tidak menyangka bahwa bayi dengan berat lahir yang normal, bertumbuh baik adalah menderita AB.
- Selain itu bayi dengan AB pada beberapa bulan pertama kehidupan memiliki kadar bilirubin total yang lebih rendah dibandingkan bayi dengan kolestasis intrahepatik. Bayi dengan AB akan terlihat hanya sedikit kuning, bukan kuning sekali (bayi yang kuning sekali pada umumnya karena kolestasis intrahepatik). Keadaan ini sering mengecoh para klinisi yang membayangkan AB dengan obstruksi total duktus biliaris tentu akan memberikan dampak peningkatan hebat kadar bilirubin, sehingga tidak menyangka bahwa bayi yang tampak “normal”, bertumbuh baik, tidak terlalu kuning justru menderita AB.
- Bayi dengan AB menunjukkan tinja akolik (berwarna dempul). Mengenai warna tinja ini perlu diyakini dengan benar oleh dokter. Perlu ditanyakan mengenai warna tinja ini pada orangtua sekaligus meminta orangtua untuk



mengumpulkan tinja 3 porsi. Penyulit yang mungkin dihadapi oleh dokter adalah warna tinja sering kali dinilai berbeda oleh orang tua, bahkan dokter yang belum pernah melihat warna tinja akolik pun kadang-kadang sulit menentukan apakah benar tinja tersebut akolik atau masih kuning muda. Penentuan warna tinja akolik ini sangat penting untuk membantu diagnosis dini atresia bilier.

- Kerusakan pada AB pada duktus biliaris, sehingga kelainan laboratorium yang menonjol pada AB adalah peningkatan GGT karena GGT diproduksi terutama oleh saluran bilier ekstrahepatik. Pemeriksaan GGT masih seringkali tidak diperiksa untuk pasien bayi dengan kolestasis, sehingga dokter kehilangan informasi yang penting. Padahal nilai batas 150 U/L pada bayi berusia kurang dari 4 minggu, atau 250 U/L untuk bayi kolestasis pada umumnya merupakan petunjuk yang penting untuk mencurigai bayi kolestasis dengan AB.
- Gambaran ultrasonografi juga dapat memberi informasi penting. Masalahnya seringkali ultrasonografi dilakukan oleh dokter yang belum berpengalaman melakukan ultrasonografi hati bayi. Dokter yang meminta pemeriksaan untuk kolestasis perlu mengetahui sebelumnya bahwa dokter yang dirujuk untuk pemeriksaan USG hati tersebut adalah dokter yang terbiasa menilai USG hati bayi. Kekurangan yang lain dalam pemeriksaan USG adalah kadang-kadang bayi yang dilakukan USG hati tidak dipuaskan. Bayi dengan kolestasis pada umumnya cukup diminta puasa selama 4 jam, tetapi bila telah dicurigai AB sebaiknya bayi dipuaskan 12 jam. Bila dipuaskan 12 jam bayi perlu diinfus dengan cairan rumatan agar tidak terjadi dehidrasi. Dokter yang meminta pemeriksaan ultrasonografi perlu memperhatikan apakah kandung empedu terlihat dan apakah terdapat kontraksi kandung empedu. Adanya tanda *triangular cord* merupakan tanda yang khas untuk AB, sayangnya tanda *triangular cord* belum dikenal luas oleh dokter yang melakukan USG hati, sehingga seringkali tidak dilaporkan.

## Diagnosis dini atresia bilier

Usaha untuk melakukan diagnosis dini atresia bilier dilakukan para ahli. Di Taiwan dilakukan skrining warna tinja bayi baru lahir menggunakan kartu warna tinja pada tahun 2002. Bayi baru lahir diberikan kartu skrining warna tinja untuk dikembalikan, dengan memberikan kartu ini.<sup>1</sup> Pasien di Taiwan dibagi menjadi kohort A (N=89) lahir sebelum program skrining kartu warna tinja (1990-2000); kohort B (N=28) diskriminasi dengan program kartu warna tinja (2002-2003); dan kohort C (N=74) diskriminasi dengan program kartu warna tinja (2004-2005). Usia operasi Kasar < 60 hari pada kohort A, dan

(B+C) adalah 49,4% dan 65,7% ( $P=0,02$ ). Bayi yang bebas kuning (bilirubin  $<2,0$  mg/dL) 3 bulan setelah operasi Kasai meningkat dari 34,8% pada kohort A menjadi 60,8% pada kohort B+C ( $P<0,001$ ). Angka 5 tahun bebas kuning dengan hatinya sendiri adalah 27,3% pada kohort A meningkat menjadi 64,3% pada kohort B ( $P<0,001$ ). Secara umum angka kesintasan meningkat dari 55,7% menjadi 89,3% ( $P<0,001$ ) setelah program skrining menggunakan kartu warna tinja.<sup>11</sup>

Penelitian lain yang dilakukan secara retrospektif di Texas Children's Hospital pada AB yang dilahirkan pada tahun 2007-2010. Bayi dengan BA yang disertai sindrom malformasi splenik dan bayi lahir prematur dieksklusi. Subjek yang dipakai sebagai kontrol adalah bayi yang lahir cukup bulan dan tidak pernah mengalami kelainan hati pada masa neonatal. Diantara 61 subjek dengan AB, 56% bayi diperiksa kadar bilirubin direk (BD) pada saat baru lahir. Seluruh nilai BD di atas nilai normal. Pada usia 24-48 jam, subjek dengan AB memiliki kadar BD yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kontrol ( $1,4 \pm 0,43$  vs  $0,19 \pm 0,075$  mg/dL,  $p<0,001$ ) walaupun nilai bilirubin total rerata masih di bawah limit untuk foto terapi. Selain peningkatan bilirubin direk, mayoritas pasien (79%) memiliki rasio BD/BT  $> 0,2$ . Disimpulkan, bayi dengan AB memiliki peningkatan BD segera setelah lahir. Peneliti menganjurkan untuk mendeteksi AB dengan cara (1) menskrining semua bayi baru lahir untuk peningkatan BD, bukan hanya pada bayi yang terlihat kuning, (2) melakukan tindak lanjut bayi dengan peningkatan BD, bukan hanya bayi dengan BD/BT  $> 0,2$ .<sup>12</sup> Hasil penelitian tersebut dapat dibuktikan dengan penelitian dengan subjek yang lebih banyak, maka AB mungkin dapat dideteksi dengan menggunakan pemeriksaan laboratorium yang umum dilakukan. Bayi baru lahir dapat diperiksa bilirubin direk, dan apabila hasil positif akan membuat dokter melakukan pemeriksaan lanjutan. Bila hal ini terbukti, maka akan meningkatkan rujukan dini dan mempercepat usia dilakukan operasi Kasai sehingga akan meningkatkan keberhasilan terapi.<sup>13</sup>

## Simpulan

Kuning pada bayi pada usia 2 minggu atau lebih perlu dipikirkan karena kolestasis. Oleh sebab itu bayi setelah usia 2 minggu perlu diperiksa kadar bilirubin total dan direk apabila ia masih terlihat kuning. Atresia bilier penting dipikirkan pada keadaan bayi dengan kolestasis agar diagnosis tidak terlambat dan dapat cepat dilakukan operasi Kasai. Operasi Kasai yang dilakukan sebelum usia 8 minggu atau lebih baik lagi bila dilakukan pada usia kurang dari 45 hari.

Untuk diagnosis dini AB, penting diperhatikan warna tinja. Bila warna tinja dempul (apa lagi bila dempul terus menerus) perlu dipikirkan kemungkinan bayi menderita atresia bilier. Pada pemeriksaan fisis ditemukan

hepatomegali dengan konsistensi kenyal-keras mengarah kepada AB. Pemeriksaan laboratorium yang penting adalah GGT. Kadar GGT yang lebih dari 150 IU/L pada usia bayi yang kurang dari 4 minggu, atau lebih dari 250 IU/L pada semua usia mengarah pada atresia bilier. Pemeriksaan ultrasonografi hati mengarah pada AB apabila pada saat puasa kandung empedu tidak tampak atau ukurannya kecil. Setelah minum, tak tampak kontraksi kandung empedu. Pada bayi baru lahir yang dilakukan pemeriksaan bilirubin total dan bilirubin direk, dan ditemukan bilirubin direk meningkat serta memiliki rasio BD/BT > 0,2 perlu ditindak-lanjuti kemungkinan atresia bilier.

## Daftar pustaka

1. Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, Lee HC, Wu TC. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology*. 2008; 47: 1233-40.
2. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL. Epidemiology of biliary atresia in France: a national study 1986-96. *J Hepatol*. 1999; 31: 1006-13.
3. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet*. 2000; 355: 25-9.
4. Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, Zachariou Z, Hohlfeld L. Biliary atresia: Swiss national study, 1994-2004. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46: 299-307.
5. McKiernan PJ, Baker AJ, Lloyd C, Mieli-Vergani G, Kelly DA. British paediatric surveillance unit study of biliary atresia: outcome at 13 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 48: 78-81.
6. Haber BA, Russo P. Biliary atresia. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003; 32: 891-911.
7. Mack CL, Sokol RJ. Unraveling the pathogenesis and etiology of biliary atresia. *Pediatr Res*. 2005; 57: 87R-94R.
8. Rendon-Macias ME, Villasis-Keever MA, Castaneda-Mucino G, Sandoval-Mex AM. Improvement in accuracy of gamma-glutamyl transferase for differential diagnosis of biliary atresia by correlation with age. *Turk J Pediatr*. 2008; 50: 253-9.
9. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet*. 2009; 374: 1704-13.
10. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1: 28.
11. Lien TH, Chang MH, Wu JF, Chen HL, Lee HC, et al. Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcome of biliary atresia in Taiwan. *Hepatology*. 2011; 53: 202-8.
12. Harpavat S, Finegold MJ, Karpen SJ. Patients with biliary atresia have elevated direct/conjugated bilirubin levels shortly after birth. *Pediatrics*. 2011; 128: e1428-33.
13. Neimark E, Leleiko NS. Early detection of biliary atresia raises questions about etiology and screening. *Pediatrics*. 2011; 128: e1598-9.

---

---

# Bagaimana Pencitraan (*Imaging*) dapat Mendeteksi Atresia Bilier?

H F Wulandari

Tujuan:

1. Mengetahui beberapa modalitas pencitraan untuk atresia bilier
2. Mengetahui beberapa gambaran ultrasonografi pada atresia bilier
3. Mengetahui kemampuan ultrasonografi dalam mendeteksi atresia bilier

Evaluasi diagnostik seorang bayi dengan tersangka atresia bilier (AB) membutuhkan beberapa pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan seperti ultrasonografi, skintigrafi, dan *magnetic resonance cholangiography* dapat digunakan. Akan tetapi sampai saat ini tidak ada satupun pemeriksaan penunjang preoperatif yang dapat memberikan diagnosis pasti. Pemeriksaan biokimia hati dan pemeriksaan-pemeriksaan tersebut sangat membantu, tetapi hasilnya secara sendiri-sendiri tidak diagnostik. Diagnosis dapat ditegakkan berdasarkan evaluasi hasil dari beberapa pemeriksaan dan akhirnya diagnosis pasti didapat saat laparotomi.

## Skintigrafi

Pemeriksaan skintigrafi untuk kecurigaan terhadap AB umumnya menggunakan technisium-99m disofenin (DISIDA) atau membrofenin (BRIDA) sebagai radiofarmaka. Jika radiofarmaka tersebut diekskresi ke melalui traktus gastrointestinal maka AB dapat disingkirkan. Jika kegagalan ekskresi radiofarmaka tersebut dapat terjadi pada AB maupun hepatitis neonatal.

## Magnetic Resonance Cholangiography

*Magnetic resonance* (MR) *cholangiography* dapat memberikan informasi patensi duktus bilier intra dan ekstra hepatic. Namun demikian MR *cholangiography* masih memiliki keterbatasan seperti resolusi spasial yang berhubungan dengan tubuh bayi yang kecil, artefak akibat respirasi dan harga yang relatif mahal.

## Ultrasonografi

Seperti diketahui ultrasonografi (US) selain bersifat non invasif, relatif tidak mahal, tidak menggunakan sinar pengion, tidak memerlukan sedasi, dapat memberikan gambaran *real time*, masih merupakan pemeriksaan pencitraan awal yang penting pada bayi tersangka AB. Kelainan kandung empedu (KE) dan sistem bilier dapat memberikan berbagai gambaran US. Gambaran US primer yang mengarah pada AB adalah KE yang abnormal, tidak ada kontraktilitas KE dan gambaran *triangular cord* (TC). Sedangkan gambaran US lainnya seperti hepatomegali, splenomegali dan pembesaran arteri hepatica kanan dianggap sebagai gambaran tidak spesifik untuk AB atau disebut sebagai gambaran US sekunder.<sup>1</sup>

### Kandung empedu (KE)

- **Deteksi KE**, dilakukan untuk dapat menilai KE dengan baik maka pasien perlu dipuasakan. Pada bayi KE dilihat dengan menggunakan transduser linier frekuensi tinggi.
- **Panjang KE**, beberapa peneliti menentukan panjang KE sebagai abnormal jika kurang dari 1,5 cm.<sup>2-4</sup> Akan tetapi peneliti lain menetapkan panjang KE abnormal jika kurang dari 1,9 cm.<sup>1,5</sup> Pada AB umumnya KE tidak terdeteksi atau kecil. Walaupun demikian kurang lebih 10% bayi dengan AB mempunyai KE dengan panjang yang normal.<sup>2</sup>
- **Bentuk dan dinding KE** yang normal akan tampak berbentuk oval atau seperti buah pir pada potongan longitudinal atau berbentuk bulat/oval pada potongan transversal dengan dinding yang reguler.
- **KE abnormal**, jika tidak terdeteksi, mempunyai ukuran panjang di bawah normal, terdapat distorsi bentuk atau dinding yang ireguler.<sup>1-7</sup>
- **The gall bladder ghost triad**, mencakup panjang KE kurang dari 1,9 cm, dinding KE yang ireguler dan bentuk KE yang ireguler atau lobuler. Beberapa peneliti melaporkan *the gall bladder ghost triad* bersifat diagnostik untuk AB.<sup>5</sup>
- **Kontraktilitas KE**, dinilai dengan membandingkan panjang/volume KE saat puasa dan setelah tidak puasa/minum susu. KE yang tidak berkontraksi pada umumnya ditemukan pada AB. Akan tetapi kontraksi KE pernah dilaporkan pada sebagian kecil kasus AB. Kanagawa dkk.<sup>3</sup> dalam penelitiannya menemukan 2 pasien dengan kontraksi KE dan terbukti menderita AB saat operasi. Kedua pasien tersebut ternyata mempunyai morfologi porta hepatitis tipe IIIa dan IIIb klasifikasi Kasai. Namun demikian mekanisme kontraksi KE tidak dapat dijelaskan.

## Gambaran *triangular cord* (TC)

Sisa dari duktus bilier ekstrahepatik di daerah porta hepatis akan tampak sebagai lesi triangular/tubuler ekogenik di daerah porta.<sup>1-6</sup> Sebagian peneliti menetapkan tebal lesi ini sebagai gambaran *triangular cord* jika berukuran lebih dari 0,3 cm,<sup>3,4</sup> sedangkan peneliti lain menetapkan tebal lebih dari 0,4 cm.<sup>1,6</sup> Beberapa peneliti menyatakan TC sebagai petanda yang sensitif dan spesifik untuk AB.<sup>2,3</sup> Di lain pihak peneliti lain lebih berhati-hati menyatakan hal tersebut.<sup>1,5,6</sup> Positif palsu dapat terjadi bila terdapat periportal edema.<sup>6</sup> Tidak ditemukannya TC pada pasien dengan AB dapat juga disebabkan oleh karena TC yang sangat tipis/kecil sehingga sulit diidentifikasi atau karena memang tidak adanya TC.<sup>1</sup>

## Beberapa gambaran ultrasonografi lain

Gambaran hepatomegali dan splenomegali dapat ditemukan pada AB, akan tetapi gambaran tersebut tidak spesifik.<sup>5</sup> Pembesaran kaliber arteri hepatica kanan dapat menunjang diagnosis AB<sup>7</sup> tetapi merupakan petanda AB yang lemah.<sup>5</sup> Sebesar 10—20% pasien dengan AB menderita kelainan kongenital lain seperti kista duktus koledokus, polisplenia, hernia diafragmatika dan hidronefrosis.<sup>2</sup>

## Kemampuan ultrasonografi mendeteksi AB

Telah banyak peneliti melaporkan gambaran US primer yang mengarah pada AB yang dibandingkan dengan hasil operasi. Tabel 1 menampilkan hasil beberapa penelitian.

Tabel 1. Gambaran US pada atresia bilier<sup>3\*</sup>

Gambaran US	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	Akurasi (%)
Panjang KE abnormal	72	69	71
Kontraktilitas KE abnormal	89	73	77
TC	93	96	95

\*Kanagawa dkk,<sup>3</sup> pada penelitian 55 bayi dengan kolestasis dan 29 di antaranya terbukti menderita AB.

Tabel 2. Gambaran US pada atresia bilier<sup>5\*</sup>

Gambaran US	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	NPP (%)	NPN (%)
KE tidak terdeteksi	23	97	78	72
Panjang KE abnormal	61	84	61	84
Bentuk KE abnormal	70	100	100	89
Dinding KE abnormal	91	95	88	96
TC	73	100	100	88

\*Humphrey & Stringer,<sup>5</sup> pada penelitian 90 bayi kolestasis dan 30 di antaranya terbukti menderita AB.

**Tabel 3. Gambaran US pada atresia bilier\*\***

Gambaran US	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	NPP (%)	NPN (%)	Akurasi (%)
KE abnormal	83,3	82,6	67,6	91,9	82,8
Kontraktilitas KE abnormal	87	72,5	51,3	94,3	76,1
TC	23,3	97,1	77,8	74,4	74,7

\*Mittal dkk,1 pada penelitian 99 bayi dengan kolestasis dan 30 di antaranya terbukti menderita AB.

Melihat hasil penelitian yang bervariasi maka beberapa peneliti mencoba menilai akurasi beberapa gambaran US tersebut dalam kombinasi (Tabel 4).

**Tabel 4. Kombinasi gambaran US pada atresia bilier\*\***

Gambaran US	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	NPP (%)	NPN (%)	Akurasi
TS (+) dan KE abnormal	23,3	97,1	77,8	74,4	74,7
TC (-) dan KE abnormal serta kontraktilitas abnormal	60	84,2	81,8	84,4	83,8

\*Mittal dkk1 melakukan penelitian terhadap 99 bayi dengan kolestasis dan 30 diantaranya terbukti menderita AB.

Selain penelitian diatas oleh Mittal<sup>1</sup>, Takamizawa dkk<sup>3</sup> melakukan penelitian terhadap 85 bayi dan 48 di antaranya menderita AB. Ia membandingkan kombinasi beberapa gambaran US dan mendapatkan NPP 98% dan NPN 100% untuk diagnosis AB.<sup>4</sup> Dalam penelitiannya Humprey dan Stringer<sup>5</sup> juga menggabungkan kombinasi beberapa gambaran US yang dibandingkan dengan diagnosis saat operasi. Dengan kombinasi gambaran US, 88 dari 90 bayi didiagnosis benar AB dan non AB dengan akurasi sebesar 98%.<sup>5</sup>

## Simpulan

Terdapat beberapa modalitas pencitraan yang dapat digunakan untuk membantu mendiagnosis atresia bilier. Pemeriksaan US merupakan pemeriksaan pencitraan awal yang penting dilakukan untuk dapat mendeteksi adanya AB dengan memperhatikan gambaran primer yaitu: KE yang abnormal, kontraktilitas KE abnormal dan gambaran *triangular cord*. Kombinasi gambaran US tersebut memberikan nilai akurasi yang baik untuk deteksi AB.

## Daftar pustaka

1. Mittal V, Saxena AK, Sodhi KS. Role of abdominal sonography in the preoperative diagnosis of extrahepatic biliary atresia in infants younger than 90 days. *AJR* 2011;196:438-45.
2. Siegel MJ. Gall bladder and biliary tract. Dalam: Siegel MJ, penyunting. *Pediatric sonography*. Edisi ke-4. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2011. h. 275-304.
3. Kanagawa K, Akadaka Y, Kitamura E. Sonography diagnosis of biliary atresia in pediatric patient using the “triangular cord” sign versus gallbladder length and contraction. *AJR* 2003;181:1387-90.
4. Takamizawa S, Zaima A, Muraji T. Can biliary atresia be diagnosed by ultrasonography alone?. *J Pediatr Surg* 2007;42:2093-6
5. Humprey TM, Stringer MD. Biliary atresia: US diagnosis. *Radiology* 2007;244:845-51.
6. Lee HJ, Lee SM, Park WH, Choi SO. Objective criteria of triangular cord sign in biliary atresia on US scans. *Radiology* 2003;229:395-400.
7. Kim WS, Cheon JE, Youn BJ et al. Hepatic arterial diameter measured with US: Adjunct for US diagnosis of biliary atresia. *Radiology* 2007;245:549-55.



---

---

## Prosedur Kasai pada Atresia Bilier

Sastiono

Atresia bilier adalah suatu keadaan adanya sumbatan/obliterasi pada sistem bilier ekstra hepatic. Sebagian menganggap kelainan ini sebagai suatu kelainan kongenital akibat kegagalan rekanalisasi duktus biliaris pada saat pembentukan. Atresia bilier dapat pula terjadi akibat proses inflamasi yang terjadi pada saat pembentukan duktus biliaris . Secara umum kelainan patologis sistim bilier terjadi baik pada struktur bilier intrahepatik maupun struktur bilier ekstrahepatik , namun sebagian besar penulis beranggapan bahwa untuk atresia bilier maka kelainan pada sistem bilier intrahepatik terjadi sekunder akibat obstruksi pada sistem bilier ekstrahepatik . Hal tersebut di atas menjadi salah satu alasan mengapa koreksi pembedahan pada atresia bilier akan memberikan hasil yang baik dilakukan pada usia 2 bulan atau kurang. Prosedur bedah yang lazim dikerjakan adalah prosedur Kasai (mengangkat/membuang seluruh struktur bilier ekstrahepatik dan mengalirkan empedu dari sistem bilier intrahepatik langsung ke usus halus). Selain karena faktor usia, hasil yang optimum pada prosedur Kasai akan didapat bila pada saat pengerjaan tidak banyak dijumpai fibrosis/kerusakan hati. Pada saat usia berapapun dilakukan operasi umumnya atresia bilier tipe fetal mempunyai derajat kerusakan hati yang lebih besar bila dibandingkan atresia bilier tipe perinatal.

Beberapa hal membuat operasi Kasai tidak dapat dikerjakan pada usia 2 bulan atau kurang , di antaranya adalah:

- diagnostik penyakit atresia bilier sulit dan mempunyai diagnosis banding yang kadang memerlukan tindakan pembedahan untuk membedakannya .
- *hospital delay (interdepartment consultation , room availability etc)*
- transportasi
- faktor sosioekonomi (jaminan kesehatan)

Kemampuan staf medis dan paramedis dalam dalam hal penatalaksanaan kasus atresia bilier tergantung pula kepada jumlah kasus yang ditangani per tahun . Disarankan untuk tidak melakukan operasi pada kasus atresia bilier bila

jumlah kasus yang ditangani kurang dari 5-10 kasus per tahun, dan merujuknya kepada center yang jumlah kasusnya lebih dari 5-10 kasus.

Kontroversi untuk melakukan operasi Kasai pada pasien yang berusia diatas 3 bulan masih berlangsung hingga saat ini. Transplantasi primer tanpa didahului oleh prosedur Kasai mulai banyak dilakukan pada center center yang telah dapat melakukan operasi transplantasi hati

---

# Konsensus Gastroesofageal Refluks pada Bayi dan Anak

Badriul Hegar

## Tujuan

1. Membahas konsensus diagnosis GERD
2. Membahas konsensus terapi GERD
3. Membahas konsensus evaluasi pasien yang dicurigai GERD

Gastroesophageal reflux (GER) adalah aliran balik isi lambung ke dalam esofagus dengan atau tanpa regurgitasi dan muntah. Kejadian GER merupakan proses fisiologis yang dapat terjadi beberapa kali per hari pada bayi sehat. Umumnya, episode GER pada individu sehat berlangsung <3 menit, terjadi setelah periode makan. Sebaliknya, penyakit GER (GERD) terjadi apabila refluks tersebut menyebabkan gejala atau komplikasi.<sup>1</sup>

Sebagian besar dokter spesialis anak di dunia selama ini mengacu kepada rekomendasi atau konsensus yang dikeluarkan oleh *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (Espghan) atau *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (Naspghan) dalam mempertimbangkan tata laksana pada pasiennya. Pada tahun 2009 kedua kelompok tersebut mengeluarkan satu rekomendasi dan konsensus bersama mengenai diagnosis dan terapi GERD.<sup>2</sup> Rekomendasi atau konsensus sangat diperlukan terutama untuk satu penyakit yang masih memberikan perbedaan pendapat bagi beberapa ahli. Rekomendasi atau konsensus sewajarnya diikuti oleh anggotanya agar kualitas pelayanan kesehatan anak menjadi lebih baik. Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI), saat ini memang belum mengeluarkan satu rekomendasi atau konsensus mengenai GERD yang spesifik untuk anak Indonesia karena keterbatasan data penunjang. Oleh karena itu sambil menunggu dikeluarkan rekomendasi IDAI, kita dapat mengacu kepada rekomendasi yang dikeluarkan oleh kedua organisasi terkemuka tersebut, seperti yang disampaikan pada makalah ini.

## Diagnosis

Diagnosis GERD sering ditegakkan secara klinis berdasarkan keluhan dan gejala yang mungkin berhubungan dengan GER. Akan tetapi, anak berusia di bawah 8-12 tahun tidak dapat mengungkapkan apa yang dirasakan secara objektif. Disamping itu, tidak ada gejala spesifik yang dapat digunakan untuk mendiagnosis atau memprediksi respon terapi.<sup>3</sup> Maka untuk menegakkan diagnosis GERD, pemeriksaan penunjang diperlukan apabila anak memperlihatkan frekuensi dan durasi refluks yang berlebihan, esofagitis, atau adanya hubungan yang nyata antara gejala dan tanda dengan kejadian refluks pada keadaan tidak ada kemungkinan diagnosis lain.

## Pemantauan pH esofagus

Pemeriksaan pH esofagus (pH-metri) dapat mengukur jumlah paparan asam lambung dalam esofagus, walaupun tidak dapat mengukur tingkat keparahannya. Tingkat keparahan refluks tidak berkorelasi dengan gejala klinis yang diperlihatkan atau komplikasi yang terjadi. Pemantauan pH esofagus bermanfaat untuk menilai efikasi terapi anti-sekresi.<sup>2</sup> Sensitivitas, spesifisitas, dan kepentingan klinis dari pH-metri untuk mendiagnosis dan mengobati komplikasi ekstra-esofagus belum disepakati. Penggunaan pH metri yang dikombinasikan dengan '*Impedansi Intraluminal Multiple*' (MII) dapat mendeteksi episode refluks asam maupun non asam. Penggunaan kombinasi lebih akurat dibanding hanya pH-metri dalam menilai hubungan gejala klinis dengan kejadian GER.<sup>4</sup>

## Manometri

Manometri esofagus kurang sensitif dan spesifik untuk mengkonfirmasi diagnosis GERD meskipun hasilnya abnormal. Demikian pula, untuk menilai respons terapi medikamentosa atau bedah. Pemeriksaan manometri mungkin bermanfaat untuk mendiagnosis gangguan motilitas pada pasien yang tidak respon terhadap terapi anti-sekresi sedangkan gambaran endoskopi normal.<sup>5</sup>

## Endoskopi

Kerusakan mukosa esofagus distal yang terlihat pada endoskopi merupakan bukti yang akurat untuk refluks esofagitis. Biopsi jaringan mukosa esofagus merupakan prosedur penting untuk mengidentifikasi atau menyingkirkan penyebab lain esofagitis, serta untuk mendiagnosis dan memantau Barrett

esofagus (BE) serta komplikasinya. Walaupun demikian, tidak ada perubahan gambaran histologis tidak menyingkirkan kemungkinan GERD.<sup>6</sup>

## Barium kontras

Pemeriksaan barium kontras tidak bermanfaat untuk mendiagnosis GERD, tetapi berguna untuk konfirmasi atau menyingkirkan kelainan anatomi saluran cerna atas yang juga menyebabkan gejala klinis menyerupai GERD.<sup>7</sup>

## Skintigrafi dan ultrasonografi

Skintigrafi tidak dianjurkan digunakan secara rutin sebagai pemeriksaan penunjang untuk mengevaluasi kecurigaan GERD. Begitu pula, ultrasonografi esofagus dan lambung tidak dianjurkan untuk dilakukan secara rutin untuk menilai GER.<sup>2,8</sup>

Sampai saat ini belum ada '*controlled study*' yang membuktikan bahwa GER sebagai satu satunya penyebab keluhan pada telinga dan paru. Begitu pula dengan keberadaan pepsin pada telinga tengah atau aspirasi paru sebagai penyebab kelainan pada telinga, sinus, atau paru.<sup>2</sup> Tidak ada bukti untuk mendukung pemberian obat supresi asam secara empiris sebagai uji diagnostik pada bayi karena gejala klinis GERD tidak spesifik.<sup>9</sup>

## Terapi

### Lifestyle changes

Penjelasan, arahan, dan dukungan kepada orangtua sangat diperlukan dan umumnya memberikan hasil yang memuaskan pada bayi 'sehat'. Pemberian *thickened milk* dapat menurunkan regurgitasi tetapi tidak menurunkan frekuensi episode refluks asam yang terjadi.<sup>10</sup> Posisi tengkurap (*prone*) juga dapat menurunkan jumlah paparan asam pada esofagus dibanding dengan posisi terlentang (*supine*). Walaupun demikian risiko *sudden infants death syndrome* (SIDS) dilaporkan lebih besar dibanding keuntungan yang diperoleh pada posisi tengkurap atau miring (*lateral*). Oleh karena itu, posisi tidur terlentang tidak direkomendasikan pada bayi sampai usia 12 bulan.<sup>2</sup>

### Terapi farmakologi

Obat supresi asam harus digunakan secara seimbang dengan mempertimbangkan antara manfaat yang diberikan dan potensi efek samping yang ditimbulkan, seperti infeksi saluran cerna. Antagonis reseptor histamin-2 (H2RAs)

memiliki onset kerja yang cepat. Preparat H2RAs dapat digunakan sebagai terapi *on-demand*. Untuk penyembuhan esofagitis erosif dan menghilangkan gejala GERD. *Proton Pump Inhibitor* (PPI) lebih unggul dibandingkan H2RAs. Pemberian obat supresi asam jangka panjang tanpa diagnosis pasti tidak dianjurkan. Apabila terindikasi, maka harus diberikan dengan dosis efektif terkecil. Sebagian besar pasien cukup diberikan PPI dengan dosis sekali sehari; sedangkan pemberian dosis dua kali sehari secara rutin tidak terindikasi. Preparat PPI tidak dianjurkan untuk digunakan pada bayi berusia kurang dari 12 bulan.<sup>11</sup> Saat ini, dampak negatif pemberian prokinetik lebih dikhawatirkan dibanding potensi manfaatnya untuk terapi GERD. Tidak cukup bukti secara klinis untuk menganjurkan pemberian *metoclopramide*, eritromisin, *bethanechol*, *cisapride*, atau *domperidone* secara rutin untuk GERD.<sup>12</sup> Obat yang mengandung *buffer* dan *sodium alginate* tidak direkomendasikan untuk diberikan dalam jangka panjang, karena beberapa diantaranya memiliki komponen yang dapat menimbulkan kerugian pada penggunaan jangka panjang.<sup>2</sup>

## Operasi

Operasi 'anti refluks' mungkin bermanfaat pada bayi yang mengalami GERD kronis dan berulang. Operasi anti refluks juga diindikasikan untuk bayi yang tidak memperlihatkan hasil optimal terhadap terapi farmakologi, tidak patuh terhadap terapi medis yang diberikan, atau terdapat komplikasi aspirasi paru dari bahan dari isi refluks.<sup>2</sup>

## Evaluasi pasien yang dicurigai mengalami GERD

Tantangan bagi praktisi kesehatan, baik dokter spesialis anak maupun dokter umum dapat membedakan regurgitasi dan muntah yang disebabkan oleh GER dengan muntah yang disebabkan oleh berbagai gangguan lain.

## Regurgitasi berulang

Riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik dengan memperhatikan *alarm symptoms*, umumnya cukup bagi dokter untuk menegakkan diagnosis GER tanpa komplikasi. Penjelasan dan dukungan kepada orangtua merupakan tata laksana awal yang direkomendasikan. Pemberian *thickened formula* pada bayi yang mendapat susu formula dapat mengurangi frekuensi regurgitasi.<sup>13</sup>

## Muntah berulang dengan kenaikan berat badan tidak optimal.

Diagnosis GER fisiologis tidak boleh ditegakkan pada bayi muntah yang disertai penambahan berat badan yang tidak optimal. Pada keadaan ini, diperlukan

pemeriksaan penunjang yang mengacu kepada anamnesis dan hasil uji tapis. Tata laksana dapat diawali dengan ‘trial terapi’ selama 2 minggu dengan memberikan *thickened formula* dengan jumlah sesuai untuk pertumbuhan normal atau susu formula *extensively hydrolyzed formula* untuk menyingkirkan kemungkinan adanya alergi terhadap protein susu sapi, apabila dijumpai data yang mendukung.<sup>2</sup>

## Iritabel

Kejadian GER tidak dianggap sebagai penyebab bayi menangis tanpa sebab yang jelas atau bayi iritabel, karena gejala tersebut juga ditemukan pada bayi sehat. Hal lain yang perlu dipikirkan pula sebagai penyebab keadaan tersebut adalah alergi protein susu sapi, kelainan neurologi, atau infeksi. Meskipun bukti ilmiah yang dilaporkan masih terbatas, pemberian ‘trial’ empiris susu formula *extensively hydrolyzed protein* cukup beralasan pada kasus tertentu. Di lain pihak, tidak ada bukti ilmiah yang cukup untuk mendukung pemberian obat supresi asam secara empiris untuk mengatasi bayi yang mengalami iritabel.<sup>2</sup>

Pada bayi yang tetap mengalami iritabel tanpa sebab yang jelas selain GERD, beberapa ahli menganjurkan beberapa pilihan tata laksana. Penjelasan dan dukungan kepada orangtua terus diberikan karena gejala klinis umumnya membaik dengan berjalannya waktu. Pemeriksaan penunjang untuk memastikan hubungan antara episode refluks dan gejala klinis atau untuk membuktikan adanya esofagitis. Terapi supresi asam selama 2 minggu dapat dipertimbangkan dengan memperhatikan potensi risiko *adverse effects*. Walaupun demikian, perlu dipahami bahwa perbaikan klinis yang terlihat setelah pemberian terapi empiris dapat disebabkan oleh resolusi spontan gejala klinis atau respons plasebo.<sup>2</sup>

## Regurgitasi kronis pada usia di atas 18 bulan

Regurgitasi jarang ditemukan pada anak berusia di atas 18 bulan, baik sebagai onset baru maupun persisten. Meskipun gejala klinis tersebut biasa pada GERD, beberapa ahli tetap merekomendasi untuk melakukan evaluasi terhadap kemungkinan diagnosis lain. Pemeriksaan penunjang yang dianjurkan mencakup endoskopi saluran cerna atas, dan/atau ph-metri, dan/atau barium meal.<sup>2</sup>

## Refluks esofagitis

Anak yang didiagnosis refluks esofagitis atau GERD non erosif melalui pemeriksaan endoskopi, dapat diberikan PPI selama 2-3 bulan sebagai terapi awal. Tidak semua refluks esofagitis berlangsung kronis relaps, maka pemberian PPI harus di turunkan bertahap (*tapering*) untuk selanjutnya dihentikan. Pada

sebagian besar kasus esofagitis kronis relaps, penyembuhan gejala klinis dapat digunakan sebagai penilaian efikasi terapi. Apabila penyebab lain esofagitis telah disingkirkan, maka gejala klinis dan/atau esofagitis rekurens yang terjadi setelah pengulangan penghentian terapi dapat merupakan indikasi adanya GERD kronis dan relaps. Pada keadaan tersebut, terapi PPI jangka panjang atau operasi anti-refluks menjadi pilihan.<sup>14</sup>

## **Barrett Esophagus**

Prevalens Baret Esofagus (BE) lebih banyak terjadi pada anak lebih kecil dibanding pada dewasa. Sebagian ahli menganjurkan pemberian supresi asam secara agresif pada BE. Gejala klinis tidak dapat digunakan sebagai petunjuk keparahan refluks asam dan esofagitis pada BE. Pemantauan pH esofagus sering digunakan sebagai evaluasi terapi. Baret esofagus saja tidak merupakan indikasi untuk tindakan bedah.<sup>15</sup>

## **Disfagia dan menolak makanan**

Disfagia atau kesulitan menelan sering dihubungkan dengan kelainan anatomi mulut dan kerongkongan, gangguan neurologi dan motorik, inflamasi, dan stres psikologis. Meskipun kajiannya belum konsisten, esofagus eosinofilik lebih sering menyebabkan disfagia dan odinofagia dibanding penyakit GER. Meskipun odinofagia dapat merupakan gejala klinis GERD, tetapi odinofagia lebih sering dikaitkan dengan peradangan orofaringeal, eosinofilik esophagitis, dan gangguan motorik esofagus. Walaupun GERD bukan sebagai penyebab utama kesulitan pada anak atau nyeri menelan, evaluasi dengan barium meal dan endoskopi saluran cerna atas perlu dipertimbangkan, jika pada anamnesis dan pemeriksaan fisik tidak dapat mengungkapkan penyebab lain. Terapi supresi asam tanpa pemeriksaan penunjang diagnostik sebelumnya tidak dianjurkan. Begitu pula, pemberian obat supresi asam pada bayi yang menolak makan tidak dianjurkan bila tidak dilakukan pemeriksaan penunjang diagnostik sebelumnya.<sup>2</sup>

## **Apneu atau *apparent life threatening***

Pada sebagian besar bayi dengan apneu atau *apparent life threatening* (ALT), tidak terbukti bahwa GER sebagai penyebabnya. Pemeriksaan penunjang MII/pH-metri dikombinasi dengan polisonografi, dan rekaman gejala klinis secara sinkron dapat membantu menetapkan penyebab dan akibat keadaan tersebut.<sup>16</sup>

## **Penyakit saluran napas reaktif**

Gejala GER mungkin sebagai faktor yang berkontribusi terhadap asma dengan rasa dada terbakar. Walaupun demikian perlu dipahami pula bahwa prevalens



GER pada asma tanpa rasa dada terbakar pun cukup tinggi. Frekuensi refluks patologis yang tinggi pada asma tanpa rasa dada terbakar, menunjukkan tidak ada bukti kuat untuk mendukung pemberian terapi PPI secara empiris pada pasien dengan *wheezing* atau asma. Hanya 3 kelompok, yaitu *heartburn*, asma malam hari, dan *steroid-dependent* yang menyebabkan asma sulit dikontrol dan terlihat manfaat pemberian obat atau operasi anti refluks. Meskipun nilai prediksi kajian belum ditentukan, pemeriksaan pH-metri dengan atau tanpa MMI harus dilakukan sebelum kita mempertimbangkan memberikannya terapi PPI jangka panjang atau pembedahan.<sup>17</sup>

### **Pneumonia berulang**

Pneumonia berulang dapat sebagai komplikasi GER akibat aspirasi isi lambung. Tidak ada pemeriksaan penunjang yang dapat memperlihatkan GER sebagai penyebab pneumonia berulang. Hasil abnormal dari pemeriksaan pH-metri dapat meningkatkan probabilitas GER sebagai penyebab pneumonia berulang, meskipun hal tersebut belum dapat dibuktikan. Skintigrafi yang dilakukan saat 24 jam setelah pemberian makanan yang telah dilabel dapat mendeteksi aspirasi isi lambung.<sup>18</sup>

### **Gejala saluran napas atas**

Data yang memperlihatkan hubungan antara refluks kronis dengan suara serak, otitis media kronis, eritema dan *cobblestone* pada laring diperoleh dari laporan kasus dan *case series*. Hubungan antara refluks dengan kondisi ini serta respons terapi supresi asam belum terbukti oleh studi terkontrol. Oleh karena itu, bayi dengan gejala klinis tersebut tidak boleh diasumsikan mengalami GERD, tanpa mempertimbangkan terlebih dahulu hal lain yang berpotensi lebih besar sebagai penyebab.<sup>19</sup>

### **Erosi gigi**

Erosi gigi tampaknya berkorelasi dengan GERD pada orang dewasa. Data pada anak masih terbatas. Meskipun demikian, anak dan gangguan neurologi merupakan faktor risiko terbesar. Faktor lain dari refluks yang menyebabkan erosi gigi, yaitu minuman jus, bulimia, faktor ras dan genetik mempengaruhi karakteristik enamel dan air liur.<sup>2</sup>

### ***Dystonic head posturing (Sandifer Syndrome)***

*Sandifer syndrome* (distonia torsi spasmodik dengan melengkungkan bagian belakang tubuh dengan sikap *opisthotonic*, terutama melibatkan leher dan punggung) jarang terjadi pada bayi, tetapi merupakan gejala klinis yang spesifik dan menghilang dengan terapi antirefluks.<sup>2</sup>

## Kelompok berisiko tinggi

Kondisi tertentu cenderung menyebabkan GERD lebih parah dan kronis, yaitu gangguan neurologis, obesitas, pasca repair atresia esofagus, kelainan kongenital esofagus, penyakit kistik fibrosis, hernia hiatus, pasca repair akalasia, riwayat GERD dalam keluarga, dan BE. Meskipun banyak bayi prematur yang didiagnosis GERD berdasarkan gejala klinis intoleransi makanan non spesifik, apnu, dan menolak minum, tetapi sejauh ini tidak ada *controlled study* yang mengkonfirmasi bahwa refluks sebagai penyebabnya. Demikian pula, meskipun GER mungkin lebih sering ditemukan pada bayi dengan bronkopulmonal displasia, tetapi tidak ada cukup data yang menunjukkan bahwa terapi anti-reflux mempengaruhi perjalanan klinis atau *outcome* penyakit tersebut.<sup>20</sup>

## Kepustakaan

1. Sherman P, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold BD, Kato S, Koletzko S, et al. A global evidencebased consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in children. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1278–95.
2. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 49:498–547.
3. Salvatore S, Hauser B, Vandenplas Y. The natural course of gastroesophageal reflux. *Acta Paediatr*. 2004;93:1063–9.
4. Vandenplas Y, Salvatore S, Devreker T, Hauser B. Gastro-oesophageal reflux disease: oesophageal impedance versus pH monitoring. *Acta Paediatr*. 2007;96:956–62.
5. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008; 135:1383–91.
6. Gillett P, Hassall E. Pediatric gastrointestinal mucosal biopsy. Special considerations in children. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2000;10:669–712.
7. Simanovsky N, Buonomo C, Nurko S. The infant with chronic vomiting: the value of the upper GI series. *Pediatr Radiol*. 2002;32:549–50.
8. Jang HS, Lee JS, Lim GY, Choi BG, Choi GH, Park SH. Correlation of color Doppler sonographic findings with pH measurements in gastroesophageal reflux in children. *J Clin Ultrasound*. 2001;29:212–7.
9. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med*. 2004;140:518–27.

10. Craig WR, Hanlon-Dearman A, Sinclair C, Taback S, Moffatt M. Metoclopramide, thickened feedings, and positioning for gastroesophageal reflux in children under two years. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD003502.
11. Orenstein SR, Blumer JL, Faessel HM, McGuire JA, Fung K, Li BU, et al. Ranitidine, 75 mg, over-the-counter dose: pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in children with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:899–907.
12. Dalby-Payne JR, Morris AM, Craig JC. Meta-analysis of randomized controlled trials on the benefits and risks of using cisapride for the treatment of gastroesophageal reflux in children. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18:196–202.
13. Orenstein S, McGowan J. Efficacy of conservative therapy as taught in the primary care setting for symptoms suggesting infant gastroesophageal reflux. *J Pediatr.* 2008;152:310–4.
14. Boccia G, Manguso F, Miele E, Buonavolontà R, Staiano A, et al. Maintenance therapy for erosive esophagitis in children after healing by omeprazole: is it advisable? *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1291–7.
15. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1900–20.
16. Wenzl TG, Schenke S, Peschgens T, Silny J, Heimann G, Skopnik H. Association of apnea and nonacid gastroesophageal reflux in infants: investigations with the intraluminal impedance technique. *Pediatr Pulmonol.* 2001;31:144–9.
17. Stordal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, Knudsen PK, Carlsen KC, Closs O, et al. Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastro-oesophageal reflux disease. *Arch Dis Child.* 2005;90: 956–60.
18. Boesch RP, Daines C, Willging JP, Kaul A, Cohen AP, Wood RE, et al. Advances in the diagnosis and management of chronic pulmonary aspiration in children. *Eur Respir J.* 2006;28:847–61.
19. Branski RC, Bhattacharyya N, Shapiro J. The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope.* 2002;112: 1019–24.
20. Hassall E, Kerr W, El-Serag HB. Characteristics of children receiving proton pump inhibitors continuously for up to 11 years duration. *J Pediatr.* 2007;150:262–7.

---

---

# Infeksi *Helicobacter Pylori* pada Anak

## Muzal Kadim

### Tujuan:

1. Membahas epidemiologi infeksi *H. pylori* pada anak
2. Membahas diagnosis dan tata laksana infeksi *H. pylori* pada anak
3. Membahas komplikasi infeksi *H. pylori* pada anak
4. Menerangkan 21 rekomendasi dari ESPGHAN dan NASPGHAN

Infeksi *Helicobacter pylori* yang sebagian besar didapat pertama kali saat masa anak mempunyai risiko morbiditas seumur hidup, Infeksi ini dapat menyebabkan gastritis dan ulkus peptikum, serta dihubungkan dengan terjadinya kanker lambung. Sekitar 50% populasi dunia terinfeksi oleh *H. pylori* dengan prevalens tertinggi di negara berkembang. Risiko terbesar mendapatkan infeksi ini terdapat pada mereka dengan status sosioekonomi rendah dan adanya anggota keluarga lain yang terinfeksi. Pada umumnya infeksi *H. pylori* bersifat asimtomatis. Bila tidak diterapi, infeksi dapat terjadi seumur hidup. Anak yang terinfeksi *H. pylori* dapat mengalami gastritis, ulkus, limfoma *mucosal-associated lymphoid tissue* (MALT) dan atrofi lambung dengan atau tanpa metaplasia intestinal.

Masih terdapat kontroversi dalam hal diagnosis dan tata laksana *H. pylori* pada anak yang datang dengan keluhan sakit perut berulang. Pemeriksaan *H. pylori* tidak direkomendasikan pada anak dengan sakit perut fungsional sesuai kriteria Rome III (*functional abdominal pain*). Pada anak yang mempunyai riwayat keluarga kanker lambung dan anak yang menderita anemia defisiensi besi yang refrakter direkomendasikan untuk pemeriksaan *H. Pylori*.<sup>1</sup> Eradikasi bakteri ini menggunakan kombinasi antibiotik dan inhibitor pompa proton, tetapi belum ada regimen terapi yang efektif 100%. Kegagalan terapi sering terjadi akibat ketidakpatuhan pasien dan resistensi antibiotik.

## Epidemiologi

*Helicobacter pylori*, suatu bakteri Gram negatif yang berbentuk spiral, merupakan penyebab utama infeksi kronis saluran gastrointestinal, yaitu gastritis dan ulkus peptikum pada anak dan dewasa. Manusia merupakan

satu-satunya *reservoir* bakteri *H. pylori*. Transmisi dapat terjadi melalui fekal-oral, oral-oral dan gastrik-oral. Air yang terkontaminasi juga dapat menjadi sumber transmisi. Transmisi tersering terjadi dalam keluarga, baik dari orang tua ke anak ataupun antar anak.<sup>2</sup>

Infeksi *H. pylori* mempunyai prevalensi yang tinggi di seluruh dunia berkisar 20-80% di setiap negara. Prevalensi tertinggi terdapat di Eropa Timur, Asia dan negara berkembang serta populasi berkembang di negara maju.<sup>2,3</sup> Angka prevalensi juga bervariasi berdasarkan usia, latar belakang etnik, kondisi sosioekonomi.<sup>4</sup> Kepadatan penghuni rumah, rendahnya pendidikan ibu, adanya riwayat anggota keluarga yang terinfeksi, status sosioekonomi yang rendah dan higiene yang buruk dianggap berhubungan dengan tingginya prevalensi penyakit ini.<sup>5</sup>

Penemuan *H. pylori* pada tahun 1982 oleh Barry Marshall dan Robin Warren menunjukkan bahwa ada suatu bakteri yang eksklusif hanya tumbuh di lambung manusia yang dapat menyebabkan gangguan gastrointestinal.<sup>6</sup> Bakteri ini mampu bertahan di lingkungan lambung yang bersifat sangat asam dengan cara masuk ke dalam lapisan mukus yang bersifat protektif dan mensekresi enzim yang dapat menetralkan asam sehingga akhirnya membentuk koloni dalam lambung. Bakteri ini melemahkan lapisan mukus tersebut sehingga asam dapat memasuki lapisan sensitif di bawahnya. Asam dan bakteri akan mengiritasi lapisan tersebut sehingga terjadi erosi atau ulkus.<sup>7,8</sup> Iritasi tersebut akan menyebabkan proses inflamasi mukosa. Berat tidaknya suatu proses inflamasi tergantung dari strain *H. pylori* yang menginfeksi. Faktor virulensi setiap strain ditentukan ada tidaknya *vacuolating cytotoxin A* (*vacA*), *cytotoxin-associated gene product A* (*cagA*), *cytotoxin-associated gene product E* (*cagE*), adesin seperti *babA* and *sabA*, *neutrophil activating protein*, dan protein membran luar yang lain.<sup>6,9,10</sup>

## Diagnosis

Petunjuk untuk mencurigai infeksi *H. pylori* hanya sedikit didapat dari anamnesis dan pemeriksaan fisis anak, bahkan lebih dari 70% bersifat asimtomatik. Manifestasi klinis infeksi *H. pylori* terutama berhubungan dengan kelainan organik, terutama gangguan mukosa lambung (gastritis). Gastritis ini sering memperlihatkan gejala sakit perut berulang, sehingga beberapa peneliti menganggap keluhan sakit perut berulang sebagai gejala klinis yang berhubungan dengan infeksi *H. pylori*.

Ukarapol melaporkan dari 38 anak yang dilakukan endoskopi karena keluhan sakit perut berulang (SPB), sebanyak 28,9% disebabkan oleh infeksi *H. pylori*.<sup>11</sup> Namun keluhan seperti ini lebih sering ditemukan pada nyeri

perut fungsional, penyakit refluks gastroesofageal dan konstipasi.<sup>2</sup> Keluhan lain yang sering diungkapkan oleh anak yang terinfeksi *H. pylori* adalah terbangun pada malam hari.<sup>9</sup> Beberapa gejala klinis lain yang harus dicurigai kelainan organik sebagai penyebab SPB, yaitu penurunan berat badan, hematemesis, hematoschezia, demam, artritis, pubertas terlambat, riwayat keluarga *inflammatory bowel disease*.<sup>11</sup> Keluhan SPB sering juga dihubungkan dengan ISK.<sup>12,13</sup>

Pemeriksaan diagnostik untuk mendeteksi infeksi *H. pylori* dapat bersifat non-invasif dan invasif. Pemeriksaan non-invasif, termasuk Urea Breathing Test (UBT), pemeriksaan tinja dan darah, hanya dapat mendeteksi adanya infeksi. Sedangkan pemeriksaan invasif, yaitu endoskopi dan biopsi, selain dapat mendeteksi infeksi, juga dapat menentukan luas dan beratnya kerusakan mukosa.<sup>2</sup> Pemilihan uji diagnostik bergantung kepada ketersediaan alat diagnostik tersebut, masalah klinis dan biaya. Pada anak dengan gejala klinis dispepsia strategi “*test-and-treat*” tidak direkomendasikan diberikan terapi eradikasi.<sup>14</sup> Pemeriksaan invasif dilakukan hanya pada kasus yang memperlihatkan gejala klinis yang cukup berat. Kombinasi 2-3 jenis pemeriksaan akan meningkatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas uji diagnostik *H. pylori*.<sup>9</sup>

Pemeriksaan endoskopi dan biopsi sampai saat ini masih merupakan pemeriksaan diagnostik pilihan untuk infeksi *H. pylori*.<sup>2</sup> Berdasarkan rekomendasi kelompok kerja infeksi *H. pylori* pada anak di Eropa<sup>15</sup> dan *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (NASPGHAN),<sup>16</sup> endoskopi gastrointestinal beserta biopsi merupakan pemeriksaan pilihan untuk anak dengan gejala, sedangkan uji non-invasif sebagai uji tapis anak dengan nyeri abdomen tidak direkomendasikan. Beberapa kelainan gambaran endoskopi yang dapat dilihat adalah eritema antrum, nodularitas antrum, eritema duodenum dan ulkus duodenum. Dari biopsi jaringan, dapat dilakukan pemeriksaan histopatologi, biakan, uji urease dan PCR (*polymerase chain reaction*).<sup>9</sup> Pemeriksaan histopatologi sebaiknya menggunakan 2 pewarnaan, terutama bila bakteri sulit terdeteksi. Pewarnaan yang digunakan ialah hematoksilin-eosin dan salah satu dari pewarnaan Giemsa, Genta, Gimenez, perak Warthin-Starry atau ungu Creosyl.<sup>3</sup> Penemuan histopatologi pada pasien terinfeksi *H. pylori* adalah gastritis kronis superfisial, gastritis kronis aktif, duodenitis dan atrofi kelenjar korpus.<sup>11</sup>

Nilai spesifisitas uji urease cukup tinggi tetapi sangat tergantung pada ketepatan pengambilan sampel jaringan. Nilai sensitivitas berkurang bila pasien telah mendapat inhibitor pompa proton, antibiotik atau bismut. Hal ini dikarenakan berkurangnya jumlah bakteri, berpindahnya bakteri dari antrum ke korpus atau terganggunya aktivitas urease. Negatif palsu pada anak mungkin disebabkan koloni bakteri yang lebih sedikit dibandingkan dewasa.

Biakan merupakan cara terbaik untuk menegakkan diagnosis, tetapi biakan terhadap *H. pylori* sulit dilakukan karena membutuhkan suasana media yang mikroaerofilik dan membutuhkan waktu yang lama.<sup>9</sup> Ogata dkk menyatakan bahwa pemeriksaan biakan tidak dapat digunakan sebagai pemeriksaan baku emas karena sensitivitasnya rendah (56,6%). Pemeriksaan histopatologi (spesifisitas 97%) dan uji cepat urease (sensitivitas 100%) merupakan kombinasi paling akurat untuk mengidentifikasi infeksi *H. pylori*.<sup>17</sup>

Pemeriksaan non invasif yang sering digunakan adalah Urea Breathing Test (UBT). Prinsip pemeriksaan UBT adalah enzim urease *H. pylori* akan menghidrolisis urea menjadi amonia dan bikarbonat yang selanjutnya diubah menjadi air dan CO<sub>2</sub>. Atom karbon urea yang diminum oleh anak diberi label (<sup>13</sup>C), sehingga didapatkan udara ekspirasi CO<sub>2</sub> berlabel yang akan diukur oleh alat. Pemeriksaan UBT mempunyai sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 93-100% dan 91-99%.<sup>14,18</sup> Penggunaan UBT pada anak kurang dari tiga tahun mempunyai beberapa kekurangan, misalnya karena koordinasi orofaringeal yang kurang baik dapat terjadi metabolisme urea oleh bakteri di luar lambung. Selain itu, anak dengan pengosongan lambung yang cepat dan yang dalam waktu dekat meminum obat antisekretorik, komponen bismut atau antibiotik dapat memberikan hasil negatif palsu.<sup>2</sup> Nilai batas yang dipakai harus sesuai dengan dosis urea dan kegunaan uji tersebut (sebagai uji tapis atau evaluasi terapi).<sup>19</sup> Sebagai evaluasi terapi, UBT dilakukan paling cepat 4 minggu setelah terapi eradikasi selesai.<sup>9</sup>

Pemeriksaan antigen tinja *H. pylori* (*H. pylori stool antigen test*/HpSA) juga dapat mendeteksi infeksi pada anak sekaligus mengevaluasi keberhasilan eradikasi. Bila dibandingkan dengan pemeriksaan standar histologi dan uji urease cepat, uji HpSA mempunyai nilai sensitivitas 97%, spesifisitas 98-100%, nilai prediktif positif 97-100% dan nilai prediktif negatif 98%.<sup>18,20</sup> Kelompok studi *Helicobacter* di Eropa merekomendasikan UBT atau HpSA sebagai uji awal diagnosis *H. pylori*.<sup>19</sup> Sensitivitas dan spesifisitas uji HpSA pada anak asimtomatik lebih rendah dibandingkan anak dengan gejala gastrointestinal, yaitu 75,6% dan 61%.<sup>21</sup>

Pemeriksaan serologi imunoglobulin G (IgG) merupakan uji diagnostik non-invasif lini pertama pada dewasa. Kekurangan dari pemeriksaan serologi adalah tidak dapat membedakan infeksi aktif atau lampau.<sup>19</sup> Antibodi IgG dapat tetap positif selama beberapa bulan atau tahun. Oleh sebab itu, pemeriksaan ini tidak tepat untuk mengevaluasi efek terapi. Sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan serologi bervariasi karena kurangnya validasi terhadap populasi dipakainya pemeriksaan ini. Hasil yang kurang memuaskan terjadi karena nilai batas positif untuk anak berbeda dengan dewasa. Sampai saat ini belum ada pemeriksaan IgG yang disetujui untuk anak.<sup>2</sup>

Suatu studi multisenter di Eropa membandingkan empat uji non-invasif untuk mendeteksi infeksi *H. pylori* pada anak dengan pemeriksaan baku emas metode pemeriksaan berdasarkan biopsi (histologi, kultur atau uji urease cepat). Semua uji non-invasif memiliki nilai spesifisitas yang sangat baik, tetapi nilai sensitivitas terbaik dimiliki oleh UBT, kemudian serologi, HpSA dan deteksi antibodi dalam urin. Nilai sensitivitas dari ketiga uji yang terakhir didapatkan setelah mengubah nilai batas positif. Studi ini menyimpulkan bahwa UBT merupakan uji yang sangat baik untuk mendiagnosis infeksi *H. pylori* pada anak (Tabel 1).<sup>22</sup>

**Tabel 1.** Perbandingan uji non uji non-invasif untuk mendeteksi infeksi *H. pylori* pada anak dengan pemeriksaan baku emas metode pemeriksaan berdasarkan biopsi.<sup>22</sup>

	UBT (%)	HpSA (%)	Serologi (%)	Antibodi dalam urin (%)
Sensitivitas	96,2	80,3	90,2	72,2
Spesifisitas	97,3	93,4	93,9	93,4
Nilai prediktif positif	96,2	95,1	90,8	94,4
Nilai prediktif negatif	97,3	83,2	91,9	78,4

Hasil biopsi sangat dipengaruhi oleh pengambilan jaringan. Kegagalan menemukan bakteri kemungkinan besar karena sifat infeksi ini adalah *patchy*. Hampir 14% pasien yang terinfeksi tidak didapatkan bakteri di antrum, melainkan di tempat lain di lambung, terutama bila terdapat atrofi lambung, intestinal metaplasia atau refluks empedu dan penggunaan inhibitor pompa proton. Suatu pedoman/konsensus menyarankan pengambilan biopsi di antrum dan korpus untuk pemeriksaan histologi dan salah satu metode pemeriksaan yang lain.<sup>3</sup>

## Komplikasi

Komplikasi infeksi *H. pylori* biasanya terjadi beberapa dekade setelah infeksi pertama kali. Apabila gastritis kronis aktif dominan di daerah antrum, lesi akan berkembang menjadi ulkus peptikum, yang dapat menyebabkan perdarahan dan perforasi. Jika bakteri ini menyebabkan gastritis atrofi, terutama di daerah korpus dengan atau tanpa metaplasia intestinal, maka lesi ini merupakan prekursor neoplasia/displasia yang kemudian dapat berkembang menjadi kanker lambung. Adanya lesi ini meningkatkan risiko adenokarsinoma lambung dan limfoma MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) lambung.<sup>4,23</sup>

Selain itu, infeksi *H. pylori* sering dihubungkan dengan retardasi pertumbuhan dan anemia defisiensi besi. Bravo dkk melihat adanya kecenderungan kaitan antara infeksi *H. pylori* dengan retardasi pertumbuhan.<sup>24</sup> Sood dkk mendapatkan anak dengan dispepsia disertai infeksi *H. pylori* lebih



pendek dan lebih kurus dibandingkan pasien dengan keluhan yang sama tetapi tanpa infeksi.<sup>25</sup> Namun kedua penelitian ini tidak dapat membuktikan adanya hubungan kausalitas yang jelas dan menganggap bahwa perbedaan tersebut mungkin lebih disebabkan oleh status sosioekonomi dibandingkan infeksi sendiri.

## Terapi

Terapi infeksi *H. pylori* yang ideal harus mempunyai angka eradikasi  $\geq 80\%$  (analisis *intention-to-treat*) atau  $\geq 90\%$  (analisis *per-protocol*) tanpa menyebabkan efek samping yang berat dan resistensi bakteri.<sup>23</sup> Untuk eradikasi, dibutuhkan kombinasi antisekretorik asam lambung dan dua agen anti mikroba (klaritromisin dan amoksisilin atau metronidazol) selama 7-14 hari. Angka eradikasi yang dapat dicapai dengan penggunaan terapi kombinasi ini berkisar 80-86%.<sup>14</sup> Meta analisis terhadap penelitian di Eropa mendapatkan bahwa pemberian terapi selama 10 hari tidak memberikan angka eradikasi lebih baik dibandingkan terapi 7 hari. Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat. Rekomendasi durasi lama pemberian terapi di Eropa adalah 7 hari, sedang di Amerika Serikat 10-14 hari.<sup>26</sup> Pada anak, beberapa pilihan regimen lini pertama telah direkomendasi oleh NASPGHAN, seperti yang diperlihatkan Tabel 2.<sup>16</sup>

**Tabel 2. Regimen lini pertama yang rekomendasi NASPGHAN untuk terapi *H. pylori*.**<sup>16</sup>

Inhibitor pompa proton (1-2 mg/kg/hari) + amoksisilin (50 mg/kg/hari) + klaritromisin (15 mg/kg/hari)
Inhibitor pompa proton (1-2 mg/kg/hari) + amoksisilin (50 mg/kg/hari) + metronidazol (20 mg/kg/hari)
Inhibitor pompa proton (1-2 mg/kg/hari) + metronidazol (20 mg/kg/hari) + klaritromisin (15 mg/kg/hari)

Pemberian terapi kombinasi tiga obat (omeprazol-amoksisilin-klaritromisin = OAC) dibandingkan dengan kombinasi dua obat (amoksisilin-klaritromisin = AC) selama tujuh hari akan memberikan angka eradikasi yang lebih tinggi (69% versus 15%). Tidak tercapainya angka eradikasi  $> 80\%$  kemungkinan akibat pemberian terapi hanya tujuh hari, dibandingkan 14 hari.<sup>7</sup> Sebelum penelitian ini, terdapat penelitian terdahulu yang membandingkan penggunaan dua antibiotik dan satu antibiotik yang keduanya dikombinasikan dengan omeprazol (OAC versus OA) selama 14 hari, masing-masing dengan angka eradikasi 83% dan 52%. Dosis omeprazol yang lebih tinggi tidak lebih baik dari pada penggunaan dosis rendah.<sup>26</sup> Efek samping yang paling sering dikeluhkan adalah mual, muntah, diare dan rasa pahit/logam.<sup>14</sup>

Sampai saat ini, metode yang terpercaya untuk mengevaluasi keberhasilan eradikasi adalah evaluasi endoskopik, tetapi tindakan ini bersifat invasif sehingga hanya dilakukan bila terdapat riwayat komplikasi seperti ulkus.

Pemeriksaan UBT atau HpSA juga mempunyai nilai yang cukup baik untuk mengkonfirmasi keberhasilan eradikasi.<sup>2</sup> Eradikasi dikatakan berhasil bila ditemukan gambaran histologi yang normal atau hasil UBT/HpSA negatif. Untuk meningkatkan nilai diagnostik, sebaiknya pemeriksaan dilakukan minimal 4-6 minggu setelah terapi kombinasi tiga obat selesai. Apabila eradikasi yang diberikan tidak memberikan hasil yang optimal dan menyebabkan infeksi persisten, biakan dan uji resistensi diperlukan untuk menentukan jenis antibiotik selanjutnya.<sup>3,9</sup>

Apabila terdapat infeksi persisten *H. pylori* harus dipikirkan kemungkinan telah terjadi kegagalan terapi. Kegagalan terapi biasanya dihubungkan dengan ketidakpatuhan pasien akibat lamanya pengobatan. Selain itu, penyebab kegagalan terapi lain adalah resistensi antimikroba, baik terhadap metronidazol ataupun klaritromisin. Resistensi terhadap metronidazol menyebabkan kegagalan terapi sampai 37%, sedangkan resistensi terhadap klaritromisin bukan hanya menyebabkan lebih dari 50% kegagalan terapi tetapi juga menyebabkan resistensi terhadap seluruh antibiotik golongan makrolid.<sup>2</sup> Angka resistensi meronidazol dan klaritromisin terhadap *H. pylori* di Australia masing-masing sebesar 43,5 % dan 8,7%.<sup>28</sup>

Sakamoto dkk mendapatkan bahwa pemberian *Lactobacillus gasseri* OLL2761 (LG21) sehari dua kali selama delapan minggu pada orang dewasa efektif dalam menekan *H. pylori* dan mengurangi inflamasi mukosa lambung.<sup>29</sup> Penelitian yang sama dilakukan oleh Shimizu terhadap pasien anak, tetapi hasil yang didapatkan berbeda.<sup>30</sup> Hal ini mungkin karena perbedaan imunopatogenesis gastritis dan inflamasi mukosa lambung akibat *H. pylori* pada anak dan dewasa, serta waktu saat dilakukan evaluasi terapi. Namun Sykora mengemukakan bahwa pemberian probiotik dapat meningkatkan angka eradikasi pada pasien anak.<sup>31</sup>

Reinfeksi dapat terjadi pada kasus yang sudah dieradikasi dan umumnya berhubungan dengan usia saat infeksi pertama kali terjadi. Magista mendapatkan semakin muda usia pertama kali terinfeksi semakin tinggi risiko reinfeksi, terlepas dari kondisi sosioekonomi yang rendah dan status *H. pylori* orang tua. Anak yang mengalami infeksi primer pada usia kurang dari tujuh tahun mempunyai risiko lebih tinggi mengalami reinfeksi. Angka reinfeksi pada anak dalam dua tahun pasca eradikasi yang berhasil adalah 12,8% per tahun.<sup>32</sup>

## Rekomendasi ESPGHAN dan NASPGHAN

*European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (ESPGHAN) dan *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (NASPGHAN) mengeluarkan 21 rekomendasi tentang diagnosis dan tata laksana infeksi *H. pylori* pada anak, yaitu:<sup>1</sup>

1. Tujuan utama dari pemeriksaan klinis gejala gastrointestinal adalah untuk menentukan penyebab yang mendasari gejala dan tidak semata-mata adanya infeksi *H. pylori*.
2. Pemeriksaan *H. pylori* tidak direkomendasikan pada anak dengan sakit perut fungsional.
3. Pada anak yang mempunyai riwayat keluarga kanker lambung direkomendasikan untuk pemeriksaan *H. pylori*.
4. Pada anak yang menderita anemia defisiensi besi yang refrakter direkomendasikan untuk pemeriksaan *H. pylori*.
5. Tidak terdapat cukup bukti bahwa infeksi *H. pylori* berkaitan dengan otitis media, infeksi saluran pernapasan bagian atas, penyakit periodontal, alergi makanan, sudden infant death syndrome (SIDS), idiopatik thrombocytopenic purpura (ITP), dan perawakan pendek.
6. Untuk diagnosis infeksi *H. pylori* dengan endoskopi, dianjurkan pengambilan biopsi daerah antrum dan korpus gaster.
7. Disarankan bahwa diagnosis awal infeksi *H. pylori* didasarkan pada histopatologi positif ditambah uji urease atau kultur positif.
8. <sup>13</sup>C-urea breath test (UBT) adalah tes non-invasif yang dapat diandalkan untuk menentukan apakah *H. pylori* telah tereradikasi.
9. Pemeriksaan enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) tes untuk mendeteksi antigen *H. pylori* dalam feses adalah tes yang dapat diandalkan untuk menentukan apakah *H. pylori* telah tereradikasi.
10. Pemeriksaan antibodi (IgG, IgA) terhadap *H. pylori* dalam serum, *whole blood*, urin dan saliva tidak dapat diandalkan untuk deteksi adanya *H. pylori*.
11. Disarankan menunggu setidaknya 2 minggu setelah menghentikan inhibitor pompa proton (proton pump inhibitor = PPI) dan 4 minggu setelah menghentikan antibiotik untuk melakukan biopsi per endoskopi dan pemeriksaan noninvasif (UBT, antigen dalam tinja).
12. Pada *peptic ulcer disease* (PUD) dengan *H. pylori* positif, direkomendasikan untuk eradikasi *H. pylori*.
13. Bila tidak terdapat PUD namun infeksi *H. pylori* terdeteksi dengan biopsi per endoskopi, pengobatan *H. pylori* dapat dipertimbangkan.
14. Strategi “test-and-treat” tidak direkomendasikan pada anak.
15. Pada anak yang terinfeksi *H. pylori* dan mempunyai riwayat keluarga kanker lambung, pengobatan *H. pylori* dapat dianjurkan.
16. Surveilans resistensi antibiotik terhadap strain *H. pylori* pada anak dan remaja dianjurkan di setiap negara dan wilayah geografis.

17. Lini pertama pengobatan eradikasi adalah sebagai berikut: tiga terapi dengan PPI + amoksisilin + klaritromisin/imidazol atau bismut salts + amoksisilin + imidazol.
18. Di daerah dengan tingkat resistensi yang tinggi (> 20%), uji resistensi antibiotik untuk klaritromisin dianjurkan sebelum awal terapi klaritromisin.
19. Disarankan bahwa durasi terapi 7 sampai 14 hari. Biaya, kepatuhan, dan efek samping harus dipertimbangkan.
20. Tes noninvasif yang dapat diandalkan untuk eradikasi dianjurkan dilakukan setidaknya 4 sampai 8 minggu setelah selesai melakukan terapi.
21. Jika pengobatan gagal, 3 pilihan yang dianjurkan: endoskopi dengan kultur dan uji resistensi antibiotik, fluoresensi hibridisasi in situ (FISH), modifikasi terapi dengan menambahkan antibiotik dengan menggunakan antibiotik yang berbeda.

## Simpulan

*H. pylori* pertama kali ditemukan oleh Barry Marshall dan Robin Warren pada tahun 1982 merupakan suatu bakteri Gram negatif yang berbentuk spiral, penyebab utama gastritis dan ulkus peptikum pada anak dan dewasa. Berat tidaknya inflamasi gastrointestinal tergantung dari strain *H. pylori* yang menginfeksi. ESPGHAN dan NASPGHAN mengeluarkan 21 rekomendasi yang dapat kita pakai sebagai dasar dalam diagnosis dan tata laksana infeksi *H. pylori* pada anak

## Kepustakaan

1. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, dkk. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53:230-43.
2. Czinn SJ. *Helicobacter pylori* infection: detection, investigation, and management. *J Pediatr.* 2005; 146:S21-6.
3. Logan RPH, Walker MM. ABC of the upper gastrointestinal tract, epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Br Med J.* 2001; 323:920-2.
4. Sherman PM. Appropriate strategies for testing and treating *Helicobacter pylori* in children: when and how? *Am J Med.* 2004; 117:30S-35S.
5. O'Rourke K, Goodman KJ, Grazioplene M, Redlinger T, Day RS. Determinants of geographic variation in *Helicobacter pylori* infection among children on the US-Mexico border. *Am J Epidemiol.* 2003; 158:816-24.

6. The bacterium *Helicobacter pylori* and its role in gastritis and peptic ulcer disease. Diunduh dari: <http://www.nobelprize.org.doc> Diakses tanggal 12 Februari 2007.
7. Cadranel S, Bontemps P, Van Biervliet S, Alliet P, Lauvau D, Vandenhoven G, dkk. Improvement of the eradication rate of *Helicobacter pylori* gastritis in children is by adjunction of omeprazole to a dual antibiotherapy. *Acta Paediatrica*. 2007; 96:82-6.
8. *Helicobacter pylori*. Diunduh dari <http://www.h.pylori.info.doc> Diakses tanggal 12 Februari 2007.
9. Hegar B. Infeksi *Helicobacter pylori* pada anak. *Sari Pediatri*. 2000; 2:82-9.
10. Chelimsky G, Blanchard SS, Czinn SJ. *Helicobacter pylori* in children and adolescents. *Adolesc Med Clin*. 2004; 15:53-66.
11. Ukarapol N, Lertprasertuk N, Wongsawasdi L. Recurrent abdominal pain in children: the utility of upper endoscopy and histopathology. *Singapore Med J*. 2004; 45:121-4.
12. Gupta R, Gupta RK. Recurrent abdominal pain in preschool children. *J K Science*. 2004; 6:31-3.
13. Buch NA, Ahmad SM, Ahmad SZ, Ali SW, Charoo BA, ul-Hassan M. Recurrent abdominal pain in children. *Indian Pediatr*. 2002; 39:830-4.
14. Ables AZ, Simon I, Melton ER. Update on *Helicobacter pylori* treatment. *Am Fam Physician*. 2007; 75:351-8.
15. Drumm B, Koletzko S, Oderda G. & European Pediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori* infection in children. Laporan Konsensus Konferensi di Budapest, September 1998. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30:207-13.
16. Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassal E, dkk. *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 31:490-7.
17. Ogata SK, Kawakami E, Reis FPS. Evaluation of invasive methods to diagnosis *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents with dyspepsia invasive methods to diagnose hp infection. *Medicina, Ribeirão Preto*. 2002, 35: 24-9.
18. Cardinali LCC, Rocha GA, Rocha AMC, de Moura SB, Soares TF, Esteves AMB, dkk. Evaluation of [<sup>13</sup>C]urea breath test and *Helicobacter pylori* stool antigen test for diagnosis of *H. pylori* infection in children from developing country. *J Clin Microbiol* 2003; 40:3334-5.
19. Thomas R, De Sousa JC. Screening for *Helicobacter pylori*. *Rev Port Clin Geral*. 2006; 22:585-9.
20. Sabbi T, De Angelis P, Colistro F, Dall'Oglio L, di Abriola GF, Castro M. Efficacy of noninvasive tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005; 159:238-41.
21. Shaikh S, Khaled MA, Islam A, Kurpad AV, Mahalanabis D. Evaluation of stool antigen test for *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic children from a developing country using 13C-urea breath test as a standard. *J Pediatr*. 2005; 40:552-4.
22. Megraud F. Comparison of non-invasive tests to detect *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: results of a multicenter European study. *J Pediatr*. 2005; 146:198-203.
23. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *New Eng J Med*. 2002; 347:1175-86.

24. Bravo LE, Mera R, Reina JC, Pradilla A, Alzate A, Fontham E, dkk. Impact of *Helicobacter pylori* infection on growth of children: a prospective cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:614-9.
25. Sood MR, Joshi S, Akobeng AK, Mitchell J, Thomas AG. Growth in children with *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. *Arch Dis Child* 2005; 90:1025-8.
26. Collins J, Ibrahim AA, Smoot DT. Antibiotic therapy for *Helicobacter pylori*. *Med Clin N Am.* 2006; 90:1125-40.
27. Behrens R, Lang T, Keller KM, Bindl L, Becker M, Rodeck B, dkk. Dual versus triple therapy of *Helicobacter pylori* infection: results of a multicentre trial. *Arch Dis Child.* 1999; 81:68-70
28. Rerksuppaphol S, Hardikar W, Midolo PD, Ward P. Antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* isolates from children. *J Paediatr Child Health.* 2003; 39:332-5.
29. Sakamoto I, Igarashi M, Kimura K, Takagi A, Miwa T, Koga Y. Suppressive effect of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 47:709-10.
30. Shimizu T, Haruna H, Hisada K, Yamashiro Y. Effects of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in children. *J Antimicrob Chemother.* 2002; 50:617-8.
31. Sykora J, Valeckova K, Amlerova J, Siala K, Dedek P, Watkins S, dkk. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:692-8.
32. Magista AM, Ierardi E, Castellaneta S, Miniello VL, Lionetti E, Francavilla A, dkk. *Helicobacter pylori* status and symptom assessment two years after eradication in pediatric patients from a high prevalence area. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40:312-8.

---

---

# Penggunaan Antibiotik yang Baik dan Benar pada Anak

Rianto Setiabudy

Tujuan:

Meningkatnya angka kejadian resistensi kuman terhadap antibiotik merupakan masalah global dewasa ini.<sup>1</sup> Salah satu penyakit yang paling sering dijumpai pada anak ialah infeksi, terutama infeksi saluran napas atas. Antibiotik sering digunakan untuk infeksi saluran napas atas, misalnya influenza, nyeri tenggorok, dan lain-lain., padahal telah diketahui bahwa sebagian besar infeksi akut saluran napas atas disebabkan oleh virus. Penggunaan antibiotik untuk infeksi saluran napas atas pada anak adalah salah satu faktor penting yang menyebabkan timbulnya resistensi kuman terhadap antibiotik.<sup>2</sup> Sementara itu dilaporkan pula bahwa 25-50% penggunaan antibiotik adalah tidak rasional.<sup>3</sup> Suatu penelitian pada anak di Vietnam menunjukkan bahwa 91% anak dengan infeksi akut saluran napas atas mendapat terapi antibiotik. Pada populasi ini didapatkan angka resistensi yang tinggi dan prevalensi yang tinggi untuk kuman yang resisten terhadap banyak obat (*multi-drug resistant pathogens*).<sup>4</sup>

Penggunaan antibiotik yang sering, baik yang rasional maupun yang tidak, selalu menimbulkan dampak berkembangnya resistensi kuman. Penggunaan antibiotik yang rasional dan tepat indikasinya tentu tidak perlu dipersoalkan. Yang harus dikendalikan ialah pemakaian yang tidak rasional.

Tulisan ini dibuat untuk membahas bagaimana seharusnya antibiotik digunakan dengan baik dan benar pada anak agar tidak menimbulkan penggunaan berlebihan yang kemudian meningkatkan resistensi kuman

Sembilan pertanyaan menuju penggunaan antibiotik yang baik dan benar pada anak

1. Adakah indikasi penggunaan antibiotik pada kasus yang dihadapi?

Terapi rasional dengan antibiotik selalu dimulai dengan mengamati kondisi pasien. Di sini dapat di peroleh beberapa informasi penting berkaitan dengan penggunaan antibiotik yaitu:

– Diagnosis klinis pasien

- Beratnya kondisi pasien
- Lama pasien sakit: Banyak klinisiklinisi berpendapat bahwa antibiotik harus dimulai bila pasien sudah menderita demam 5 hari. Pendapat ini keliru karena sering terjadi infeksi virus yang sembuh sendiri (self limiting) setelah 7 hari. Karena itu bila kondisi pasien tidak cepat memburuk, tidak perlu tergesa-gesa mulai memberikan antibiotik

Banyak penggunaan antibiotik yang sebenarnya tidak diperlukan, namun dilakukan hampir rutin sehingga timbul masalah resistensi. Sebagai contoh, kebanyakan dokter di Indonesia (dan juga di banyak negara lain di dunia) meresepkan amoksisilin untuk anak yang menderita infeksi virus akut pada saluran napas atas (influenza). Akibatnya terjadi peningkatan resistensi *S. pneumoniae* terhadap antibiotik golongan betalaktam (ref)

3. Apakah spesimen untuk biakan dan uji kepekaan sudah diambil?

Tidak semua diagnosis klinis penyakit infeksi harus disokong dengan pemeriksaan biakan dan uji kepekaan. Diagnosis klinis seperti tetanus tidak memerlukan pemeriksaan biakan karena penyebabnya pasti *C. tetani* yang pasti juga peka terhadap penisilin G. Demikian pula furunkulosis atau pioderma yang berasal dari komunitas biasanya disebabkan karena stafilokokus (biasanya penghasil betalaktamase) dan streptokokus yang sensitif terhadap antibiotik golongan betalaktam atau makrolid. Terkadang pewarnaan sederhana dengan pulasan Gram (tanpa biakan) sudah dapat memberikan informasi penting mengenai etiologi penyebab infeksi, sehingga memberi arahan dalam memilih antibiotik yang tepat.

Yang harus diperhatikan ialah jangan sampai terjadi pengambilan spesimen untuk biakan dilakukan setelah pemberian antibiotik. Untuk infeksi tertentu, pengambilan spesimen sangat sulit dikerjakan karena prosedurnya invasif dan spesimen yang diperoleh sering terkontaminasi. Pada infeksi saluran napas bawah, pemeriksaan biakan dari sputum pada anak menjadi masalah karena memerlukan tindakan bronkoskopi.

4. Apa kuman yang paling mungkin menjadi etiologi infeksi?

Pada butir 2 di atas telah dibahas bahwa pada beberapa infeksi tertentu tidak memerlukan pemeriksaan biakan dan uji kepekaan. Namun pada kasus infeksi tertentu pemeriksaan mikrobiologis bersifat sangat menentukan, misalnya sepsis. Dalam hal ini etiologi dan kepekaan kuman terhadap antibiotik tidak dapat dipastikan tanpa biakan dan uji kepekaan. Kondisi yang sama berlaku untuk pielonefritis akut dan kronik.



Kesalahan yang lazim dilakukan ialah bahwa sebagian klinisi tidak membiasakan diri berpikir etiologik. Dengan ada kecenderungan untuk selalu memilih antibiotik berspektrum lebar dengan harapan spektrum anti-bakterinya mencakup kuman penyebab infeksi.

5. Apa antibiotik yang menjadi obat pilihan utama untuk etiologi tersebut? Antibiotik pilihan untuk berbagai infeksi dapat dilihat di berbagai buku ajar. Namun bila informasi ini tidak tersedia, *World Health Organization* (WHO) memberi petunjuk bagi klinisi untuk mengatasi masalah ini. Langkah pertama dimulai dengan membuat daftar antibiotik yang potensial efektif untuk infeksi yang dihadapi. Kemudian setiap antibiotik dinilai dengan memperhatikan 4 hal yang masing-masing diberi skor 0-3. Yang diperhatikan ialah Keamanan, Efikasi, *Suitability*, dan Biaya. Antibiotik yang mendapat skor tertinggi ialah yang paling cocok untuk pasien yang bersangkutan.<sup>5</sup>

Sebagian klinisi menganggap bahwa faktor biaya tidak perlu diperhitungkan, namun kenyataan menunjukkan bahwa pasien bisa saja tidak membeli obat yang diresepkan karena tidak mempunyai biaya. Selain itu sering ada kecenderungan klinisi untuk memilih antibiotik yang spektrumnya lebar tanpa menyadari bahwa dalam penggunaan relatif lama, antibiotik berspektrum lebar lebih mudah mengganggu keseimbangan flora normal tubuh. Oleh karena itu antibiotik yang dipilih sebaiknya yang spektrumnya sempit.

7. Apakah diperlukan pemberian kombinasi antibiotik? Bila digunakan dengan indikasi yang tepat, kombinasi antibiotik sangat bermanfaat untuk pasien. Namun sayang di Indonesia, kombinasi antibiotik sering digunakan secara tidak terarah. Indikasi yang benar untuk penggunaan kombinasi antibiotik ialah:
  - a. Infeksi yang disebabkan oleh lebih dari satu jenis kuman yang peka terhadap antibiotik yang berbeda. Misalnya infeksi intra abdomen akibat perforasi usus, biasanya disebabkan oleh infeksi kuman Gram negatif, Gram positif, dan kuman anaerob. Dengan demikian perlu diberikan sefalosporin generasi ketiga, gentamisin, dan metronidazol.
  - b. Infeksi oleh mikroba tertentu yang sudah diketahui tidak boleh diobati dengan anti-mikroba tunggal. Misalnya tuberkulosis, lepra, dan HIV.
  - c. Terapi awal pada infeksi berat. Pada keadaan ini terapi antibiotik harus dimulai segera, karena keterlambatan terapi dapat berakibat fatal bagi pasien, misalnya sepsis.

- d. Untuk infeksi tertentu yang sudah terbukti bahwa terapi antibiotik tunggal tidak cukup untuk mengatasi infeksi. Misalnya pada endokarditis bakterialis oleh *Streptococcus viridans*, diberikan kombinasi benzil penisilin G dengan gentamisin.<sup>4</sup>
9. Apa saja faktor pejamu (*host*) yang harus dipertimbangkan?
- Beberapa faktor risiko pada pejamu yang harus diperhatikan dalam pemberian antibiotik ialah:
- a. Adanya risiko khusus: misalnya adanya katup jantung buatan memerlukan pengambilan contoh darah untuk biakan sebelum pemberian antibiotik dimulai.
  - b. Fungsi ginjal dan hati: Adanya gangguan fungsi ginjal tidak hanya memengaruhi pilihan antibiotik, tapi juga mungkin memerlukan pengurangan dosis. Bila pasien mengalami gangguan fungsi ginjal tanpa gangguan fungsi hati, maka penyesuaian dosis cukup berdasarkan klirens kreatinin. Namun bila pasien juga mengalami gangguan fungsi hati berat, maka ada kemungkinan produksi kreatinin oleh hati ikut menurun sehingga tampak seolah-olah kadar kreatinin tidak terlalu tinggi. Dalam hal ini klirens kreatinin yang sesungguhnya mungkin lebih tinggi dari yang dihitung.<sup>6</sup>
  - c. Adanya neutropenia: dalam kondisi ini sebaiknya digunakan antibiotik yang sifatnya bakterisidal.
  - d. Adanya kelainan genetik: penderita dengan defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase cenderung mengalami hemolisis bila diberi kloramfenikol, sulfonamid, atau primakuin.
10. Bagaimana cara pemberiannya dan berapa dosisnya?

Pada umumnya dalam menggunakan obat, dianjurkan mulai dengan dosis rendah dan ditingkatkan bertahap bila dosis belum memberi hasil yang memuaskan. Namun dalam penatalaksanaan infeksi berat yang mengancam jiwa, prinsip ini tidak digunakan. Dalam kondisi ini diberikan dosis besar secara IV atau IM.<sup>7</sup> Pemberian PO jarang sekali digunakan karena absorpsi obat PO bervariasi dan sering tidak dapat menghasilkan kadar yang cukup tinggi dalam darah.

Penelitian selama dekade terakhir ini menunjukkan bahwa cara pemberian antibiotik dipengaruhi oleh pola bunuhnya terhadap kuman (*killing pattern*). Antibiotik yang sifatnya tergantung kadar (*concentration dependent*) harus diberikan sedemikian rupa sehingga tercapat kadar obat yang tinggi sekali dalam darah. Umumnya diinginkan kadar puncak obat

dalam darah 10 kali lipat Kadar Hambat Minimal yang menghambat 90% kuman (KHM<sub>90</sub>). Parameter lain yang digunakan ialah tercapai rasio Daerah di Bawah Kurva (Area Under the Curve, AUC) terhadap KHM<sub>90</sub> sebesar 125 untuk kuman Gram negatif atau 30 untuk kuman Gram positif.<sup>8</sup> Untuk mencapai kadar yang tinggi ini, antibiotik harus diberikan dengan suntikan bolus. Sebagai contoh aminoglikosida tidak lagi diberikan dengan dosis kecil setiap 8 jam, tetapi dengan dosis besar (5-7 mg/kgBB) sekali per hari. Dengan cara ini, toksisitas terhadap telinga maupun ginjal tidak bertambah, namun diperoleh hasil terapi yang minimal sama dengan cara sebelumnya.<sup>9</sup> Untuk antibiotik yang bersifat tergantung waktu (*time dependent*), kadar antibiotik tidak perlu tinggi sekali, cukup bila dipertahankan di atas KHM<sub>90</sub> selama 40% dari interval dosis. Karena itu cara pemberiannya ialah dengan infus kontinu selama beberapa jam. Dalam hal ini tentu harus diperhatikan juga apakah stabilitas antibiotik yang digunakan masih cukup baik bila dibiarkan beberapa jam dalam suhu kamar.

Selain itu harus diperhatikan juga bahwa pemberian antibiotik IV sering menimbulkan flebitis dan merupakan tempat masuknya kuman yang menimbulkan infeksi nosokomial.

11. Apakah diperlukan modifikasi terapi setelah diperoleh hasil biakan?

Dalam menghadapi infeksi berat (misalnya sepsis), terapi antibiotik harus segera dimulai tanpa menunggu hasil biakan. Dalam kondisi yang berbahaya pemberian antibiotik kombinasi dengan dosis tinggi secara IV dibenarkan. Bila kondisi pasien membaik dalam beberapa hari, maka dilakukan pengurangan jenis antibiotik sesuai dengan hasil biakan. Strategi ini dikenal dengan terapi de-eskalasi. Bila kondisi pasien stabil dan sudah bisa menerima obat PO, maka secepatnya pemberian obat parenteral dihentikan dan diganti dengan pemberian PO. Tusukan jarum infus merupakan tempat masuknya infeksi nosokomial, dengan demikian *switch therapy* ini bermanfaat mengurangi risiko infeksi nosokomial, di samping mengurangi biaya obat.

Sebagian klinisi mengabaikan hasil kultur karena merasa bahwa dengan hasil awal yang baik pada awal terapi, maka sebaiknya terapi jangan diubah lagi dan pemberian kombinasi anti-mikroba diteruskan untuk jangka waktu relatif lama. Tindakan ini dapat menimbulkan kesulitan baru karena memicu berkembangnya kuman yang resisten terhadap banyak obat, menambah kemungkinan timbulnya efek samping obat, dan meningkatkan biaya pengobatan.

12. Berapa lama terapi perlu diberikan dan apakah resistensi akan terjadi pada terapi jangka lama?

Banyak klinisi berpendapat bahwa terapi antibiotik yang ideal adalah 5 hari agar tidak terjadi resistensi. Pandangan ini tidak selalu benar karena sebenarnya makin lama antibiotik diberikan, makin besar kemungkinan terjadinya resistensi. Selain itu lamanya pengobatan juga tergantung dari jenis infeksi dan jenis antibiotik yang dipakai. Sebagai contoh, terapi infeksi saluran napas atas oleh *S. pyogenes* memerlukan pemberian penisilin V atau roksitromisin selama 10 hari. *Community-acquired pneumonia* yang berat memerlukan terapi dengan benzil penisilin atau klaritromisin selama 7 hari. Osteomielitis akut pada anak memerlukan pengobatan selama minimum 4 minggu.<sup>5</sup> Bila obat yang digunakan ialah azitromisin, pemberian obat untuk kebanyakan infeksi hanya 3 hari.

### Langkah-langkah pemilihan dan penggunaan antibiotik yang rasional pada anak:

1. Tentukan diagnosis klinis dengan memperhatikan anamnesis, keluhan, dan gejala klinis.
2. Upayakan menegakkan diagnosis etiologi: dapat dilakukan dengan cara empiris maupun pemeriksaan biakan dan uji kepekaan, tergantung dari diagnosis klinisnya.
3. Pilih antibiotik yang merupakan obat pilihan utama untuk etiologi yang bersangkutan. Bila tidak dapat diberikan karena sesuatu sebab (misalnya alergi), maka digunakan antibiotik lini kedua atau pilihan kedua. Obat pilihan utama dapat dilihat di berbagai buku ajar atau literatur yang obyektif. Perhatikan juga adakah obat itu cocok untuk pasien yang bersangkutan dan apakah harganya terjangkau oleh pasien. Hindarkan pemberian kombinasi bila tidak ada indikasinya. Tentukan rute dan lama pemberiannya
4. Untuk pasien rawat jalan, perlu dijelaskan kepada orang tua pasien bagaimana cara menggunakan dan menyimpan antibiotik itu dengan cara yang baik dan benar. Jelaskan jugaantisipasi efek samping yang mungkin timbul serta jadwal pasien harus kembali untuk pemeriksaan lanjutan. Lakukan pemeriksaan *follow up* dan tentukan jika terapi harus diteruskan, dihentikan, atau dimodifikasi.
5. Pada kasus rawat inap, kondisi pasien harus dievaluasi setiap hari, bahkan lebih sering lagi, tergantung dari jenis dan beratnya infeksi. Bila hasil pemeriksaan biakan sudah tersedia, putuslah apakah pemberian antibiotik harus diteruskan, diganti, atau dimodifikasi cara pemberiannya (misalnya *switch therapy*). Tentukan juga waktu terapi harus dihentikan.

Pemberian antibiotik yang berkepanjangan hampir selalu menimbulkan masalah resistensi kuman, karena itu harus dihentikan bila kondisi klinis pasien sudah memungkinkan.

6. Perhatikan juga jika infeksi mungkin menyebar pada anggota keluarga lain sehingga perlu pemeriksaan atau pencegahan terhadap anggota keluarga yang lain.

## Penutup

Penggunaan antibiotik yang baik pada anak berupaya untuk menggunakan antibiotik menurut pilihan, indikasi, cara pemberian, lama pemberian, dan pasien yang tepat. Dengan demikian resistensi kuman maupun risiko efek samping dan biaya dapat ditekan.

## Kepustakaan

1. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The epidemic of antibiotic resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46:155-64.
2. Harnden A, Perera R, Brueggeman AB, Mayon-White R, Crook DW, Thomson A. Respiratory infections for which general practitioners consider prescribing antibiotic: a prospective study. *Arch Dis Child*. 2007;92:954-7.
3. Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *J Am Med Assoc*. 1998;279:875-7.
4. Larsson M, Kronvall GG, Chuc NTK, Karlsson I, Lager F, Hanh HC, et al. Antibiotic medication and bacterial resistance to antibiotics: a survey of children in a Vietnamese community. *Trop Med Int Health*. 2000;7:11-21.
5. World Health Organization Action Program on Essential Drugs. *Guide to Good Prescribing*. Geneva: World Health Organization; 1994.
6. Westphal JF, Jehl F, Vetter D. Pharmacological, toxicological and microbiological considerations in the choice of initial antibiotic therapy for serious infections in patients with cirrhosis of the liver. *Clin Infect Dis*. 1994;18:324-35.
7. Masterton RG. Antibiotic de-escalation. *Crit Care Clin*. 2011;27:149-62.
8. Nightingale CH, Murakawa T. Microbiology and pharmacokinetics. In : Nightingale CH, Murakawa T, Ambrose PG, penyunting. *Antimicrobials pharmacodynamics in theory and clinical practice*. New York: Marcel Dekker Inc; 2002. h. 23-39.
9. Kim MK, Nicolau D. Aminoglycoside pharmacodynamics. Dalam : Nightingale CH, Murakawa T, Ambrose PG, penyunting. *Antimicrobials pharmacodynamics in theory and clinical practice*. New York: Marcel Dekker Inc; 2002. h. 125-253.

---

---

# Pencegahan dan Pengendalian Infeksi Rumah Sakit

Hindra Irawan Satari

*Tujuan:*

1. Mampu membedakan infeksi rumah sakit dengan infeksi lainnya
2. Mampu mencegah pasien agar tidak terkena infeksi rumah sakit
3. Mampu melakukan tata laksana pasien yang menderita infeksi rumah sakit

Pencegahan dan pengendalian infeksi rumah sakit (PPIRS) adalah upaya mencegah dan mengendalikan kejadian infeksi di rumah sakit serendah mungkin. Infeksi tidak hanya di ruang perawatan, tetapi dapat terjadi di setiap ruangan yang ada di rumah sakit. Sumber penularan tidak hanya berasal dari petugas kesehatan, peralatan, pasien, pengunjung, tetapi dapat pula dari bangunan dan air. Oleh karena itu, surveilans merupakan kegiatan yang teramat penting dan sebaiknya dilaksanakan di seluruh tempat.

Dalam pelaksanaan program, maka berbagai unit pelayanan terpadu, departemen, instalasi dan unit akan terkait dan harus bekerja sama dalam upaya pencapaian keberhasilan. Dukungan pimpinan dan kerja sama antar pihak terkait dan ketersediaan sarana dan prasarana akan menjamin tercapainya tujuan.

## ***Patient safety***

Keselamatan pasien merupakan tantangan bagi perawatan kesehatan secara global. Para perintis program pengendalian dan pencegahan infeksi telah sejak lama mempromosikan keselamatan pasien. Ignaz Semmelweis berhasil menurunkan angka kematian ibu bersalin dengan memperkenalkan program cuci tangan dan *Florence Nightingale* mengurangi infeksi di bangsal selama perang *Crimean* dengan memperketat kebersihan lingkungan. *Joseph Lister* memelopori penggunaan antiseptis pada tindakan bedah sehingga mengurangi infeksi daerah operasi. Saat ini para ahli pencegahan dan pengendalian infeksi memilih istilah infeksi rumah sakit dengan *healthcare-associated infections*

(HAI) dan menyatakan bahwa HAI merupakan aspek penting keamanan pasien.<sup>1,2</sup> Mengingat HAI adalah masalah serius, maka Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) sepakat membentuk *World Alliance for Patient Safety* untuk mengkoordinir, menyebarkan, dan meningkatkan keselamatan pasien di dunia. Semboyan pertama dikumandangkan tahun 2005, yaitu *Clean Care is Safer Care*, yang bertujuan untuk meningkatkan kebersihan tangan ke seluruh dunia.<sup>3</sup>

## Struktur organisasi

Pencegahan dan pengendalian infeksi (PPI) adalah standar kualitas esensial kesehatan dan keselamatan pasien, tenaga kesehatan, dan pengunjung. Program PPI yang efektif merupakan kunci dan standar perawatan menyeluruh yang diberikan oleh institusi rumah sakit. Setiap institusi bersifat unik dan mempunyai kebutuhan khusus yang harus dipertimbangkan saat membentuk organisasi dan menyusun program. Oleh karena kebutuhan yang berbeda, berbagai kelompok, individu dan fungsi organisasi harus bertanggung jawab untuk program PPI.

Pada tingkat rumah sakit, harus ada Komite PPI yang terdiri atas ketua, dokter konsultan atau staf yang berminat dalam bidang infeksi, *infection control nurse* (ICN), wakil empat bidang medik utama, perwakilan departemen/unit terkait, seperti farmasi, sterilisasi pusat, teknik, *housekeeping*, pendidikan dan latihan dll. Di tiap departemen harus ada tim pengendalian infeksi, *infection control link nurse* (IPCN-Link). Komite harus mempunyai buku pedoman pengendalian infeksi.<sup>4</sup>

## Epidemiologi HAI

Epidemiologi adalah studi pada populasi spesifik mengenai munculnya, penyebaran dan penentuan kejadian yang berhubungan dengan kesehatan. Epidemiologi menetapkan hubungan antara penyakit dengan populasi berisiko yang mencakup determinasi serta analisis dan interpretasi nilai. Epidemiologi HAI menerangkan terjadinya HAI pada pasien yang dirawat di fasilitas pelayanan kesehatan dan besaran masalah yang dihadapi. Tercakup didalamnya adalah distribusi HAI berdasar tipe pasien, patogen penyebab, pengobatan, dan lama kejadian. Keterangan ini dapat membantu petugas kesehatan mengerti masalah HAI di fasilitas mereka dan berguna untuk menentukan tindakan pencegahan.

HAI (sebelumnya disebut nosokomial) adalah infeksi yang muncul pada pasien selama perawatan di rumah sakit atau pelayanan kesehatan lainnya ketika pasien tidak dalam masa inkubasi (>48 jam), termasuk di dalamnya infeksi yang terjadi di fasilitas kesehatan tetapi bermanifestasi sesudah pasien

plung, juga infeksi akibat pekerjaan di antara petugas kesehatan.<sup>5</sup> HAI terdapat di negara maju dan berkembang; sekitar 1,4 juta pasien menderita HAI setiap hari. Di Amerika Serikat, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) memperkirakan 1,7 juta HAI dengan 99.000 kematian setiap tahun yang termasuk dalam 10 penyebab kematian tersering. Morbiditas terbanyak adalah pasien di unit perawatan intensif. Umumnya kematian terbanyak disebabkan oleh pneumonia dan infeksi aliran darah. *Laju infeksi* per 1.000 pasien-hari paling banyak terjadi di unit perawatan intensif, diikuti dengan perawatan risiko tinggi, dan perawatan bayi sehat.

Terdapat tiga faktor utama untuk terjadinya HAI: pejamu, agen dan lingkungan. Infeksi berasal dari interaksi ketiga faktor risiko tersebut. Memotong lingkaran ini merupakan upaya terbaik untuk mencegah terjadinya HAI. Rantai infeksi terdiri atas komponen berikut ini: agen infeksius, pejamu, tempat keluar, mode transmisi, tempat masuk, dan kerentanan pejamu. Kemampuan patogen untuk menyebabkan infeksi bergantung pada virulensi, patogenitas, dosis infeksius, dan infektivitas. Pejamu di fasilitas kesehatan adalah seseorang berpenyakit infeksi serta alat kesehatan terkontaminasi (disebut sebagai vehikel).

Terdapat tiga tipe pejamu manusia; yaitu (1) orang sakit, (2) seseorang yang mempunyai kolonisasi (mempunyai agen infeksi tanpa adanya tanda infeksi), (3) karier (terinfeksi tapi tidak menunjukkan gejala atau tanda namun dapat menularkan infeksi ke orang lain). Adapun tempat keluar agen dapat melalui saluran napas, saluran kemih, saluran cerna, kulit/mukosa membran, darah, atau transmisi dari ibu ke anak selama hamil (transplasenta).

Mode transmisi ialah caranya patogen masuk ke pejamu. Beberapa mode transmisi, antara lain:

1. Kontak, dibagi menjadi 3 kelompok: direk (kontak langsung permukaan tubuh, contoh memandikan) dan transfer fisik antara pejamu rentan dengan seseorang yang terinfeksi atau mengalami kolonisasi; indirek (kontak yang memerlukan objek perantara, contoh instrumen yang terkontaminasi); dan droplet (batuk, bersin dsb).
2. *Airborne*, disebabkan diseminasi partikel kecil dengan ukuran <5 um atau percikan menguap yang mengandung mikroorganisme, contoh: *Mycobacterium tuberculosis*, virus rubeola, dan varisela.
3. Vehikel, melalui kontaminasi, seperti makanan, mainan dll.
4. Vektor, melalui nyamuk, lalat, tikus dll.

Pintu masuk adalah tempat masuknya agen infeksius masuk ke pejamu. Jalan masuknya bisa dari saluran nafas, saluran kemih, saluran cerna, kulit/membran mukosa, suntikan atau transplasental. Kerentanan adalah kurang efektifnya daya tahan seseorang pada patogen tertentu.



## Surveilans

Surveilans adalah observasi secara sistematis muncul dan distribusi penyakit dalam suatu populasi yang dapat meningkatkan atau menurunkan risiko munculnya penyakit. Terminologi populasi adalah kunci untuk membedakan antara surveilans di kejadian di masyarakat dan HAI. Surveilans bertujuan untuk mengurangi insiden HAI, dan mencakup pengumpulan dan diseminasi data diikuti dengan intervensi. Termasuk dalam program surveilans ialah umpan balik hasil berkala. Tujuan surveilans yang lebih luas adalah: identifikasi area bermasalah dan penyusunan prioritas pencegahan infeksi, menyusun kebijakan pencegahan infeksi dan praktis klinis lainnya, mendeteksi perubahan endemisitas HAI (seperti MRSA) atau efek samping (tertusuk jarum pada petugas kesehatan), deteksi perubahan kepatuhan kebijakan pencegahan infeksi, mendeteksi kejadian luar biasa (KLB) atau efek samping (keracunan makanan), menyusun intervensi pencegahan infeksi yang efektif, identifikasi program yang sedang berjalan apakah sesuai dengan yang diidamkan, mendapatkan data untuk menyusun program berbasis data untuk meningkatkan pelayanan, dan apabila diperlukan, untuk mencapai akreditasi atau suatu peraturan. Surveilans yang baik dapat mengidentifikasi masalah dan memungkinkan mengarahkan sumber data yang tersebar dengan keterangan yang tersedia berdasar besaran masalah dan faktor risiko terkait.<sup>6</sup> Surveilans yang sering dilakukan adalah Surgical Site Infections (infeksi daerah operasi), Hospital-acquired pneumonia (HAP), Ventilator-associated pneumonia (VAP), Catheter-Associated Urinary Tract Infections, Intravascular Device-Associated Infections, Blood Stream Infection dan lain-lain.

## Kejadian luar biasa

Kejadian luar biasa adalah peningkatan penyakit di luar biasanya dalam daerah tertentu. Investigasi KLB harus diinvestigasi dan dianalisis. Analisis pola akan dapat memperjelas pengendalian dan penyebaran. KLB harus diidentifikasi dan diinvestigasi segera oleh karena dapat merusak penampilan rumah sakit serta menghabiskan biaya yang besar. Investigasi KLB akan meningkatkan mutu perawatan pasien.<sup>7</sup>

Tujuan investigasi KLB adalah:

1. Untuk mengidentifikasi agen penyebab
2. Mencari sumber infeksi dengan mempelajari munculnya penyakit pada seseorang, tempat, waktu dan menentukan angka kejadian.
3. Menetapkan rekomendasi untuk mencegah transmisi sesudahnya.

Komite PPIRS harus melakukan investigasi tersangka KLB. Untuk memverifikasi KLB harus ada data dasar sebelumnya. Apabila data tidak tersedia, bandingkan dengan data surveilans nasional atau dari kepustakaan. Uraikan kasus berdasarkan :

1. Kriteria umum faktor risiko populasi, seperti, umur, ras, kelamin, status sosioekonomi.
2. Data klinis, awitan gejala dan tanda, frekuensi dan lama gejala klinik, pengobatan, jenis alat.
3. Pemeriksaan laboratorium.

Setelah data lengkap, bangun hipotesis dari data epidemiologik dan klinik.

Tujuan pengendalian adalah memutus rantai penularan dan mencegah KLB serupa. Tindakan pencegahan ditentukan dari hasil analisis dini dengan konsultasi para nara sumber. Tindakan bergantung kepada cara penularan dan hasil observasi.

**Tabel 1. Tindakan segera pengendalian KLB**

Jenis transmisi	Anjuran tindakan
Transmisi kontak langsung	Kewaspadaan isolasi
Transmisi tangan	Meningkatkan kepatuhan cuci tangan
Airborne transmission	Isolasi dengan ventilasi memadai
Waterborne agent	Pemeriksaan penyediaan air bersih dan semua cairan
Foodborne agent	Eliminasi pencemaran makanan

Sumber: *Out break management. Dalam: Basic Concepts of Infection Control. Second ed. Friedan C, Newsom W eds. International Federation of Infection Control. Wentworth Green, N Ireland. 2011;57-70.*<sup>8</sup>

Evaluasi manfaat pengendalian:

1. Kasus menurun atau kembali ke tingkat endemis
2. Tidak ada perubahan
3. Gunakan kesempatan menilai KLB dan ubah praktek perawatan kesehatan yang dapat berperan pada KLB berikutnya.

Melakukan surveilans, kecenderungan pemantauan, deteksi KLB, investigasi KLB dan eliminasi sumber, bantuan teknik dan pendidikan masyarakat dan merancang penelitian epidemiologi merupakan tindakan penting untuk mengendalikan KLB penyakit menular.

## Patogen penting yang berhubungan dengan pengendalian infeksi

Mikroorganisme yang menimbulkan masalah harian dalam pengendalian infeksi adalah *Mycobacterium tuberculosis*<sup>9</sup>, dan mikroorganisme resisten, seperti *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *vancomycin-resistant Enterococci* (VRE), *Clostridium difficile* dan *multi-drug resistant Gram-negative bacilli*.

Tuberkulosis diderita oleh sepertiga populasi di bumi. Pada tahun 2008, ada 9,4 juta kasus baru dengan 1,8 juta kematian, terutama di negara berkembang. Tuberkulosis juga merupakan penyebab utama kematian pada penderita HIV. Pengendalian infeksi tuberkulosis adalah pengendalian teknik dan pengendalian administrasi. Yang termasuk pengendalian teknik, antara lain: ruangan isolasi tekanan negatif, ventilasi, radiasi ultraviolet atau sistem filtrasi. Sinar matahari merupakan sumber ultraviolet yang baik, apabila sumber lain tidak ada. Jendela harus dapat terbuka terbuka, untuk menjamin ventilasi yang melarutkan bakteri keluar di udara. Sedangkan yang dimaksud dengan pengendalian administrasi yaitu: identifikasi pasien dengan gejala TB, isolasi pasien, pengobatan kasus aktif. Alat pelindung diri (APD) yang dapat membatasi transmisi adalah masker bedah untuk pasien simtomatik, terutama ketika mereka meninggalkan ruangan, dan penggunaan masker N-95 bagi petugas kesehatan. Apabila masker tidak tersedia, dapat digunakan masker bedah. Meski ancaman TB secara global mengancam, tetapi dapat dicegah dan diobati. Paparan selama bekerja tetap merupakan risiko bermakna bagi petugas kesehatan di manapun. Pengendalian infeksi penting untuk mengurangi staf dan pasien dari paparan.

## Pencegahan dan pengendalian mikroorganisme dalam PPI

Antibiotik sudah digunakan sejak tahun 1940, berhasil menurunkan angka penyakit dan kematian penyakit infeksi. Namun, berbagai mikroorganisme menjadi resisten terhadap berbagai antimikroba, sehingga tidak dapat diobati. Seseorang yang terinfeksi mikroorganisme resisten akan mempunyai waktu rawat panjang dan biaya perawatan yang tinggi dan mungkin tewas akibat infeksi. Mikroorganisme resisten terdapat di seluruh dunia dan merupakan masalah luas. Yang termasuk di dalam kelompok ini antara lain, MRSA<sup>10</sup>, VRSA<sup>11</sup>, VRE<sup>12</sup>, *Clostridium difficile*<sup>13</sup>, *Multi-drug resistant gram-negative microorganisms* (*Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter species*, *Pseudomonas aeruginosa*)<sup>14</sup>.

Pengendalian patogen ini di negara berkembang bergantung kepada institusi dan sumber yang tersedia. Paling tidak, kebersihan tangan harus menjadi pusat perhatian pada setiap institusi kesehatan. Setiap petugas kesehatan harus selalu mencuci tangan sebelum dan sesudah memegang pasien atau menyentuh lingkungan. Tindakan ini merupakan tindakan tunggal yang amat penting. Kewaspadaan transmisi bergantung kepada patogen penyebab, terutama pada keadaan KLB. Pasien terinfeksi atau kolonisasi oleh patogen tertentu harus ditempatkan pada kamar tersendiri, atau kohort (sekamar) dengan pasien positif lainnya. Sinergi dan integrasi dengan proses pengendalian antibiotik dapat mengurangi mikroorganisme jenis ini.

## **Prinsip kebijakan antibiotik**

Komite antibiotik harus ada di rumah sakit, baik tersendiri atau merupakan bagian dari Komite PPI. Komite harus menyiapkan pedoman penggunaan antibiotik. Sebagai anggota harus ada : dokter yang sering meresepkan antibiotik (spesialis anak, penyakit dalam, gawat darurat, farmakologi klinik, bedah dll), perawat, petugas farmasi, ahli mikrobiologi, anggota PPI, anggota manajemen dan anggota lain yang diperlukan. Harus ada tim pengendali antibiotik dan audit resep, serta mempunyai pedoman kebijakan penggunaan antibiotik dan protokol penggunaan antibiotik yang bersifat spesifik ruangan, terutama apabila ada masalah tertentu yang disebabkan resistensi bakteri, seperti di bangsal onkologi atau perawatan intensif.

PPI yang efektif akan menurunkan HAI, menghentikan KLB dan menurunkan transmisi patogen. Hal ini akan mengakibatkan penurunan penggunaan antibiotik, sehingga terjadi penurunan tekanan. Namun, strain yang resisten akan menurun. Meski demikian, ini tidak akan mampu menghentikan pola resistensi baru, tanpa kombinasi dengan kebijakan antibiotik yang efektif. Oleh karena, PPI yang buruk akan meningkatkan infeksi, penggunaan antibiotik dan meningkatnya resistensi, sehingga terjadi lingkaran setan (*circulus vitiosus*). Tim PPI harus bekerja sama dengan laboratorium dan menerima laporan secara dini dan berkala apabila ada pasien mengandung strain yang resisten. Kebijakan harus dapat mengidentifikasi aksi yang harus diambil untuk mengisolasi pasien ini secara efektif dan membersihkan lingkungan sesuai kebutuhan setelah pasien dipulangkan.

## **Kewaspadaan isolasi**

Konsep kewaspadaan universal diperkenalkan tahun 1985 sehubungan dengan terjadinya epidemik HIV. Tujuan saat itu adalah untuk mencegah transmisi

infeksi melalui darah dan cairan tubuh antara pasien dan petugas kesehatan. Rekomendasi ini mempunyai dampak luar biasa karena bertujuan terutama untuk melindungi petugas kesehatan. Untuk pertama kali, kewaspadaan diutamakan pada semua pihak, tidak bergantung kepada status infeksi yang bersangkutan.

Isolasi cairan tubuh dipublikasi pada tahun 1987 dan termasuk dalam kewaspadaan universal. Isolasi adalah tidak menyinggung barier atau tindakan tambahan melindungi luka akibat benda tajam. Persoalan timbul, karena terjadi peningkatan pemakaian sarung tangan yang berlebihan. Selain itu, tindakan cuci tangan berkurang akibat rasa aman yang diperoleh karena menggunakan sarung tangan. Bersamaan dengan itu, terjadi peningkatan kasus dermatitis lateks akibat penggunaan sarung tangan.

### **Kewaspadaan standar**

Kewaspadaan higiene dasar direkomendasikan bagi semua pasien sehingga disebut sebagai kewaspadaan standar atau praktek rutin. Mengingat agen infeksius yang tidak terduga dapat berasal dari darah, hampir semua cairan tubuh, dan kulit terbuka serta mukosa membran semua pasien, maka kebersihan tangan dan penggunaan alat pelindung diri (APD) harus dilakukan dan digunakan apabila kontak dengan substansi-substansi tersebut. Konsep ini merupakan perluasan kewaspadaan universal<sup>16</sup>.

Yang termasuk dalam kewaspadaan ini adalah disinfeksi tangan dengan *alcohol-based hand rubs* atau sabun dan air; penggunaan sarung tangan apabila kontak dengan sekret, ekskreta atau darah/ cairan tubuh; penggunaan APD apabila kontak dengan pasien/tempat tidur pasien; tata laksana perlengkapan perawatan pasien dan linen; kebersihan lingkungan dan pengendalian limbah. Kewaspadaan ini dapat menghalangi transmisi kontak maupun droplet.

Jarak antar tempat tidur pasien juga memegang peranan penting dalam transmisi. Upayakan perawat tidak dapat menyentuh kedua tempat tidur secara bersamaan.

Westafel diperlukan untuk kebersihan tangan hanya apabila tangan terlihat kotor. Kebersihan tangan tidak meningkat apabila jumlah westafel lebih dari 1 westafel per 1 tempat tidur pasien. *Hand rub alcohol-based* harus selalu tersedia dan mudah dijangkau.

### **Pencucian, disinfeksi dan sterilisasi**

Pencucian, disinfeksi dan sterilisasi merupakan tulang punggung pencegahan penyebaran infeksi. Alat medik/bedah diklasifikasikan menjadi kritis (*critical*),

*semikritis (semicritical)*, dan *non-kritis (non-critical)* berdasarkan potensi alat tersebut dalam penyebaran infeksi. Contoh alat *kritis* adalah alat yang menembus jaringan steril, pembuluh darah, atau peralatan yang masuk dalam aliran darah, seperti instrumen bedah dan kateter pembuluh darah. Alat alat ini harus disterilisasi sebelum digunakan.

Alat *semikritis* adalah alat yang kontak dengan mukosa membran atau kulit yang *tindak intak*, seperti endoskop, vaginal probe, dan peralatan pernafasan. Alat ini memerlukan *pre-cleaning* dan *minimal disinfeksi tingkat tinggi* sebelum dipakai.

Alat *non-kritis* adalah stetoskop serta peralatan lain yang kontak dengan kulit utuh sehingga berisiko rendah untuk menyebarkan infeksi, kecuali patogen yang ditransfer melalui tangan petugas kesehatan. Pembersihan berkala dan pengusapan ke bawah dengan deterjen netral atau 70% alkohol dalam air umumnya sudah mencukupi. (Contoh lain adalah alas tempat tidur yang *reusable* yang termasuk *alat non-kritis* dan memerlukan pembersihan pencucian serta disinfeksi terutama apabila diduga terkontaminasi, misalnya dengan *Clostridium difficile*)<sup>17</sup>.

Pemrosesan alat medik dilakukan dengan disinfeksi, pasteurisasi dan perebusan, serta disinfeksi kimiawi. Disinfeksi dibagi menjadi 3 kategori yaitu *high-level disinfectans* (aldehid dan *oxidisers*), *intermediate-level*, dan *low level* (sabun biasa dan sabun). Sterilisasi dapat dilakukan dengan uap, *microwaves*, *dry-heat sterilization*, *ethylene oxide*, *hydrogen peroxide gas plasma*, fumigasi, filtrasi, radiasi ultraviolet.

Prioritas utama dalam pengendalian infeksi adalah <sup>17</sup>:

1. Menyusun protokol instrumen dan perlengkapan berdasar standar umum dan rekomendasi produsen.
2. Menggunakan air bersih dalam mencuci.
3. Pemeliharaan, pemakaian dan pemantauan peralatan.
4. Membuang alat yang sudah tidak dapat dibersihkan atau tidak memenuhi syarat untuk reproses.
5. Mengendalikan tempat penyimpanan alat yang telah direproses sehingga jauh dari sumber potensi kontaminasi.

## Keselamatan kerja

Fasilitas kesehatan seluruh dunia mempekerjakan lebih dari 59 juta pekerja yang terpapar berbagai bahaya kesehatan, diantaranya:

Biologik : tuberculosis, hepatitis B dan C, HIV

Kimiawi : disinfeksi, etlien oksid, agen neoplastik, gas anastesi, latex

Fisik : suara, radiasi, jatuh

Ergonomi : mengangkat beban, kerusakan, stress dan terbakar

Setiap tahun, tiga juta petugas kesehatan terpapar *blood-borne patogen* melalui kulit, 2 juta di antaranya terpapar hepatitis, 900 ribu terpapar hepatitis, dan 170 ribu pada HIV. Laporan yang tidak masuk diperkirakan 40-75%. Para petugas yang terpapar tadi menderita infeksi masing masing sebanyak, 15 ribu, 70 ribu dan 1000 infeksi. Sembilan puluh persen kejadian ini terjadi di negara berkembang. Tertusuk benda tajam merupakan 95% penyebab HIV, namun kurang dari 20% petugas kesehatan yang di vaksinasi.

Tindakan pengendalian:<sup>18</sup>

- Buat kebijakan tertulis
- Evaluasi kejadian pertahun untuk menentukan adanya perubahan risiko atau adanya risiko tambahan
- Perkiraan derajat risiko: rendah, menengah atau tinggi. Untuk mengurangi risiko harus ada kegiatan:
  - Menghindari paparan, seperti segera melakukan pengobatan dengan oral apabila mungkin
  - Pindahkan atau isolasi sumber bahaya
  - Upayakan paparan dihindari dengan mengurangi jumlah petugas yang merawat, melatih staf, merancang komite keselamatan, audit, dll
- Amati penggunaan dan ketersediaan APD
- Periksa kesehatan pegawai

## **Housekeeping dan laundry**

Lingkungan jarang menjadi sumber infeksi KLB, tapi air yang terkontaminasi dan perlengkapan tidur mengakibatkan infeksi oportunistik. Apabila lingkungan sekeliling pasien terkontaminasi, baik dari pasien secara langsung maupun melalui petugas kesehatan yang menyentuh instrumen, gagang pintu, atau permukaan dan perlengkapan lain yang terkontaminasi oleh tangan, dapat terjadi transmisi sekunder.

Untuk itu, lingkungan harus bersih, terutama area setelah pasien dipulangkan. Bersihkan bahan yang dapat menjadi tempat berkembang biak patogen potensial. Fasilitas kesehatan yang terjaga kebersihannya akan meningkatkan kepercayaan pasien, staf dan masyarakat.

Linen bersih harus disimpan dan dipindah sedemikian rupa sehingga terhindar dari kontaminasi. Penyimpanan harus 4-6 inci tingginya dari lantai dan linen harus selalu ditutup selama transportasi. Linen yang akan disterilisasi harus dikemas dengan baik sebelum dikirim untuk proses sterilisasi.

## Manajemen limbah

Limbah kesehatan adalah semua limbah di sarana kesehatan. Perhatian utama ditujukan pada bahan berbahaya, diantaranya bahan infeksius, kimiawi, radioaktif, dan lain-lain. Selain itu, limbah mikrobiologis, kasa, perban yang terkontaminasi dengan cairan infeksius, tabung darah, produk darah, atau kontainer lain juga patut diperhatikan.

Semua fasilitas kesehatan harus mempunyai unit khusus penanganan limbah serta memiliki kebijakan, prosedur, dan program untuk meminimalkan penyebaran infeksi ke dalam dan dari fasilitas kesehatan sehingga pasien, petugas kesehatan, dan masyarakat dapat terlindungi. Pelatihan harus diadakan untuk mencamkan pentingnya tata laksana limbah yang baik. Materi pelatihan harus terutama ditujukan bagi petugas yang membawa, mengemas, dan membuang ke tempat pengumpulan limbah.

Penanganan limbah merupakan bagian dari perawatan kesehatan. Petugas PPI harus mengerti rantai penularan infeksi ketika menyusun kegiatan tata laksana limbah. Apabila limbah kesehatan dianggap sebagai sesuatu risiko, maka akan tercapai program yang efektif, meski sumber dana terbatas.<sup>19</sup>

## Simpulan

Pencegahan dan pengendalian infeksi rumah sakit merupakan kegiatan yang harus secara sistematis dan terus menerus dilakukan melalui surveilans, pendidikan, koordinasi dan kerja sama. Program ini merupakan tanggung jawab semua petugas kesehatan di Rumah Sakit. Perubahan budaya dan dukungan manajemen merupakan kunci keberhasilan program dalam upaya mencapai keselamatan pasien.

## Kepustakaan

1. Thompson MA. Patient Safety. APIC Text of Infection Control and Epidemiology. Ed ke-3. Washington DC: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology; 2009. h.12-8.
2. Grol R, Berwick DM, Wensing M. On the trail of quality and safety in healthcare. Br Med J. 2008;336:74-6.
3. Murphy D. Understanding the business case for infection prevention and control [diakses pada 2 Juni 2012]. Diunduh dari dari:<http://www.vhqc.org/files/091021BusinessCaseForIPC.pdf>
4. Ducel G, Fabry J, Nicolle L. Prevention of hospital-acquired infections: a practical guide [diakses pada tanggal 2 Juni 2012]. Ed ke-2. Geneve: World Health Organization; 2009. Diunduh dari dari:[http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO\\_CDS\\_CSR\\_EPH\\_2002\\_12/en/](http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_CSR_EPH_2002_12/en/)



5. WHO. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention, and control. Ed ke-2. Geneva: WHO; 1997.
6. Doshi RK, Patel G, MacKay R, Wallach F. Health care-associated infections: epidemiology, prevention, and therapy. *Mount Sinai J Med.* 2009;76:84-94.
7. Susan P. Outbreak investigation [diakses 4 Juni 21012]. The University of Texas, Harris county psychiatric center. 2010. Diunduh dari: [http://www.uth.tmc.edu/uth\\_orgs/hcpc/procedi=ures/volume1/chapter6/infection\\_control-51.htm](http://www.uth.tmc.edu/uth_orgs/hcpc/procedi=ures/volume1/chapter6/infection_control-51.htm).
8. Outbreak management. Dalam: Friedan C, Newsom W, penyunting. Basic concepts of infection control. Ed ke-2. Wemtworth Green: International Federation of Infection Control; 2011. h. 57-70.
9. World Health Organization. Global tuberculosis control [diakses:6 Juni 2012]. 2010. Diunduh dari: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2010/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2010/en/index.html).
10. Witt W. Community acquired methicillin resistant Staphylococcus: what do we need to know ? *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:17-25.
11. Tenover F, McDonald C. Vancomycin-resistant staphylococci and enterococci: epidemiologic control. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18:300-5.
12. Bryant S, Wilbeck J. Vancomycin-resistant enterococcus in critical care areas. *Crit Care Nurs Clin North Amer.* 2007;19:69-75.
13. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile-More Difficult than Ever. *N Engl J Med.* 2008;359:1932-40.
14. Slama T. Gram-negative Antibiotic Resistance: There is a Price to Pay. *Crit Care* 2008;12:1-7.
15. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44:159-77.
16. CDC Guideline for isolation precautions: Preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. (HICPAC).2007 [diakses 7 Juni 2002]. Diunduh dari: <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/isolation/Isolation2007.pdf>.
17. Rutala WA, Weber DJ. Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. [diakses 7 Juni 2012]. Didapat dari: [http://www.iso.org/iso/catalogue\\_detail.htm](http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm).
18. Health worker occupational health. World health Organization.2010.[diakses 7 Juni 2012]. Didapat dari: [http://www.who.int/occupational\\_health/topics/hcworkers/en](http://www.who.int/occupational_health/topics/hcworkers/en).
19. World Health Organization. Health-care waste management.[Diunduh tanggal 7 Juni 2012]. Didapat dari: <http://www.who.int/management/quality/Waste/en/index1.html>.

---

---

# Antimicrobial Resistance Control Program

## Taralan Tambunan

### Tujuan:

1. Memahami masalah global resistensi antimikroba
2. Memahami strategi pengendalian resistensi antimikroba
3. Memahami penerapan antibiotic steward program

Masalah resistensi antimikroba terutama resistensi antibiotik merupakan masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Penggunaan antimikroba khususnya antibiotik yang tidak rasional dan tanpa kendali merupakan sebab utama timbul dan menyebarnya resistensi antimikroba secara global. Masalah yang dihadapi sangat serius dan bila tidak ditanggapi secara sungguh-sungguh akan timbul dampak yang merugikan seperti pada era pre-antibiotik.<sup>1,2</sup> Organisasi kesehatan sedunia (WHO) secara proaktif menyikapi masalah ini dengan berbagai upaya dan strategi (antara lain intervensi edukasi formal, seminar, pelatihan, penyebaran brosur, intervensi managerial maupun berbagai regulasi).<sup>3</sup> Kebijakan WHO ditanggapi secara positif oleh hampir semua negara termasuk Indonesia melalui seperangkat kebijakan antara lain dibentuknya Tim Program Pengendalian Resistensi Antimikroba=PPRA (*antimicrobial resistance control program*=ARCP) baik di tingkat nasional maupun di tingkat rumah sakit.<sup>4</sup> Tugas Tim PPRA di tingkat rumah sakit antara lain membantu pimpinan rumah sakit menerapkan kebijakan-kebijakan tentang pengendalian resistensi antimikroba.

## Timbulnya resistensi antimikroba

Perkembangan pengetahuan tentang pengobatan dengan antimikroba mulai nyata sejak penemuan penisilin tahun 1928 untuk pengobatan pneumonia, penemuan obat-obat anti tuberkulosis antara tahun 1950 sampai tahun 1970, penemuan klorokuin dan pirimetamin sebagai obat malaria. Pada mulanya semua jenis antimikroba tersebut sangat efektif dan menurunkan morbiditas dan mortalitas berbagai penyakit.<sup>4</sup>

Timbulnya resistensi antimikroba sebenarnya merupakan proses alamiah (*natural selection*) yaitu melalui proses mutasi baik melalui transfer gen bakteri resisten kepada bakteri yang sensitif terhadap antimikroba, dapat melalui mutasi pada tingkat kromosom (*chromosomal mediated resistance mutant selection*) maupun lewat plasmid (*plasmid mediated resistance spread of resistant plasmid*).<sup>5</sup> Apabila bakteri terpapar antibiotik tertentu bakteri yang sensitif akan terbasmi dan tinggalah bakteri yang resisten. Bakteri resisten ini akan berkembang biak melahirkan sejumlah turunan bakteri yang resisten terhadap antibiotik yang pernah digunakan sebelumnya. Sifat resistensi dapat juga disebarkan melalui proses konjugasi dalam plasmid dan dapat ditransfer dari satu organisme ke organisme lain. Proses ini bersifat alamiah dan tidak dapat dicegah dan fenomena ini dipercepat oleh penggunaan antibiotik yang tidak rasional baik berupa “*overuse*”, “*abuse*”, maupun “*misuse*” dalam penanganan penyakit infeksi pada manusia, lapangan pertanian dan peternakan hewan.<sup>5</sup> Proses penyebaran resistensi tersebut diperparah lagi oleh masalah lingkungan yang mempermudah transmisi bakteri, kemiskinan, dan migrasi penduduk yang akan mempermudah proses penularan antar manusia.

Akibat penggunaan antimikroba yang tidak rasional dan tidak terkendali, timbullah masalah resistensi dengan segala akibatnya seperti terjadinya *collateral damage* (matinya bakteri komensial akibat penggunaan antibiotik, sehingga bakteri patogen dapat bertumbuh lebih leluasa). Peningkatan penggunaan antibiotik seperti penisilin secara statistik sangat berdampak pada peningkatan resistensi terhadap penisilin hampir di seluruh dunia.<sup>2</sup> Diperkirakan sekitar 50% konsumsi antibiotik pada masa kini sesungguhnya tidak diperlukan.

Masalah penggunaan antibiotik yang tidak terkendali ini sesungguhnya merupakan bagian dari masalah penggunaan obat yang irasional yang melanda di seluruh dunia. Data dari WHO menyebutkan sekitar 50% dari seluruh obat yang diresepkan, penggunaannya tidak tepat dan tidak rasional, serta sekitar 50% konsumen atau pasien menggunakannya juga secara tidak tepat, termasuk penggunaan antibiotik.<sup>6</sup> Sebagai konsekuensi timbulnya resistensi bakteri terhadap berbagai antibiotik antara lain mortalitas akibat infeksi akan meningkat karena resistensi menyebabkan infeksi lebih berat dan sering bersifat fatal.<sup>2</sup> Morbiditas juga meningkat, perjalanan penyakit lebih panjang dan risiko penyebaran kuman resisten juga akan meningkat. Biaya pengobatan juga akan meningkat karena umumnya dibutuhkan antibiotik yang lebih poten dengan risiko biaya yang lebih tinggi.<sup>2</sup> Hal yang lebih memprihatinkan lagi yaitu solusinya sangat terbatas mengingat upaya menemukan antibiotik terbaru sangat terbatas.<sup>2,6</sup> Oleh karena itu, dibutuhkan upaya serius untuk mencegah terjadinya resistensi terhadap antibiotik serta upaya mengatasi penyebaran bakteri resisten.

## Upaya pengendalian resistensi antimikroba

Menyadari betapa besarnya konsekuensi akibat timbulnya resistensi antimikroba terutama resistensi bakteri terhadap antibiotik, organisasi kesehatan dunia telah mencanangkan strategi global untuk mengatasi timbulnya resistensi antimikroba (*WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance*, 2001).<sup>7</sup> Strategi tersebut didasarkan atas prinsip sebagai berikut.<sup>8</sup>

- Mengurangi beban akibat penyakit dan menghambat penyebaran infeksi
- Memperbaiki akses penggunaan antimikroba secara tepat
- Memperbaiki penggunaan antimikroba secara rasional
- Menyusun regulasi dan legislasi penggunaan antimikroba
- Melakukan surveilans resistensi antimikroba
- Merancang riset yang terfokus pada resistensi antimikroba

Pedoman implementasi berupa kegiatan pelatihan (*workshop*) dan pemantauan juga direkomendasikan oleh WHO agar tiap negara dapat melaksanakannya sesuai dengan kondisi di masing-masing negara.<sup>1,8</sup> Untuk mengurangi masalah resistensi antimikroba terdapat dua jalur utama yang dapat dilakukan yaitu melalui penggunaan antibiotik secara bijak dan pencegahan terhadap penyebaran kuman yang telah resisten terhadap antibiotik.

## Pengendalian resistensi antimikroba di Indonesia

Diawali dengan kerjasama antara Indonesia dengan negeri Belanda yang disebut *Scientific Program Indonesia-Netherlands* (SPIN) tahun 1998 dalam berbagai proyek riset, dipilih salah satu proyek riset yang mendapat prioritas utama yang disebut *Antimicrobial Resistance in Indonesia: Prevalence and Prevention* (AMRIN) study. Tujuan studi AMRIN untuk meneliti dan menjawab 6 pertanyaan (*research question*), mengenai seluk-beluk resistensi antimikroba di Indonesia serta prioritas penelitian untuk mengoptimalkan pengendalian infeksi di berbagai rumah sakit di Indonesia.<sup>4</sup> Tujuan lain studi AMRIN adalah mengembangkan program terstandar (*standardized program*) yang efisien untuk menilai dan memantau pola resistensi kuman, melakukan analisis kuantitatif maupun kualitatif penggunaan antibiotik di rumah sakit serta upaya pengendalian infeksi di rumah sakit yang disebut program pengendalian infeksi di rumah sakit (PIRS).<sup>4</sup>

Studi AMRIN fase pertama (September 2000 – September 2002) telah membuktikan bahwa Indonesia menghadapi masalah serius dalam hal penggunaan antibiotik yang tidak terkendali, munculnya kuman yang multiresisten terhadap berbagai antibiotik, terjadinya penyebaran kuman resisten di berbagai rumah sakit. Studi AMRIN fase kedua yang dilaksanakan antara bulan Oktober 2002 – Oktober 2004 berupa studi intervensi untuk

meningkatkan kualitas penggunaan antibiotik serta pengendalian terhadap penyebaran infeksi pada sejumlah rumah sakit di Indonesia melalui program *self assessment* dan diharapkan program tersebut dapat disebarluaskan pada rumah sakit lainnya melalui sistem pengampuan. Program *self assessment* inilah yang kemudian dikembangkan di tiap rumah sakit yang disebut Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA) atau *Antimicrobial resistance control program* (ARCP).

## Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA) di Indonesia

Program Pengendalian Resistensi Antimikroba pada awalnya dibentuk di duapuluh rumah sakit di Indonesia dengan harapan program tersebut dapat disebarluaskan kepada rumah sakit lainnya di Indonesia. Tujuan PPRA dicanangkan untuk mengendalikan resistensi antimikroba secara terpadu, menyeluruh dan berkesinambungan. Struktur organisasi PPRA berada di bawah naungan Bina Upaya Kesehatan Rujukan Direktorat Jenderal Pelayanan Medik (DirYanMed) Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.<sup>9</sup> Di tingkat rumah sakit, struktur organisasi PPRA langsung berada di bawah pimpinan rumah sakit (direktur umum ataupun direktur pelayanan medik).

### Tugas Tim PPRA

Tugas dari Tim PPRA rumah sakit adalah,

- Menerapkan kebijakan-kebijakan tentang pengendalian resistensi antimikroba (integrasi dengan 4 pilar)
- Menetapkan kebijakan pengendalian penggunaan antibiotik
- Menetapkan program pengendalian resistensi antimikroba (PPRA)
- Memonitor dan mengevaluasi PPRA
- Menyenggarakan forum diskusi/kajian pengelolaan penderita penyakit infeksi
- Menyebarkan dan meningkatkan pemahaman dan kesadaran tentang prinsip-prinsip pengendalian resistensi antimikroba yang terkait dengan penggunaan antibiotik secara bijak
- Mengembangkan penelitian yang terkait dengan PPRA.

Dalam tugas operasional, Tim PPRA berkoordinasi dengan 4 pilar yang sudah ada di tingkat rumah sakit, yaitu,

- Tim Mikrobiologi Klinik, berperan dalam pemeriksaan mikrobiologi, identifikasi dan uji sensitivitas kuman terhadap berbagai jenis antibiotik,

ikut merawat pasien bersama dengan klinisi serta menerbitkan pola kuman dan sensitivitas secara berkala

- Tim Farmasi Klinik, bersama-sama dengan Tim PPRA terlibat merawat pasien, mengkaji persebaran antibiotik, mengendalikan dan memantau penggunaan antibiotik
- Komite Farmasi dan Terapi, berperan dalam kebijakan penggunaan antibiotik (*antibiotic policy*) menyusun dan revisi pedoman penggunaan antibiotik (*antibiotic guidelines*) serta berperan dalam “*surveillance*” penggunaan antibiotik.
- Komite Pengendalian Infeksi (PPI), yang berperan dalam pengendalian penyebaran mikroba resisten dengan penerapan kewaspadaan standar (*standard precaution hand hygiene*) dan penanganan sumber mikroba resisten (*source control*).

Untuk rumah sakit besar seperti RS dr Cipto Mangunkusumo di Jakarta dapat dibentuk kelompok kerja (POKJA) PPRA di tingkat Departemen, Unit, Pelayanan Terpadu maupun di Instalasi, sebagai ujung tombak kegiatan operasional PPRA di lapangan.<sup>10</sup> Tugas POKJA PPRA antara lain menyusun pedoman penggunaan antibiotik di tingkat Departemen atau Instalasi/Unit Pelayanan Terpadu. Salah satu tugas Tim PPRA adalah menyusun kebijakan penggunaan antibiotik, merupakan penetapan langkah strategis PPRA di rumah sakit oleh pimpinan rumah sakit dengan mengacu pada pedoman umum penggunaan antibiotik Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2011.<sup>11</sup> Kebijakan penggunaan antibiotik tersebut adalah,<sup>12</sup>

1. Prinsip umum penggunaan antibiotik
2. Antibiotik profilaksis bedah
3. Antibiotik profilaksis non bedah
4. Antibiotik empiris
5. Antibiotik definitif
6. Antibiotik kelompok khusus
7. Antibiotik kombinasi
8. Kategori antibiotik
9. Aspek kefarmasian dalam penggunaan antibiotik
10. Monitoring efektivitas antibiotik

Hal-hal penting dalam prinsip umum penggunaan antibiotik antara lain adalah ketepatan diagnosis. Diagnosis klinis ditegakkan berdasarkan temuan anamnesis yang rinci dan pemeriksaan fisik yang seksama. Sedangkan laboratorium penunjang dilakukan sesuai dengan diagnosis klinis. Pewarnaan Gram, biakan dan uji sensitivitas terhadap spesimen yang diambil dari fokus infeksi dikerjakan sesuai dengan prosedur baku. Penggunaan antibiotik secara

bijak dimulai dari diagnosis yang akurat, indikasi yang tepat, pemilihan obat yang tepat sesuai dengan dugaan penyebab infeksi berdasarkan data pola kuman dan pola resistensi kuman setempat. Terapi empiris dilakukan dengan prinsip tepat dosis, interval pemberian, cara pemberian serta lama pemberian yang tepat pula. Umumnya evaluasi klinis dilakukan setelah pengobatan 3 sampai 5 hari dan bila hasil biakan bakteri telah diperoleh, selanjutnya dilakukan penyesuaian dengan hasil biakan dengan prinsip deeskalasi yaitu memilih antibiotik yang sensitif dan berspektrum lebih sempit. Konversi obat parenteral ke oral (*switching antibiotic*) dilakukan sesegera mungkin.

Kebijakan penggunaan antibiotik dilengkapi dengan berbagai standar prosedur operasional (SPO) seperti SPO cara pemilihan antibiotik empiris dan definitif, SPO pengendalian resistensi antimikroba, SPO penyiapan antibiotik, SPO penyusunan panduan penggunaan antibiotik (PPAB) serta SPO persetujuan pemberian antibiotik. Selain itu disusun pula beberapa instruksi kerja (IK) misalnya IK petunjuk pengisian kartu monitoring penggunaan antibiotik. Semua buku panduan tersebut beserta SPO dan IK yang telah disusun harus disebarluaskan dan disosialisasikan kepada seluruh komponen pelayanan kesehatan di rumah sakit melalui jalur informasi – edukasi maupun pelatihan agar semua unsur dalam pelayanan kesehatan di rumah sakit memahami dan berpartisipasi aktif dalam implementasi di lapangan.

Implementasi di lapangan dapat bervariasi sesuai dengan kondisi rumah sakit setempat, tersedianya sarana-prasarana yang diperlukan terutama yang berkaitan dengan keberadaan 4 pilar pendukung PPRA (Farmakologi Klinik, Tim Farmasi Terapi, Mikrobiologi Klinik dan Tim Program Penanggulangan Infeksi Rumah Sakit (PIRS)). Juga perlu kelengkapan sarana pendukung seperti Standar Pelayanan Medik, Formularium Rumah Sakit serta berbagai standar prosedur operasional.<sup>8</sup> Dalam implementasi perlu dilakukan skala prioritas kegiatan. Prioritas utama adalah penerapan prinsip-prinsip umum penggunaan antibiotik, penggunaan antibiotik secara bijak serta pelaksanaan pengendalian infeksi rumah sakit.

## Antimicrobial Stewardship Program

*Antimicrobial Stewardship Program* merupakan bagian kegiatan PPRA dengan tujuan,<sup>11,12</sup>

- Optimalisasi luaran (*outcome*) sekaligus mengurangi dampak negatif penggunaan antibiotik seperti seleksi timbulnya organisme patogen serta mengurangi kemungkinan resistensi terhadap anti-mikroba.
- Mengontrol infeksi secara komprehensif untuk membatasi penyebaran atau transmisi bakteri yang sudah resisten melalui prinsip kewaspadaan standar (*standard precaution*).<sup>13</sup>

Pelaksanaan *Antimicrobial Stewardship Program* dikelompokkan dalam 2 strategi yaitu strategi utama dan strategi pendukung. Strategi utama meliputi,

1. Audit secara prospektif disertai dengan umpan balik dan intervensi. Audit kualitatif dilakukan dengan menggunakan alur Gyssens<sup>14</sup> untuk meningkatkan kualitas penggunaan antibiotik melalui penelusuran terhadap kualitas dan kelengkapan rekam medik, indikasi penggunaan antibiotik secara tepat, pemilihan antibiotik berdasarkan efektivitas, keamanan, kenyamanan, spektrum antimikroba, biaya pengobatan, ketepatan dosis, interval, cara pemberian serta lama pengobatan yang optimal. Kegiatan audit kualitatif dilakukan secara komprehensif dengan melibatkan keempat pilar yang mendukung kegiatan PPRa. Audit kuantitatif dilakukan dengan menghitung penggunaan antibiotik di suatu bangsal atau departemen di rumah sakit dalam hal persentase pasien yang dirawat yang mendapat antibiotik selama perawatan. Juga dapat dihitung jumlah antibiotik yang diekspresikan dalam *defined daily dose* (DDD) per 100 pasien/hari. *Defined daily dose* diasumsikan dosis antibiotik pemeliharaan rata-rata (*average maintenance dose*) yang digunakan pada orang dewasa. Melalui data tersebut dapat dihitung jumlah maksimal antibiotik yang diresepkan melalui kalkulasi dosis x frekuensi x lama pemberian.<sup>4</sup>
2. Pembatasan jenis antibiotik dalam formularium rumah sakit. Antibiotik hanya dapat diberikan atas indikasi yang telah disetujui bersama dan harus melalui pengesahan (*approval*) oleh dokter spesialis yang bertugas sebagai dokter penanggungjawab pelayanan (DPJP) yang menguasai penggunaan antibiotik secara bijak. Untuk jenis antibiotik yang tergolong lini-C (*restricted*) maka pengesahan harus melalui Tim POKJA PPRa yang ditunjuk. Upaya tersebut dapat mengawasi secara langsung penggunaan antibiotik oleh Tim Farmasi Klinik yang tergabung dalam PPRa.

Strategi pendukung mencakup kegiatan sebagai berikut.<sup>11</sup>

1. Pelatihan dan penerapan pedoman penggunaan antibiotik (PPAB) dan penyusunan *clinical pathway* berbagai penyakit infeksi bakteri. Setelah pelatihan peserta diharapkan memperoleh pemahaman dan persamaan persepsi agar terbina suatu sikap dan perilaku yang mendukung tercapainya upaya pengendalian resistensi antimikroba.
2. Mengkaji dan memberi umpan balik kepada dokter penulis resep dan memberi rekomendasi alternatif antibiotik untuk terapi yang lebih tepat. *Review* penggunaan antibiotik tersebut dikaji setiap hari. Upaya tersebut diharapkan dapat meningkatkan kepatuhan menggunakan antibiotik secara tepat dan rasional.



3. Meningkatkan pengisian rekam medik melalui bantuan teknologi – informasi. Melalui penggunaan teknologi elektronik diharapkan pengisian data rekam medik menjadi sangat mudah dan dapat diakses dan dianalisis lebih cepat dan akurat. Telah disadari bahwa peralatan teknologi – informasi yang canggih membutuhkan investasi yang cukup mahal
4. Melakukan *streamlining* atau terapi deeskalasi segera setelah hasil pemeriksaan mikrobiologi diperoleh sehingga pengobatan empiris dapat diubah menjadi terapi definitif dengan memilih antibiotik yang lebih sensitif dengan spektrum sempit, lebih aman, dengan biaya yang lebih terjangkau. Upaya tersebut dapat mencegah timbulnya seleksi bakteri resisten. Untuk mencapai upaya tersebut dibutuhkan fasilitas laboratorium mikrobiologi yang memadai dengan hasil biakan yang relatif cepat didapat.

Secara ringkas, melalui program *antibiotic stewardship* diharapkan untuk memperoleh *outcome* yang lebih baik dalam menggunakan antibiotik secara bijak dan sekaligus dapat menekan penyebaran bakteri resisten di rumah sakit.

## Simpulan

Masalah resistensi antimikroba terutama antibiotik merupakan masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional dan tidak terkontrol merupakan sebab utama timbulnya resistensi secara global, termasuk timbulnya mikroba yang multiresisten terhadap sebagian besar antibiotik yang beredar, terutama di lingkungan rumah sakit. Masalah tersebut sangat serius dan harus ditanggapi dengan sungguh-sungguh. *World Health Organization* secara proaktif menanggapi masalah ini dengan berbagai upaya dan strategi dan kebijakan WHO. Hal tersebut ditanggapi secara positif oleh hampir semua negara termasuk Indonesia dengan menyusun program nasional pengendalian resistensi antimikroba. Dengan tema utama penggunaan antibiotik secara bijak dan upaya menekan penyebaran kuman resisten di lingkungan rumah sakit yang berkordinasi dengan 4 pilar yaitu Tim Mikrobiologi Klinik, Panitia Farmasi, Terapi, Tim Farmasi Klinik dan Tim Program Pengendalian Infeksi di rumah sakit (PPIRS).

Tugas utama Tim PPRA antara lain menyusun kebijakan penggunaan antibiotik di tingkat rumah sakit beserta standar prosedur operasional (SPO) dan instruksi kerja (IK) untuk mendukung kelancaran pelaksanaan kegiatan PPRA. Untuk pelaksanaan operasional di tingkat departemen dibuat buku panduan penggunaan antibiotik (PPAB) sebagai acuan pemilihan antibiotik secara bijak untuk berbagai penyakit infeksi yang dihadapi. Semua kebijakan dan buku panduan serta SOP yang telah disusun disebarluaskan dan

disosialisasikan kepada semua tenaga kesehatan yang terlibat dalam kegiatan PPRA. Dalam proses implementasi di lapangan disusun pula *antibiotic stewardship program* (ASP) dengan tujuan mengoptimalkan penggunaan antibiotik secara bijak serta mengurangi penyebaran kuman resisten dengan penerapan prinsip kewaspadaan standar (*standard precaution*).

## Kepustakaan

1. World Health Organization 2004. Regional office for South East Asia monitoring of antimicrobial resistance. Report of an intercountry workshop. Vellare, Tamil-Nadu, India, 14-17 October 2003.
2. World Health Organization 2005. Containing antimicrobial resistance, WHO policy perspective on medicine. WHO, Geneva 2005.
3. World Health Organization. Intervension and strategies to improve the use of antimicrobials in developing countries. Drug management program. World Health Organization 2001.
4. Ministry of Health, Republic of Indonesia. Antimicrobial resistance, antibiotic usage and infection control. A-self-assessment program for Indonesia hospitals 2005. Directorate General of Medical Care, Ministry of Health, Republic of Indonesia, Jakarta 2005.
5. World Health Organization report on infections disease 2000. Overcoming antimicrobial resistance. WHO/CDS/2000.2.
6. World Health Organization 2002. Promoting rational use of medicine: Core component. WHO policy perspective on medicine, Geneva, September 2002.
7. World Health Organization 2001. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. WHO, Geneva 2001.
8. World Health Organization. Global health security, epidemic alert and response. Implementation workshop on the WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva, Switzerland 25-26 November 2002.
9. Dirjen Bina Pelayanan Medik DepKes-RI. Surat keputusan no. HK.00.06.1.1.4168/2005 tentang penilaian infrastruktur rumah sakit untuk mendukung Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA). Dirjen Bina Pelayanan Medik DepKes-RI, Jakarta 2005.
10. Direktur Utama RSCM. Surat keputusan no. 7139/TU.K/34/VIII/2009 tentang Tim Program Pengendalian Resistensi Antimikroba. RS dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta 2009.
11. Dirjen Bina Pelayanan Medik KemKes-RI. Pedoman umum penggunaan antibiotik. Kementerian Kesehatan RI, Jakarta 2011.
12. Peterson LR. Preventing antimicrobial resistance. The role of antimicrobial stewardship. One day workshop: Importance of antimicrobial stewardship in controlling antimicrobial resistance. CRID-TROPHID – Division of Tropical Diseases Department of Internal Medicine Faculty of Medicine University of Indonesia and ARCP DR. Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, March 10, 2012.

13. Soemanto RK. Buku pedoman pencegahan dan pengendalian infeksi rumah sakit di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Edisi ke.4. Jakarta: Komite PPIRS RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumol 2011.h.3-64.
14. Gyssens IC. Quality measures of antimicrobial drug use. *Int antimicrob agent* 2011;17:9-19.
15. World Health Organization. Defined daily dose (DDD). WHO collaborating centre for drugs statistics methodology. Diunduh dari: <http://www.whocc.no/atcddd/july2004>.

