



Jurnal  
Ilmiah  
Mahasiswa  
Kedokteran  
Indonesia

# JIMKI

JOURNAL OF THE INDONESIAN MEDICAL STUDENTS  
ASSOCIATION



Volume 2 No. 1  
Juli-Desember 2013



## Penasihat

Prof. dr. Saleha Sungkar, DAP&E, MS

## Penanggungjawab

Yufi Aulia Azmi

## Ketua Ad Interim

Dina Faizah

## Pemimpin Redaksi

Dina Faizah

## Redaktur Bagian

Felita Surya Rini

## Tata Letak dan Ilustrasi

Rachel Maya

## Keuangan

Denys Putra Alim

## Promosi

Rifa Imaroh

Ni Nyoman Ayu Widyanti

*The Journal of the Indonesian Medical Student  
Association*

## Satu-satunya Jurnal Resmi Mahasiswa Kedokteran Indonesia

Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia (JIMKI) atau *Journal of the Indonesian Medical Students Association* diterbitkan oleh Badan Analisis dan Pengembangan Ilmiah (BAPIN) Ikatan Senat Mahasiswa Kedokteran Indonesia (ISMKI) per semester. JIMKI merupakan bagian dari Berkala Ilmiah Mahasiswa Kesehatan Indonesia.

Jurnal ini merupakan jurnal resmi mahasiswa kedokteran Indonesia yang khusus memuat hasil karya tulis dan penelitian mahasiswa kedokteran se-Indonesia. Sistem redaksional yang digunakan adalah seleksi *peer-reviewer* dan redaktur. Selanjutnya, seluruh hasil karya ilmiah yang dikirim ke alamat redaksi akan dinilai oleh mitra bestari, yang merupakan para ahli di bidangnya masing-masing.

JIMKI memuat artikel **penelitian asli** yang berhubungan dengan dunia kedokteran dan kesehatan masyarakat, artikel **tinjauan pustaka**, serta **laporan kasus**. Tulisan merupakan tulisan asli (bukan plagiat) dan sesuai dengan kompetensi mahasiswa kedokteran.

JIMKI merupakan simbol kompetensi sekaligus sumbangsih mahasiswa kedokteran Indonesia bagi dunia kedokteran dan kesehatan masyarakat.

Susunan Pengurus .....	i
Daftar Isi .....	ii
Petunjuk Penulisan .....	iii
Sambutan Pimpinan Umum .....	vii

## PENELITIAN

### **Studi Berbasis Komunitas dari Infeksi Virus Dengue di Jakarta, Indonesia**

Aldo Ferly, Leonard Nainggolan, Beti Ernawati Dewi .....	1
--	---

### **Profil Data Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Komplikasi Ulkus Diabetikum di RSU Dr. Soetomo Surabaya Tahun 2012**

Drestha Pratita Windriya, Ari Sutjahjo, Hermina Novida .....	7
--	---

### **Korelasi Karakteristik Demografis dan Klinis Ibu Hamil dengan Pengetahuan, Sikap, dan Perilaku mengenai Kontrasepsi Pascapersalinan**

Frans Liwang, Felix Chikita Fredy, Farisa Anggreana, Fatma Afira, Fransisca Dewi Kumala, Gracia Lilihata, Kanadi Sumapradja .....	13
---	----

## TINJAUAN PUSTAKA

### **Potensi Tilapia Hepsidin 1-5 (TH1-5) padalkan Mujair (*Oreochromis mossambicus*) sebagai Agen Antiviral, Neuroprotektif, dan Immunomodulator: Solusi Mutakhir Permasalahan *Japanese Encephalitis* di Bali**

Mahfira Ramadhania, Rido Maulana, Riyan Sopiyan .....	23
---	----

### ***Umbilical Cord-Mesenchymal Stem Cells (UC-MSCs)* dan *Stem Cell Marker TRA-1-60*: Interaksi Seluler Sel Multipotensial dalam Mengatasi Gagal Ginjal Kronik**

Riyan Sopiyan, Haifa Auriana Sagita Putri, Rido Maulana .....	33
---	----

### **Metode HLIT [sHLA-G (*Soluble Human Leukocyte Antigen-G*) dan LILRB1 (*Leukocyte Immunoglobulin-Like Receptor B1 Immunology Test*)] sebagai Terobosan Terbaru Diagnosis Dini Preeklampsia**

I Gusti Ayu Agung Pritha Dewi, Putu Austin Widyasari Wijaya, Ni Made Putri Suastari .....	44
---	----

## LAPORAN KASUS

### **Ketoasidosis Diabetik pada Diabetes Melitus Tipe I**

Abrianty Priandani Araminta, Antari R. Harmani, Toto Suryo Efar, Eka Nurfitri, Bambang Tridjadja .....	59
--	----

---

## PETUNJUK PENULISAN

---

**J**urnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia (JIMKI) adalah publikasi per semester yang menggunakan sistem seleksi *peer-review* dan redaktur. Naskah yang diterima oleh redaksi, mendapat seleksi validitas oleh *peer-reviewer*, serta seleksi dan pengeditan oleh redaktur. JIMKI menerima artikel **penelitian asli (*original article*)** yang berhubungan dengan dunia kedokteran, kesehatan masyarakat, ilmu dasar kedokteran, baik penelitian klinis, laboratorium, maupun epidemiologi, artikel **tinjauan pustaka**, **laporan kasus**, **artikel penyegar ilmu kedokteran dan kesehatan**, **advertorial**, dan **editorial**. Tulisan merupakan tulisan asli, tidak plagiat, dan sesuai dengan kompetensi mahasiswa kedokteran.

### Kriteria dan sistematika artikel

1. **Penelitian asli:** hasil penelitian asli dalam ilmu kedokteran, kesehatan masyarakat, ilmu dasar kedokteran. Format terdiri dari judul penelitian, nama dan lembaga penulis, abstrak, pendahuluan, metode, hasil, diskusi, simpulan, saran, dan referensi.
2. **Tinjauan pustaka:** tulisan artikel *review*/tinjauan terhadap suatu fenomena atau ilmu dalam dunia kedokteran dan kesehatan, ditulis dengan memperhatikan aspek aktual dan bermanfaat bagi pembaca. Format terdiri dari judul, nama dan lembaga penulis, abstrak, pendahuluan, teks (bagian isi), simpulan, saran, dan referensi.
3. **Laporan kasus:** artikel tentang kasus yang menarik dan bermanfaat bagi pembaca. Artikel ini ditulis sesuai pemeriksaan, diagnosis, dan penatalaksanaan sesuai kompetensi dokter umum dan dokter muda. Format terdiri dari judul penelitian, nama dan lembaga penulis, pendahuluan, ilustrasi kasus, pembahasan kasus, dan simpulan.
4. **Artikel penyegar ilmu kedokteran dan kesehatan:** artikel yang bersifat bebas ilmiah, mengangkat topik-topik yang menarik dalam dunia kedokteran atau kesehatan, bisa mengangkat topik yang masih menjadi suatu pro-kontra di dunia kedokteran, mampu memberikan nilai *human interest* karena sifat keilmiahannya, serta ditulis dengan baik. Artikel bersifat tinjauan serta mengingatkan pada hal-hal dasar atau klinis yang perlu diketahui oleh pembaca. Format penulisan seperti artikel tinjauan pustaka.
5. **Advertorial:** artikel singkat mengenai obat atau kombinasi obat terbaru, beserta penelitian, dan kesimpulannya. Format penulisan seperti artikel tinjauan pustaka.

### Petunjuk Bagi Penulis

1. JIMKI hanya memuat tulisan asli yang belum pernah diterbitkan pada jurnal lain. Tulisan tersebut adalah hak milik penulis, tidak terikat pada lembaga manapun. Untuk menjamin hal ini, artikel yang diserahkan dilengkapi dengan Lembar Pernyataan Orisinalitas dan Persetujuan Publikasi dengan format terlampir.
2. Tidak ada batasan jumlah penulis.  
Naskah diketik dalam bahasa Indonesia atau bahasa Inggris yang baik dan benar, jelas, lugas, serta ringkas. Naskah diketik di atas kertas A4 dengan dua (2) spasi, kecuali untuk abstrak satu (1) spasi. Naskah diketik menggunakan *font Times New Roman* ukuran 12. Naskah tidak diketik

bolak-balik. Penomoran dimulai dari halaman judul diketik di tengah bawah. Batas atas, bawah, kiri dan kanan setiap halaman adalah 2.5 cm. Format pengetikan lain yang tidak tercakup pada poin ini, hendaknya dibuat dengan rapi dengan memperhatikan estetika.

3. Naskah terdiri dari minimal 3 halaman dan maksimal 15 halaman.
4. Naskah harus diketik dengan memakai program *Microsoft Word*. Naskah dikirim melalui email ke alamat **jimki\_ina@yahoo.com** dengan menyertakan biodata singkat penulis (identitas diri, riwayat pendidikan, karya tulis sebelumnya yang dipublikasikan maupun yang tidak).
5. Penulis yang artikelnya diterima untuk dipublikasikan akan mendapat sertifikat.
6. Naskah yang pernah disajikan dalam bentuk presentasi oral ataupun poster pada pertemuan ilmiah nasional ataupun internasional dibuat keterangan berupa catatan kaki. Jika mendapat penghargaan, beri keterangan penghargaan tersebut.
7. Nama penulis yang dicantumkan paling banyak enam orang, dan bila lebih cukup diikuti dengan kata “dkk”. Nama penulis harus disertai dengan asal fakultas dan universitas penulis. Alamat korespondensi ditulis lengkap dengan nomor telepon dan email.
8. Abstrak harus dibuat dalam bahasa Inggris serta bahasa Indonesia. Panjang abstrak tidak melebihi 200 kata dan diletakkan setelah judul dan nama penulis.
9. Kata kunci (*key words*) yang menyertai abstrak ditulis dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia. Kata kunci tidak lebih dari lima kata/frasa dan diurutkan berdasarkan abjad. Kata kunci diletakkan di bawah abstrak.
10. Kata asing yang belum diubah ke dalam bahasa Indonesia ditulis dengan huruf miring (*italic*).
11. Format tabel sesuai dengan format penulisan ilmiah, yakni hanya mengandung unsur garis horisontal. Nama tabel diletakkan di sebelah atas rata kiri, dengan mencetak tebal kata “tabel”. Nama tabel tidak perlu dicetak tebal. Huruf awal menggunakan huruf kapital. Ukuran tulisan penamaan tabel adalah 11. Contoh: **Tabel 1.** Karakteristik Responden.
12. Gambar tidak dikotaki. Nama gambar diletakkan di sebelah bawah gambar dengan mencetak tebal kata “gambar”. Nama gambar tidak perlu dicetak tebal. Ukuran tulisan penamaan gambar adalah 11 dan rata tengah. Contoh: **Gambar 1.** Patofisiologi Infark Miokardium.
13. Daftar rujukan disusun menurut sistem *Vancouver*, diberi nomor sesuai dengan urutan pemunculan dalam keseluruhan teks, bukan menurut abjad. Contoh cara penulisan adalah sebagai berikut.

#### 1. Artikel dalam jurnal

##### i. Artikel standar

Vega Kj, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1;124(11):980-3.

*atau*

Vega Kj, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

Penulis lebih dari enam orang

Parkin Dm, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Freidl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br j Cancer* 1996;73:1006-12.

- ii. **Suatu organisasi sebagai penulis**  
The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164:282-4.
  - iii. **Tanpa nama penulis**  
Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.
  - iv. **Artikel tidak dalam bahasa Inggris**  
Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral infrapatellar seneruptur hos tidligere frisk kvinne. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996;116:41-2.
  - v. **Volum dengan suplemen**  
Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.
  - vi. **Edisi dengan suplemen**  
Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women`s psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23(1 Suppl 2):89-97.
  - vii. **Volum dengan bagian**  
Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995;32(Pt 3):303-6.
  - viii. **Edisi dengan bagian**  
Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap laceration of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1990;107(986 Pt 1):377-8.
  - ix. **Edisi tanpa volum**  
Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995;(320):110-4.
  - x. **Tanpa edisi atau volum**  
Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993;325-33.
  - xi. **Nomor halaman dalam angka Romawi**  
Fischer GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995 Apr;9(2):xi-xii.
- 2. Buku dan monograf lain**
- i. **Penulis perseorangan**  
Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. Edisi ke-2. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.
  - ii. **Editor, sebagai penulis**  
Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.
  - iii. **Organisasi dengan penulis**  
Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.
  - iv. **Bab dalam buku**  
Philips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. Edisi ke-2. New York: raven Press;

1995.hal.465-78.

**v. Prosiding konferensi**

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

**vi. Makalah dalam konferensi**

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical information. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.hal.1561-5.

**vii. Laporan ilmiah atau laporan teknis**

1. Diterbitkan oleh badan penyanggah dana/sponsor:  
Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspection; 1994 Oct. Report No.: HHSIGOEI69200860.
2. Diterbitkan oleh unit pelaksana:  
Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, editors. Health services research: work force and education issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract no.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and research.

**viii. Disertasi**

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly/access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington univ.; 1995.

**ix. Artikel dalam Koran**

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21;Sect A:3 (col. 5).

**x. Materi audiovisual**

HIV + AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year book; 1995.

**3. Materi elektronik**

**i. Artikel journal dalam format elektronik**

Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]:1(1):[24 screens]. Available from: URL: HYPERLINK <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

**ii. Monograf dalam format elektronik**

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. Edisi ke-2nd. Versi 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

**iii. Arsip computer**

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Versi 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems;1993.



**S**alam ilmiah bagi mahasiswa kedokteran se-Indonesia!

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT karena dapat menerbitkan Jurnal

Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia (JIMKI) kembali. JIMKI saat ini telah memasuki tahun yang ke-6. Kini sebagai bagian dari Berkala Ilmiah Mahasiswa Kesehatan Indonesia (BIMKES) yang terbit *online* tiap semester.

Suatu kebanggaan bagi JIMKI dapat mewakili karya-karya mahasiswa kedokteran se-Indonesia. Mempublikasikan tulisan merupakan hak seorang mahasiswa. Mahasiswa dapat membagikan dan membanggakan hasil penelitiannya melalui tulisan yang dipublikasikan. Hasil penelitian akan bermanfaat jika dapat dibaca dan dimanfaatkan oleh orang lain guna membangun tubuh pengetahuan atau mengaplikasikannya secara langsung. Namun, selain merupakan hak, publikasi juga merupakan kewajiban seorang mahasiswa.

Sayangnya, bila kita renungkan, penelitian, jurnal, serta tulisan ilmiah lainnya – buah pikir bangsa Indonesia – masih tergolong sedikit bila dibandingkan dengan negara-negara maju. Padahal, dengan meneliti dan menulis, kita dapat menemukan berbagai kesempatan untuk berkarya dan berbakti kepada nusa dan bangsa melalui peran kita sebagai mahasiswa kedokteran.

Di masa mendatang, JIMKI berharap dapat meningkatkan kinerja, kualitas artikel, dan eksistensi di kalangan mahasiswa kedokteran dan kesehatan se-Indonesia. JIMKI juga berharap mahasiswa kedokteran dapat semakin terdorong untuk aktif meneliti, menulis, dan mempublikasikan tulisannya. Dengan demikian, Indonesia patut berbangga memiliki dokter-dokter masa depan yang terus belajar, berkarya, dan memberikan layanan kesehatan yang terbaik kepada masyarakat.

**Dina Faizah**

**Pemimpin Redaksi dan Ketua *Ad Interim* Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia**



Aldo Ferly,<sup>1</sup> Leonard Nainggolan,<sup>2</sup> Beti Ernawati Dewi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Korespondensi: [aldoferly\\_nobita@yahoo.co.id](mailto:aldoferly_nobita@yahoo.co.id)

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Demam dengue adalah penyakit infeksi yang sering dijumpai di Indonesia. Ada empat serotipe dari virus penyebab demam dengue (DENV): DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4. Studi sebelumnya mendapatkan bahwa tingkat morbiditas dan insiden demam dengue berhubungan langsung dengan *strain* virus yang terdapat di suatu area. Studi ini bertujuan untuk mengetahui *strain* virus dengue yang paling sering ditemui di Jakarta.

**Metode:** Studi prospektif dilakukan dengan total 67 pasien dari komunitas dan puskesmas di Jakarta yang mengalami demam kurang dari empat puluh delapan jam dan didiagnosis secara klinis mengalami infeksi dengue berdasarkan standar WHO. RT-PCR dilakukan untuk mengetahui serotipe DENV yang paling sering ditemukan pada pasien.

**Hasil:** Serotipe DENV yang paling sering ditemukan adalah DENV-2 (35,82%). DENV-3 adalah serotipe yang kedua tersering (20,89%) dari total pasien terinfeksi. Dari seluruh pasien, 17,91% mempunyai DENV-1 dan 8,95% DENV-4. Dari gejala klinisnya, 13,43% dianggap negatif dengue setelah tes konfirmasi. Infeksi gabungan antara DENV-4 dan DENV-1 ditemukan pada 1,49% pasien. Infeksi gabungan DENV-3 dan DENV-2 ditemukan pada 1,49% pasien.

**Diskusi:** Hasil studi ini menunjukkan bahwa serotipe DENV yang paling sering ditemukan di Jakarta adalah DENV-2. Hasil ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menemukan bahwa DENV-3 adalah serotipe yang paling sering ditemukan pada pasien di Indonesia. Perbedaan ini disebabkan lokasi studi yang berbeda, yakni studi sebelumnya dilakukan di rumah sakit, sedangkan studi ini dilakukan di komunitas dan pusat kesehatan masyarakat.

**Kata kunci:** serotipe, studi komunitas, virus dengue

### ABSTRACT

**Introduction:** Dengue fever is a common infectious disease problem in Indonesia caused by dengue virus (DENV). There are four serotypes of the virus: DENV-1, DENV-2, DENV-3, and DENV-4. Previous study found out that morbidity rate and incidence of dengue fever is correlated directly with strains of dengue found in an area. This study aims to find out the dengue virus serotypes which is most common in Jakarta

**Methods:** A prospective study was done on a total of 67 patients from community and primary health care center in Jakarta who was having fever for less than 48 hours and has clinical diagnosis of dengue infection according to WHO standards. RT-PCR then will be done in order to identify the serotype of DENV in the patients.

**Results:** The DENV serotype which is most often found in patients in Indonesia is DENV-2 (35,82%). DENV-3 is the next most common serotype with 20,89% of total patients infected. From all of the patients, 17,91% have DENV-1 and 8,95% have DENV-4. Despite the clinical symptoms, 13,43 % of the patients are considered dengue negative after the confirmation test. Combined infection of DENV-4 and DENV-1 is detected in 1,49% of the patients and combined infection of DENV-3 and DENV-2 is also detected in 1,49% of the patients.

**Discussion:** The result of this study shows that the most common DENV serotype in Jakarta is DENV-2. This result is different from previous finding that DENV-3 is the most common serotype in Indonesian patient. This different is mainly due to the location of the study which is the community and primary health care center in Jakarta.

**Keywords:** Dengue virus, Community Based study, Serotypes

## PENDAHULUAN

Demam dengue adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue. Penyakit ini memiliki manifestasi klinis berupa demam, nyeri otot, dan nyeri sendi yang disertai dengan leukopenia, ruam, limfadenopati, trombositopenia dan diatesis hemoragik.<sup>(1)</sup> Pada penyakit ini, ditemukan perembesan plasma yang biasanya ditandai dengan peningkatan hematokrit yang merupakan tanda dari penumpukan cairan di rongga tubuh. Salah satu komplikasi yang paling ditakuti dari demam dengue adalah sindrom kejutan dengue yang biasanya disertai dengan syok.<sup>(1)</sup>

Dengue adalah penyakit virus yang dibawa oleh nyamuk yang memiliki persebaran paling cepat di dunia. Terjadi lonjakan insiden demam dengue sebanyak tiga puluh kali lipat dalam lima puluh

tahun terakhir. Selain itu, lokasi geografis persebaran demam berdarah dengue juga kian meluas. Setiap tahun, diperkirakan 50 juta orang di dunia terkena infeksi virus ini dan 2,5 miliar orang memiliki risiko yang sangat tinggi terinfeksi demam berdarah dengue sebab tinggal di daerah yang diklasifikasikan sebagai daerah endemik demam dengue.<sup>(2)</sup> Menyadari besarnya masalah ini, Badan Kesehatan Dunia (WHO) mengeluarkan resolusi WHA55.17 yang mendesak komitmen negara-negara untuk memerangi ancaman demam berdarah dengue.<sup>(3)</sup>

Sebagai negara beriklim tropis, negara-negara di Asia Tenggara dan Pasifik adalah negara yang memiliki risiko terkena demam dengue terbesar. Menurut statistik, 1,8

milyar orang atau 70% dari orang yang terkena dengue di seluruh dunia tinggal di daerah ini. Indonesia, sebagai negara dengan penduduk terbesar di daerah ini dengan 35% warganya tinggal di daerah perkotaan, merupakan negara dengan kasus dengue terbanyak. Sebanyak 150.000 kasus dilaporkan pada tahun 2007 dengan 25.000 kasus dilaporkan berasal dari Jakarta dan Jawa Barat. Menurut laporan yang sama, 1% dari kasus dengue ini berakibat fatal.<sup>(3)</sup>

Menurut sebuah studi literatur yang dilakukan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, insiden dan persebaran geografis dari demam dengue semakin meningkat dari tahun ketahun. Dimulai dari 96 kasus di Jakarta yang merupakan kasus pertama demam dengue yang dilaporkan di Indonesia sampai 78.960 kasus yang terjadi pada tahun 2004 dan tersebar di seluruh Indonesia.<sup>(4)</sup> Yang menarik dari studi ini adalah, meskipun ditemukan bahwa DENV-3 adalah serotipe yang dominan pada infeksi virus dengue di Indonesia, tetapi pada beberapa studi seperti yang dilakukan di Bandung pada tahun 2000-2002 ditemukan bahwa DENV-2 adalah serotipe yang tersering ditemukan. Ini menunjukkan ada variasi antarwaktu dan antarletak geografis terhadap serotipe yang dominan pada infeksi demam dengue ini. Selain itu, penelitian lain yang dilakukan oleh Nisalak dkk. di Thailand menunjukkan bahwa didapatkan hubungan yang signifikan antara serotipe dengue dengan keparahan penyakit dan juga kecepatan transmisi dengue. Menurut studi ini, ditemukan bahwa pada tahun yang predominansi serotipenya adalah DENV-3, insiden total virus demam denguenya meningkat.<sup>(5)</sup>

Keparahan penyakit demam dengue juga berkaitan dengan serotipenya, ditemukan bahwa demam berdarah dengue lebih sering muncul pada virus dengan serotipe DENV-3 dibandingkan dengan serotipe-serotipe lain. Mengingat bahwa serotipe yang dominan di suatu area dan waktu tertentu berubah-ubah dan juga keparahan penyakit demam dengue sangat berkaitan dengan serotipenya, maka studi ini sebagai usaha mendata serotipe yang dominan di Jakarta sangat penting sebagai upaya perumusan kebijakan masyarakat yang berkaitan dengan penyakit demam dengue terutama di Jakarta.

## **METODE**

### **Desain Penelitian**

Studi kohort prospektif.

### **Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di pusat kesehatan komunitas di wilayah Jakarta Timur dan Jakarta Pusat pada Januari 2009 sampai dengan Desember 2009.

### **Sampel**

Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien berusia 14 sampai dengan 85 tahun yang diketahui tidak hamil, dalam keadaan demam dengan diagnosis sebagai demam dengue, dan memiliki hasil antigen NS1 yang positif dan mencari perawatan di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo ataupun puskesmas di daerah Jakarta.

### **Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien berumur 14 sampai dengan 85 tahun, memiliki temperatur rektum lebih tinggi dari 38,0<sup>0</sup> C untuk periode kurang dari 48 jam, *informed consent* dari pasien, kecurigaan klinis bahwa pasien memiliki demam dengue, dan tes antigen NS1 positif. Kriteria eksklusi penelitian

ini adalah kehamilan, keganasan, gagal jantung kongestif, daya tahan tubuh menurun, dan penyakit autoimun.

### **Prosedur Riset**

1. Setelah menemukan pasien yang memiliki ciri-ciri klinis demam dengue seperti digambarkan oleh kriteria WHO, pasien diminta untuk mengisi *informed consent*.
2. Data dari pasien akan diambil dan dicatat di formulir pencatatan pasien. Darah akan diambil dari pembuluh darah vena pasien.
3. Darah akan dimasukkan ke dalam tabung EDTA, selanjutnya dilakukan tes antigen NS-1 untuk memutuskan apakah pasien terinfeksi dengue atau tidak. Pemeriksaan tes antigen NS-1 menggunakan kit *Rapid Dengue Test* keluaran *Standard Diagnostic*, Korea
4. Apabila tes antigen tersebut positif, pasien akan dirawat di rumah sakit dan keadaannya akan dimonitor selama sembilan hari. Waktu ini dipilih karena pada periode ini, risiko pasien untuk memunculkan komplikasi hemoragik dan syok sangat tinggi.
5. Setelah manifestasi klinik muncul (maksimal 48 jam), darah diambil menggunakan tabung EDTA untuk mengisolasi plasma. Darah akan disentrifugasi selama lima belas menit dengan kecepatan 1600 rpm. Plasma darah akan dipisahkan sebagai bahan dasar dari proses *serotyping* virus dengue.
6. RNA virus dalam plasma akan diisolasi dengan menggunakan kit komersial dan dilakukan sesuai

dengan prosedur isolasi RNA kit produk Qiagen.

7. Proses *serotyping* dari virus dengue dilakukan dengan modifikasi metode Lanciotti dari proses *Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR).<sup>(6)</sup>
8. Sisa plasma untuk kultur virus dan *genotyping* akan disimpan pada -80° C. PBMC yang dikoleksi akan disimpan di dua tabung yang berbeda pada suhu -135° C.

### Analisis Data

Analisis data menggunakan program *SPSS 16.0*. Untuk pembuatan diagram dan *pie chart*, menggunakan program *Micorosoft Excel 2010*.

### HASIL

Hasil dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

**Tabel 1.** Hasil serotipe virus dengue

Serotipe	Total pasien (%)
DENV-1	12 (17.91%)
DENV-2	24 (35.82%)
DENV-3	14 (20.89%)
DENV-4	6 (8.95%)
(-)	9 (13.43%)
DENV-1 dan DENV-4	1 ( 1.49%)
DENV-2 dan DENV-3	1 (1.49%)

Dari penelitian ini, didapatkan bahwa DENV-2 adalah tipe yang paling sering dijumpai di Jakarta dengan dua puluh empat pasien atau 35,82% dari seluruh pasien. Menyusul DENV-2 adalah DENV-3 dengan empat belas orang atau 20,89%. DENV-1 dimiliki oleh darah dari 12 pasien (1,91%), sedangkan serotipe dengue yang paling sedikit dimiliki oleh penduduk Jakarta adalah

serotipe DENV-4, yakni hanya enam orang atau 8,95% pasien memiliki serotipe ini. Penelitian ini juga menemukan bahwa sebanyak 13,43 % dari pasien yang diduga memiliki demam berdarah dengue karena memiliki gejala-gejala klinik sangat mirip dengan pasien demam berdarah dengue ternyata tidak menderita demam berdarah dengue. Terdapat infeksi bersamaan dari DENV-1 dan DENV-4 sebanyak 1,49% serta infeksi bersamaan dari DENV-2 dan DENV-3 juga sebanyak 1,49%.

### DISKUSI

Penelitian ini menemukan bahwa sebagian besar virus dengue yang ditemukan di kota Jakarta adalah serotipe DENV-2. Temuan ini berbeda dengan tren yang didapatkan di Jakarta dari penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Suwandono pada tahun 2004.<sup>(7)</sup> Perbedaan hasil tersebut dapat dijelaskan dengan:

Tempat penelitian diperkirakan memiliki pengaruh yang sangat penting terhadap hasil penelitian ini, penelitian ini dilakukan di pusat-pusat kesehatan komunitas dan puskesmas di Jakarta Timur dan Jakarta Pusat, berbeda dengan penelitian sebelumnya oleh Suwandono yang dilakukan di sepuluh rumah sakit besar di Jakarta. Pasien yang mencari pertolongan ke pusat kesehatan masyarakat cenderung tidak dalam kondisi klinik separah mereka yang pergi ke rumah sakit. Didukung oleh penelitian sebelumnya yang dilakukan di Thailand, DENV-3 memiliki asosiasi dengan keadaan klinis yang lebih parah seperti kondisi pasien yang cenderung lebih parah di rumah sakit.<sup>(5)</sup>

Perubahan tren dari sirkulasi serotipe virus demam berdarah dengue juga

diperkirakan memainkan faktor dalam hasil penelitian ini. Sesuai dengan hasil yang ditemukan oleh Nisalaka,<sup>(5)</sup> ditemukan bahwa serotipe virus dengue yang terdapat pada suatu daerah tertentu tidaklah konstan, melainkan selalu berubah-ubah. Menurut Nisalaka, banyak faktor yang mempengaruhi perubahan serotipe yang dominan pada suatu penelitian antara lain musim, densitas vektor, perubahan temperatur, tingkat infeksi pada suatu populasi tertentu, serta kekebalan kelompok (*herdimmunity*) dan kerentanan (*succeptibility*).

Waktu pengambilan sampel juga dapat dipertimbangkan sebagai faktor yang cukup besar dalam menyebabkan perbedaan hasil yang didapat dari penelitian ini dengan penelitian sebelumnya. Penelitian yang dilakukan oleh Suwandono ini dilakukan pada saat wabah besar melanda seluruh Indonesia pada awal 2004.<sup>(7)</sup> Sedangkan, penelitian ini dilakukan pada tahun 2009 yang mungkin telah terjadi perubahan serotipe yang dominan pada pasien dengue di Indonesia.

## **SIMPULAN**

Penelitian ini menyimpulkan bahwa serotipe virus dengue yang paling sering di pusat-pusat kesehatan komunitas dan pusat kesehatan masyarakat di Jakarta adalah DENV-2.

## **SARAN**

Mengingat bahwa DENV-2 adalah serotipe virus dengue yang paling sering ditemukan di pusat kesehatan komunitas dan pusat kesehatan masyarakat di Jakarta dan belum ada studi yang mengaitkan antara serotipe virus dengue dengan manifestasi

klinis pasien dengue, diperlukan penelitian lebih lanjut yang mengaitkan antara keempat serotipe virus dengan manifestasi klinisnya. Selain itu, melihat bahwa hasil dari RT-PCR menunjukkan bahwa 13,43% pasien dinyatakan negatif virus dengue, diperlukan evaluasi lebih lanjut tentang metode diagnosis klinis pasien dengue dengan tujuan meningkatkan kemampuan diagnosis pasien demam berdarah dengue.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Suhendro, Nainggolan L, Chen K, Pohan HT. Demam Berdarah Dengue. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiadi S, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 5 ed. Jakarta: Interna Publishing; 2009. p. 2773-9.
2. Gubler DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Clin Microbiol Rev. 1998 July 1, 1998;11(3):480-96.
3. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. geneva: WHO Press; 2009.
4. Setiati T, Wagenaar J, Kruif M. Changing Epidemiology of Dengue Hemorrhagic Fever in Indonesia. Dengue Bulletin. 2006;30:1-14.
5. Nisalaka, Endy T, Nimmannitya S, Kalayanaroj S, Thisyakorn U, Scott RM, et al. Serotype-Specific Dengue Virus Circulation and Dengue Disease in Bangkok, Thailand from 1973 to 1999. Am J Trop Med Hyg. 2003 February 1, 2003;68(2):191-202.
6. Lanciotti R, Calisher C, Gubler D, Chang G, Vorndam V. Rapid Detection and Typing of Dengue Virus from Clinical Samples by Using Reverse Transcriptase-

- Polymerase Chain Reaction. *JClinMicro.* 1991 2-12-1991;30(3):545-51.
7. Suwandono A, Kosasih H, Nurhayati, Kusriastuti R, Harun S, Ma'roef C, et al. Four dengue virus serotypes found circulating during an outbreak of dengue fever and dengue haemorrhagic fever in Jakarta, Indonesia, during 2004. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2006;100(9):855-62.

## PROFIL DATA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN KOMPLIKASI ULKUS DIABETIKUM DI RSU DR.SOETOMO SURABAYA TAHUN 2012

Drestha Pratita Windriya,<sup>1</sup> Ari Sutjahjo,<sup>2</sup> Hermina Novida<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Universitas Airlangga-RSU  
Dr. Soetomo

Korespondensi: dresthapratitaw@gmail.com

### ABSTRAK

WHO mencatat terdapat 120 juta penderita DM pada tahun 1996 dan jumlahnya akan meningkat dua kali lipatnya pada tahun 2025. Pasien dengan DM memiliki peluang lima kali lebih besar terkena gangren. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil dan distribusi data pasien DM tipe 2 (DMT 2) dengan komplikasi ulkus maupun gangren diabetikum. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain potong lintang berdasarkan data dari Dokumen Medik Kesehatan (DMK) pasien. Dari 101 pasien yang diteliti, 61% pasien berjenis kelamin wanita dan rentang usia pasien terbanyak adalah 51-60 tahun. Lima puluh persen pasien telah menderita DMT2 selama 1-5 tahun. Pada pemeriksaan radiologis, gambaran terbanyak yang didapat adalah ulkus saja tanpa kelainan (32%) dan gangren (27%). Sebanyak 28% pasien datang dengan kadar gula darah acak (GDA) 201-300 mg/dL. Dari 30% pasien yang melakukan pemeriksaan kultur nanah, *Staphylococcus sp.* merupakan kuman terbanyak yang ditemukan (25%). Perawatan 25% pasien DMT 2 dengan ulkus diketahui membutuhkan waktu selama 6-10 hari dengan 70% pasien dipulangkan karena kondisinya yang membaik, meski beberapa diantaranya harus dilakukan tindakan amputasi.

**Kata kunci:** diabetes melitus tipe 2, komplikasi, ulkus diabetikum, profil pasien

### ABSTRACT

WHO reported that there were 120 million people suffered from diabetes in 1996 and the number will increase double of it by 2025. Diabetes patients have five times greater chance of developing gangrene. This study was conducted to determine the data profile of patients who suffer from diabetes mellitus type 2 (DMT 2) with diabetic ulcers or gangrene complications. This is a descriptive cross-sectional study that takes the data from the medical record. The sample was patients with DMT2 diabetic ulcer complications. 61% of 101 patients are female and the age range of most patients is about 51-60 years. 50% of patients have suffered DMT2 for 1-5 years. Based on radiological examinations, 32% pictures show ulcer without abnormalities and 27% show gangrene. Patients have variety levels of random blood sugar, most patients have random blood sugar range of 201-300 mg/dL when they came to the emergency room. From 30% of patients who do pus culture, *Staphylococcus sp.* is the most germs found in the amount of 25%. Treatment of 25% DMT2 patients with ulcer takes as long as 6-10 days with 70% of patients discharged due to his condition improved, although some of them have to be taken amputation.

**Keywords:** diabetes mellitus type 2, complication, ulcers, patient profile

### PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolisme karbohidrat kronik yang disebabkan oleh faktor genetik atau lingkungan.<sup>(1)</sup> WHO mencatat terdapat 120 juta penderita DM pada tahun 1996 dan

jumlahnya akan meningkat dua kali lipatnya pada tahun 2025.

DM memiliki progresivitas yang terus-menerus hingga dapat menyebabkan berbagai komplikasi bila tidak ditangani dengan baik. Komplikasi yang mungkin terjadi adalah komplikasi pada mata, ginjal, dan



ekstremitas bawah. Pasien dengan DM memiliki risiko 25 kali lebih besar mengalami kebutaan, 17 kali lebih mudah untuk terkena gagal ginjal, dan lima kali lebih besar peluangnya untuk terkena gangren.<sup>(2)</sup>

Studi yang dilakukan Pradana Soewondo, Sidartawan Soegondo dkk. tahun 2008 di 18 titik di Indonesia menemukan bahwa 57,8% penderita DM mengalami komplikasi dengan prevalensi sebagai berikut: retinopati 42% (760/1785), nefropati 7,3% (131/1785), dan neuropati 63,5% (1133/1785). Komplikasi mikrovaskular didapatkan 27,6% (493/1785) dan komplikasi makrovaskularnya 16% (302/1785), sedangkan sisanya mengalami komplikasi akhir yang parah.<sup>(3)</sup>

Data penelitian menunjukkan bahwa penanganan yang dilakukan dapat berupa *debridement* (7,9% kasus), amputasi (39,5% kasus), atau nekrotomi (52,6% kasus).<sup>(1)</sup> Data RSUPN Cipto Mangunkusumo tahun 2003 menyebutkan angka amputasi pada penderita DM sebesar 25% dan angka kematiannya sebesar 16%. Nasib pasien pascaamputasi pun tidak begitu baik, 14,3% akan meninggal dunia setelah satu tahun diamputasi dan 37% meninggal dunia setelah 3 tahun tindakan amputasi.<sup>(4)</sup>

Data di atas menunjukkan bahwa angka komplikasi DM terhadap ekstremitas bawah masih terhitung tinggi. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui distribusi dan profil data pasien Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT 2) yang mengalami komplikasi pada ekstremitas bawah, khususnya ulkus diabetikum.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain potong lintang. Data sekunder diambil berdasarkan teknik *total sampling* terhadap pasien DMT 2 dengan komplikasi ulkus diabetikum yang dirawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya antara tanggal 1 Januari 2012 hingga 31 Desember 2012. Pengambilan data sekunder dilakukan di Bagian Rekam Medik Pusat RSUD Dr. Soetomo Surabaya dalam waktu yang telah disepakati sebelumnya.

Penelitian ini mendapatkan Dokumen Medik Kesehatan (DMK) sebanyak 135 buah, tetapi 34 DMK (25%) tereksklusi dengan rincian sebagai berikut: 21 DMK (15%) tidak ditemukan dan 13 DMK (10%) bukan merupakan DMK pasien DM tipe 2 dengan komplikasi ulkus diabetikum. Dengan demikian, penelitian ini menggunakan 101 DMK (75%).

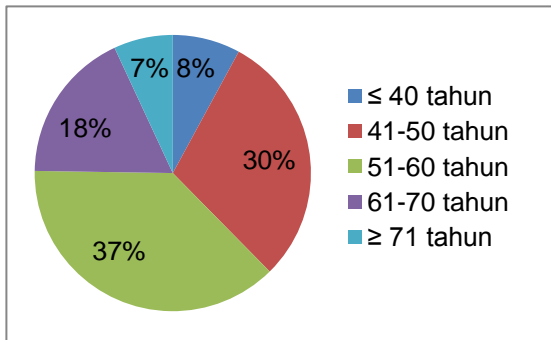
Pengolahan data dilakukan dengan cara tabulasi data dengan variabel jenis kelamin pasien, usia pasien, lama menderita DMT 2, gambaran radiologis, kadar GDA saat MRS, gambaran pola kuman melalui kultur pus, lama perawatan, dan status pasien saat kunjungan rumah sakit (KRS) yang kemudian disajikan dalam bentuk diagram.

## HASIL PENELITIAN

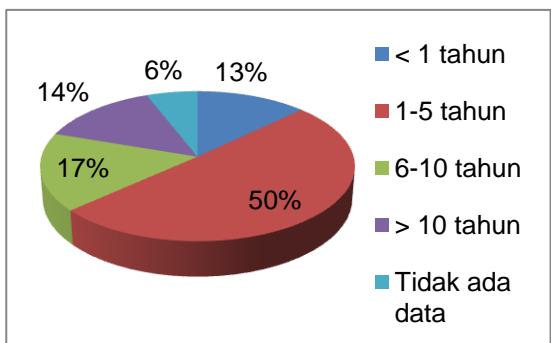
Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien DMT 2 dengan komplikasi ulkus diabetikum pada tahun 2012 di RSUD Dr. Soetomo dengan jenis kelamin wanita berjumlah 62 pasien (61%) dan 39 pasien lainnya adalah pria (29%).

**Gambar 1** sampai dengan **Gambar 4** di bawah ini memaparkan distribusi usia pasien DMT 2 dengan komplikasi ulkus diabetikum, lama pasien menderita DMT 2,

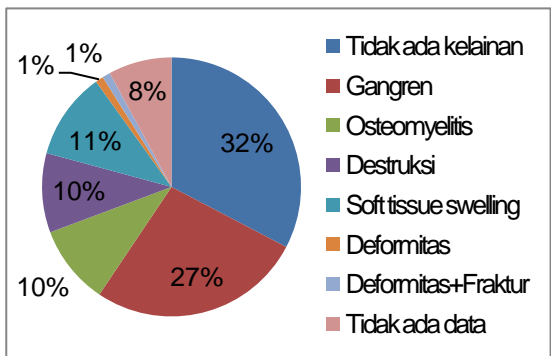
gambaran radiologi ulkus diabetikum, dan distribusi glukosa darah acak (GDA) pasien saat masuk rumah sakit (MRS).



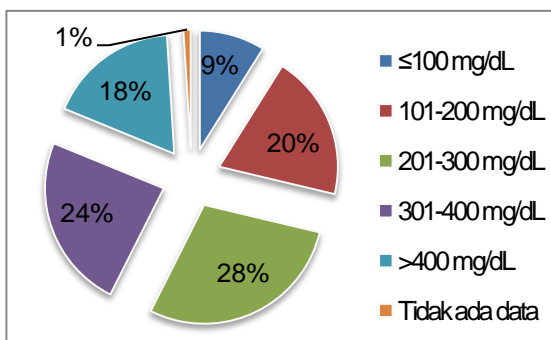
**Gambar 1.** Kelompok usia pasien DMT 2 dengan komplikasi ulkus diabetikum



**Gambar 2.** Lama pasien menderita DM tipe 2

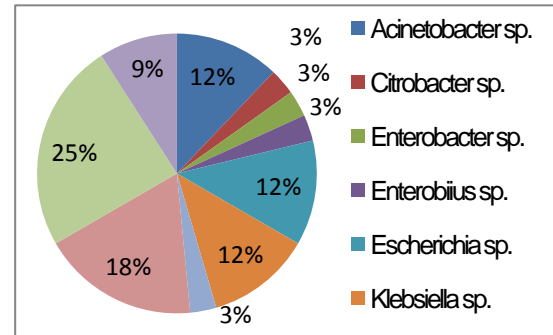


**Gambar 3.** Gambaran radiologi ulkus



**Gambar 4.** Distribusi GDA pasien saat MRS

Pada penelitian ini didapatkan 30 pasien (30%) dengan hasil kultur nanah selama MRS, sedangkan sisanya 71 pasien (70%) tidak melakukan kultur nanah. Dari 30 pasien yang dikultur, didapatkan 33 hasil kultur nanah dengan rincian seperti **Gambar 5** di bawah.



**Gambar 5.** Pola kuman pada nanah

Perawatan pasien DMT 2 dengan komplikasi ulkus diabetikum memakan waktu yang berbeda-beda. Pasien yang dirawat kurang dari 5 hari selama tahun 2012 berjumlah 30 pasien (30%). Perawatan selama 6-10 hari pada 36 pasien (35%). Pasien dengan perawatan 11-15 hari berjumlah 25 pasien (25%). Sedangkan pasien dengan perawatan 16-20 hari terdiri dari 4 pasien (4%) dan pasien dengan perawatan lebih lama dari 20 hari sebanyak 5 pasien (5%). Sedangkan, 1 pasien lainnya (1%) tidak didapatkan datanya mengenai lama perawatan di rumah sakit.

Pada DMK yang diambil, didapatkan data pasien yang dipulangkan sebanyak 71 pasien (70%), pasien pulang paksa sebanyak 13 pasien (13%), dan pasien meninggal dunia sejumlah 16 pasien (16%). Satu pasien (1%) tidak didapatkan data status saat keluar rumah sakit (KRS).

## DISKUSI

Pada penelitian ini didapatkan lebih banyak pasien wanita, yaitu 62 pasien (61%), sedangkan pasien pria sebanyak 39 pasien (39%). Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Sugiyanto dkk. di RS DR. Kariadi Semarang yang mendapatkan pasien pria sebanyak 42% dan wanita sebanyak 58%. Eva Decroli di RSUP Dr. M. Djamil Padang mencatat sebanyak 71% pasien adalah pria dan sisanya adalah wanita.<sup>(1)</sup>

Tercatat rentang usia 51-60 tahun adalah rentang usia terbanyak penderita ulkus diabetikum sebanyak 38 pasien (37%), disusul rentang usia 41-50 tahun sebanyak tiga puluh pasien (30%). Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Eva Decroli di RSUP Dr. M. Djamil Padang, didapatkan rata-rata pasien berusia  $55,2 \pm 9,5$  tahun. Nогren WR dkk. dalam *Journal of Vascular Surgery* menyebutkan prevalensi komplikasi kaki diabetik meningkat 3% pada penderita DM usia di atas 40 tahun dan meningkat 6% pada usia di atas 60 tahun.<sup>(5)</sup>

Sebelum terkena ulkus diabetikum, 51 pasien (50%) pada penelitian ini telah menderita DMT 2 selama 1-5 tahun. Beberapa penelitian menyebutkan lama DM  $\geq 10$  tahun akan meningkatkan risiko, tetapi pada penelitian ini hanya didapatkan pasien dengan DM  $\geq 10$  tahun sebanyak 31 pasien (31%).

Klasifikasi ulkus diabetikum di RSU Dr. Soetomo jarang menggunakan klasifikasi Wagner maupun klasifikasi Texas sehingga peneliti mengelompokkan ulkus diabetikum berdasarkan gambaran radiologi ulkus. Pada 33 pasien (32%) tidak didapatkan kelainan radiologis atau hanya dijumpai ulkus saja, sedangkan gangren dijumpai pada 27 pasien

(27%). Osteomielitis didapatkan sebesar 10%, sama banyak dengan destruksi, dan lebih sedikit dari kejadian pembengkakan jaringan lunak sebesar 11%.

Pada 29 pasien (28%) didapatkan GDA 201-300 mg/dL saat MRS, dengan diketahui batas bawah DM adalah GDA 200 mg/dL. Kejadian ulkus diabetikum dengan GDA 301-400 mg/dL sebanyak 24 pasien (24%) dan GDA  $> 400$  mg/dL saat MRS sebanyak 18 pasien (18%), lebih sedikit dari pasien dengan rentang GDA 201-300 mg/dL. Agung Pranoto dalam tulisan mengenai diabetes dan polineuropati metabolik menyebutkan bahwa kejadian neuropati berkaitan dengan buruknya kontrol gula darah. Dalam penelitian ini didapatkan hal yang sedikit berbeda mungkin karena banyak pasien yang minum obat antidiabetes, tetapi tidak teratur sehingga saat GDA diperiksa terdapat GDA yang tidak terlalu tinggi padahal sebelumnya mungkin dia sempat memiliki GDA yang lebih tinggi. Oleh karena itu, dibutuhkan data HbA1c dari pasien, tetapi di RSU Dr. Soetomo Surabaya, pemeriksaan HbA1c belum menjadi pemeriksaan yang rutin dilakukan.

Komplikasi yang terjadi pada pasien dapat diperparah dengan kejadian infeksi yang disebabkan kulit yang tidak intak, infeksi nosokomial yang banyak terjadi, dan sebagainya. Pada 30 pasien (30%) dengan hasil kultur, didapatkan kuman terbanyak pada nanah adalah *Staphylococcus sp.* (25%) dan *Pseudomonas sp.* (18%), disusul *Acinetobacter sp.*, *Escherichia sp.*, dan *Klebsiella sp.*, yaitu masing-masing sebesar 12%. Infeksi pada umumnya disebabkan oleh kuman di sekitar kulit. Jika drainase tidak baik, akan berkembang selulitis yang dapat

menyebabkan sepsis dan menginfeksi tendon, tulang, dan sendi di bawahnya.<sup>(6)</sup> Kuman aerob penyebab dalam waktu cepat akan menginfeksi aliran darah dan juga dapat menyebabkan bakteremia yang kemudian dapat menyebabkan kematian.<sup>(7)</sup>

Penelitian mengenai profil klinis dan laboratoris pada pasien serupa pernah dilakukan di rumah sakit yang sama oleh Ivone Wulansari. Tercatat kuman penginfeksi terbanyak adalah *Pseudomonas sp.*, *Streptococcus sp.*, *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*, dan *Staphylococcus sp.*<sup>(8)</sup> Penelitian lain yang dikerjakan oleh Nanang Fitra di RSUP H. Adam Malik Medan, 25% dari kejadian infeksi disebabkan oleh *Enterobacter aerogenes*, 14% disebabkan oleh *Escherichia coli*. Perbedaan ini mungkin disebabkan cuaca yang berbeda di daerah sehingga kuman yang banyak tumbuh juga berbeda. Selain itu, penelitian oleh Nanang Fitria dilakukan pada pasien rawat jalan sehingga hal ini menyingkirkan kemungkinan kejadian infeksi nosokomial. Selain itu, kedalaman ulkus rata-rata pasien juga berpengaruh. Bakteri aerob gram positif seperti *Staphylococcus sp.* sering didapatkan pada ulkus superfisial, begitu juga dengan *Pseudomonas sp.*, terlebih jika telah menggunakan antibiotik.<sup>(9)</sup>

Perawatan pasien DM tipe 2 dengan komplikasi ulkus diabetikum memakan waktu yang berbeda-beda. Sebanyak 36 pasien (35%) dirawat selama 6-10 hari dan tiga puluh pasien (30%) dirawat kurang dari lima hari. Kondisi pasien saat keluar rumah sakit (KRS) pun berbeda-beda, tetapi 71 pasien (70%) dari keseluruhan pasien statusnya dipulangkan karena kondisi yang telah membaik. Pasien meninggal dunia sebanyak 16 pasien (16%) sering karena penyakit yang

diderita. Kemungkinan besar akibat sepsis, tetapi ada juga yang disebabkan oleh komplikasi selain ulkus diabetikum. Jumlah lebih banyak ditemukan di rumah sakit yang sama pada pasien rawat inap periode tahun 2003-2007, yaitu sebanyak 21,9%.<sup>(8)</sup>

Dalam penelitian ini tercatat tujuh kasus yang mendapat perlakuan bedah berupa amputasi dan sembilan orang lainnya telah diamputasi sebelum MRS tahun 2012 di RSU Dr. Soetomo. Di Amerika Serikat, angka amputasi pada DM adalah 6 dari 1000 kasus tiap tahunnya.<sup>(10)</sup> Tindakan amputasi tidak menyelesaikan masalah. Waspadji S. menambahkan bahwa 14,3% pasien meninggal dunia satu tahun pascaamputasi dan 37% meninggal dunia 3 tahun pasca tindakan amputasi. Hal ini disebabkan kualitas hidup yang menurun karena keterbatasan aktivitas sehingga terjadi penurunan semangat hidup yang akhirnya dapat mempercepat kematian pasien.<sup>(7)</sup>

Dari penelitian ini, masih diperlukan suatu studi prospektif. Selain itu, diperlukan pemeriksaan tambahan yang lebih lengkap seperti HbA1c, klasifikasi ulkus secara klinis, ABI, kultur nanah, dan lain-lain.

## SIMPULAN

Jumlah pasien wanita pada DMT 2 dengan komplikasi ulkus diabetikum didapatkan lebih banyak dari pria, yaitu sebesar 61%, sedangkan usia terbanyak pasien adalah 51-60 tahun. Pada penelitian ini didapatkan 50% pasien telah menderita DMT 2 sebelumnya selama 1-5 tahun dan 28% pasien datang ke rumah sakit dengan kadar GDA terbanyak dalam rentang 201-300 mg/dL. Dari hasil pemeriksaan radiologis, kelainan yang terbanyak didapatkan adalah

32% pasien mengalami ulkus saja tanpa kelainan lain disusul pasien gangren sebesar 27%. Pemeriksaan kultur kuman dilakukan pada 30% pasien dan didapatkan kuman yang paling banyak menginfeksi ulkus adalah *Staphylococcus sp.* yaitu sebesar 25%, disusul *Pseudomonas sp.* Perawatan ulkus diabetikum di RS cenderung membutuhkan waktu 6-10 hari bagi kebanyakan pasien, yaitu 25% dari keseluruhan pasien. Prognosis 70% pasien dengan komplikasi ulkus diabetikum adalah baik, meskipun terdapat beberapa kasus yang harus diamputasi.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Decroli, E, Karimi, J, et al. 'Profil Ulkus Diabetik pada Penderita Rawat inap di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr M.Djamil Padang'. Majalah Kedokteran Indonesia, Jilid 58, Nomor: 1, Januari 2008
2. Permana, H. 2008. Komplikasi kronik dan Penyakit Penyerta pada Diabetesi Diambil: 14 Mei 2012, dari [http://pustaka.unpad.ac.id/wp-content/uploads/2009/09/kompilasi\\_kronik\\_dan\\_penyakit\\_penyerta\\_pada\\_diabetesi.pdf](http://pustaka.unpad.ac.id/wp-content/uploads/2009/09/kompilasi_kronik_dan_penyakit_penyerta_pada_diabetesi.pdf)
3. Soewondo, P, Soegondo, S, et al. 'The DiabCare Asia 2008 study – Outcomes on Control and Complications of Type 2 Diabetic Patients in Indonesia'. Journal of the Indonesian Medical Association, Jil. 19, No. 4, November 2010
4. Waspadji, S, 2009. 'Kaki Diabetes', dalam Sudoyo, AW, et al. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta Pusat, jil. 3, ed. 5, hal. 1961-1966
5. Nогren WR, Hiatt JA Dormandy. 'Inter Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease'. Journal of Vascular Surgery, 2007;45
6. Parlindungan L, Zein U, et al. 2002. Pola Kuman Bakteri Anaerob dan Resistensi Antibiotik pada Gangren Diabetik
7. Fitra, N. 2008. Pola Kuman Aerob dan Sensitifitas pada Gangren Diabetik. Diambil: 14 Mei 2012 di <http://repository.usu.ac.id/bitstream/123456789/6312/1/09E00134.pdf>
8. Wulandari, TI. 2010. 'Profil Klinis dan Laboratoris Penderita Kaki Diabetik Pasien Rawat Inap'.
9. Sutjahyo A, Poerwadi T, et al. 'Neuropati Diabetic, Klasifikasi, Patogenesis dan Terapi' dalam Tjokroprawiro A, Sukahatya M Soewanto edt, Simposium Nasional Perkembangan Mutakhir Endokrinologi Metabolisme Surabaya, 2000, 310-22
10. Foster DW. Diabetes Mellitus in Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci A eds: Harrison Principles of Internal Medicine, McGraw Hill, New York, 2001, 1979-99.

## KORELASI KARAKTERISTIK DEMOGRAFIS DAN KLINIS IBU HAMIL DENGAN PENGETAHUAN, SIKAP, DAN PERILAKU MENGENAI KONTRASEPSI PASCAPERSALINAN

*Frans Liwang, Felix Chikita Fredy, Farisa Anggreana, Fatma Afira, Fransisca Dewi Kumala, Gracia Lilihata, Kanadi Sumapradja*  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia  
Korespondensi: fr\_archy02@yahoo.com

### ABSTRAK

Meski kebijakan kontrasepsi pascapersalinan telah diimplementasikan, angka kematian ibu di Indonesia masih tinggi. Hal tersebut sangat berkaitan dengan pengetahuan, sikap, dan perilaku (PSP) masyarakat. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan angka penggunaan kontrasepsi melalui identifikasi tingkat PSP ibu hamil serta karakteristik demografis dan klinis yang mempengaruhinya. Dilakukan penelitian potong lintang pada 106 ibu hamil peserta pemeriksaan antenatal di Puskesmas Kecamatan Makasar, Jakarta Timur. Dari seluruh responden ( $n=106$ , median=26 tahun), 74,5% adalah ibu rumah tangga, 56,6% berpendidikan sedang, 55,7% memiliki pendapatan di atas UMR Jakarta Timur. Sebanyak 62,3% responden adalah multigravida (median usia kehamilan 28 minggu) dan 52,8% belum pernah menggunakan kontrasepsi. Dari aspek PSP, korelasi terkuat ditemukan antara pengetahuan dengan perilaku. Mayoritas responden memiliki tingkat pengetahuan kurang, sikap baik, dan perilaku sedang. Riwayat kontrasepsi, usia ibu, dan usia kehamilan tidak berkorelasi kuat dengan PSP terhadap kontrasepsi pascapersalinan. Tingkat pengetahuan dan perilaku ibu multigravida lebih baik dari primigravida. Secara keseluruhan, tidak terdapat korelasi kuat antara karakteristik demografis dengan PSP. Kekuatan korelasi antara usia dan gravida dengan pengetahuan, pendapatan dengan sikap, dan riwayat kontrasepsi dengan perilaku lemah. Selain itu, kekuatan korelasi karakteristik demografis dan klinis lainnya, masing-masing terhadap PSP, sangat lemah.

**Kata kunci:** karakteristik demografis, karakteristik klinis, kontrasepsi pascapersalinan

### ABSTRACT

Maternal mortality in Indonesia is still high despite the implementation of postpartum contraception policy. This is closely related to community's knowledge, attitude, and behavior (KAB). This research aims to increase contraceptive use through identification of KAB level and contributing demographic characteristics among pregnant women. A cross-sectional research was conducted among pregnant women undergoing antenatal care in Makasar District primary health care unit. Out of 106 participants (median age 26 years), 74,5% were housewives, 56,6% had intermediate education, 55,7% had a total income over East Jakarta's minimum wage. About 62,3% were multigravida (median gestational age = 28 weeks) and 52,8% had no previous history of contraceptive use. The strongest correlation between KAB was found among knowledge and behavior. Most participants have low knowledge, high level of attitude, and intermediate level of behavior. History of contraceptive use, maternal age, and gestational age had no correlation with KAB towards contraception. Multigravida participants had better knowledge and behavior compared to primigravida. Overall there were weak correlations between demographic characteristics with KAB. Correlations between age and gravida with knowledge, income with attitude, and history of contraceptive use with behavior were weak. Moreover, correlations between other demographic and clinical characteristics with KAB were very weak.

**Keywords:** demographic characteristics, clinical characteristics, postpartum contraception

### PENDAHULUAN

Kesehatan reproduksi masih menjadi isu global. Ini termaktub dalam poin ke lima *millenium development goals* (MDGs) yang masih menjadi masalah utama di Indonesia, yakni kesehatan ibu.<sup>(1,2)</sup> Data survei dasar

kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2007 menunjukkan AKI sebesar 228/100.000 kelahiran hidup. Angka ini jauh dari target tahun 2015 sebesar 102/100.000 kelahiran hidup.<sup>(1,3-5)</sup>

Tingginya AKI di Indonesia, selain diakibatkan oleh penyebab langsung, juga merupakan dampak dari implementasi solusi yang belum maksimal. Jumlah kehamilan banyak, jarak kelahiran terlalu dekat, serta kehamilan pada usia lanjut merupakan penyebab langsung mortalitas serta morbiditas maternal.<sup>(6)</sup> Solusi definitifnya ialah mencegah kehamilan itu sendiri melalui program keluarga berencana (KB).

Ironisnya, angka cakupan penggunaan alat kontrasepsi tahun 2010 masih 61,5%.<sup>(7)</sup> Rendahnya angka cakupan tersebut disebabkan oleh faktor eksternal berupa keterbatasan akses terhadap pelayanan kontrasepsi. Menurut laporan CDC tahun 2007, salah satu strategi efektif meningkatkan angka ini ialah dengan kontrasepsi pascapersalinan, yakni memberikan pelayanan pemasangan alat kontrasepsi segera setelah melahirkan. Strategi ini telah diimplementasikan di Indonesia, tetapi angka cakupan kontrasepsi pascapersalinan masih rendah.<sup>(8-10)</sup> Oleh sebab itu, dipikirkan adanya faktor internal yang mempengaruhi penerimaan kontrasepsi, yaitu pengetahuan, sikap, dan perilaku (PSP) masyarakat mengenai kontrasepsi pascapersalinan. Adapun PSP tersebut berhubungan dengan karakteristik demografis seperti tingkat pendidikan dan sosioekonomi, serta karakteristik klinis seperti usia kehamilan, gravida, dan riwayat kontrasepsi.<sup>(11,12)</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara karakteristik demografis dan klinis dengan PSP masyarakat mengenai kontrasepsi pascapersalinan. Dengan mengidentifikasi faktor-faktor yang berkorelasi, upaya untuk meningkatkan PSP masyarakat akan lebih efektif dan terarah.

## **METODE**

Penelitian ini menggunakan desain potong lintang bersifat deskriptif analitis. Pengambilan data dilakukan pada tanggal 10-20 Oktober 2011 di Puskesmas Kecamatan Makasar, Jakarta Timur. Data merupakan data primer yang diambil dengan menggunakan kuesioner penelitian yang telah divalidasi. Unit sampel adalah ibu hamil yang berkunjung ke Puskesmas Kecamatan Makasar, Jakarta Timur, untuk pemeriksaan antenatal. Besar sampel yang dibutuhkan adalah 106 subjek penelitian berdasarkan rumus sampel dua variabel tidak berpasangan. Responden dipilih dengan metode *consecutive sampling*. Pengisian kuesioner dilakukan secara terpimpin (*guided questionnaire*).

Untuk mendapatkan tingkat PSP responden, dilakukan verifikasi dan *coding* terhadap pertanyaan-pertanyaan dalam kuesioner. Skor yang diperoleh kemudian diklasifikasikan menjadi baik, cukup, dan kurang. Pengolahan data menggunakan program SPSS versi 16.0 dengan uji parametrik dan nonparametrik yang sesuai. Selanjutnya dilakukan analisis univariat dan bivariat untuk mengetahui korelasi antara variabel bebas dan terikat. Variabel bebas pada penelitian ini adalah usia, pekerjaan, tingkat pendidikan, jumlah pendapatan, gravida, usia kehamilan, dan riwayat kontrasepsi. Sedangkan, variabel terikat adalah pengetahuan, sikap, dan perilaku mengenai kontrasepsi pascapersalinan.

## **HASIL**

Seluruh responden adalah ibu hamil yang datang memeriksakan kandungan (*antenatal care*) di Puskesmas Kecamatan Makasar, Jakarta Pusat. Dari 106 responden



yang diwawancarai, seluruh data lengkap dan dilakukan analisis.

**Tabel 1.** Karakteristik demografis dan klinis responden (n=106)

Variabel	Responden
<b>Usia (tahun) (median, IQR)</b>	26 (23-31)
<b>Tingkat pendidikan (n, %)</b>	
Tidak berpendidikan	2 (1,9)
Pendidikan rendah	37 (34,9)
Pendidikan sedang	60 (56,6)
Pendidikan tinggi	7 (6,6)
<b>Jenis pekerjaan (n, %)</b>	
Ibu rumah tangga	79 (74,5)
Pekerjaan lainnya	27 (25,5)
<b>Tingkat pendapatan (n, %)</b>	
Pendapatan rendah	47 (44,3)
Pendapatan tinggi	59 (55,7)
<b>Jumlah tanggungan (median, IQR)</b>	3 (2-3)
<b>Kehamilan ke- (n, %)</b>	
Primigravida	40 (37,7)
Multigravida	66 (62,3)
<b>Usia kehamilan (median, IQR)</b>	28 (17,5-35)
<b>Jumlah anak yang diinginkan (median, IQR)</b>	2 (1-2)
<b>Riwayat penggunaan kontrasepsi (n, %)</b>	
Tidak	56 (52,8)
Ada	49 (46,2)

Seperti terlihat pada **Tabel 1**, sebagian besar responden tergolong pada kelompok usia dewasa muda dengan nilai tengah usia adalah

26 tahun. Lebih dari setengah responden memiliki latar belakang pendidikan sedang dan rendah. Tiga dari empat responden adalah ibu

rumah tangga. Setengah lebih responden memiliki total pendapatan keluarga di atas UMR Jakarta Timur.

Jumlah tanggungan responden berkisar antara 2-7 orang. Frekuensi paling banyak ialah responden dengan jumlah

tanggungan sebanyak dua orang. Sebagian besar responden sedang multigravida dengan nilai tengah usia kandungan 28 minggu. Separuh lebih (52,8%) responden belum menggunakan alat kontrasepsi sebelumnya.

**Tabel 2.** Sebaran responden (n= 106) menurut tingkat PSP

Variabel	Responden
<b>Pengetahuan</b>	
Baik	6 (5,6)
Sedang	20 (18,9)
Kurang	80 (75,5)
<b>Sikap</b>	
Baik	75 (70,8)
Sedang	23 (21,7)
Kurang	8 (7,5)
<b>Perilaku</b>	
Baik	30 (28,3)
Sedang	51 (48,1)
Kurang	25 (23,6)

Berdasarkan jawaban responden pada kuesioner yang dibagikan, didapatkan gambaran mengenai tingkat pengetahuan, sikap, dan perilaku masyarakat Kecamatan Makasar terhadap kontrasepsi pascapersalinan. **Tabel 2** memperlihatkan sebagian besar responden berada pada kelompok pengetahuan kurang (mean 38,2 ± 14,6), sikap baik (median 77,8; IQR 66,7-88,9), perilaku sedang (median 68,8; IQR 62,5-87,5).

Guna mengetahui korelasi antar pengetahuan dengan sikap dan perilaku serta korelasinya dengan karakteristik demografis dan klinis responden, maka dilakukan uji korelasi dengan hasil seperti pada tabel di bawah. Terlihat bahwa korelasi paling kuat terdapat pada korelasi pengetahuan dengan perilaku dibanding korelasi pengetahuan dengan sikap. Dari karakteristik responden, status gravida yang memiliki korelasi dengan nilai r paling

besar dengan pengetahuan, sikap, perilaku responden (**Tabel 3**).

**Tabel 3.** Korelasi (r, p) antara karakteristik demografis dan klinis reponden dengan skor PSP

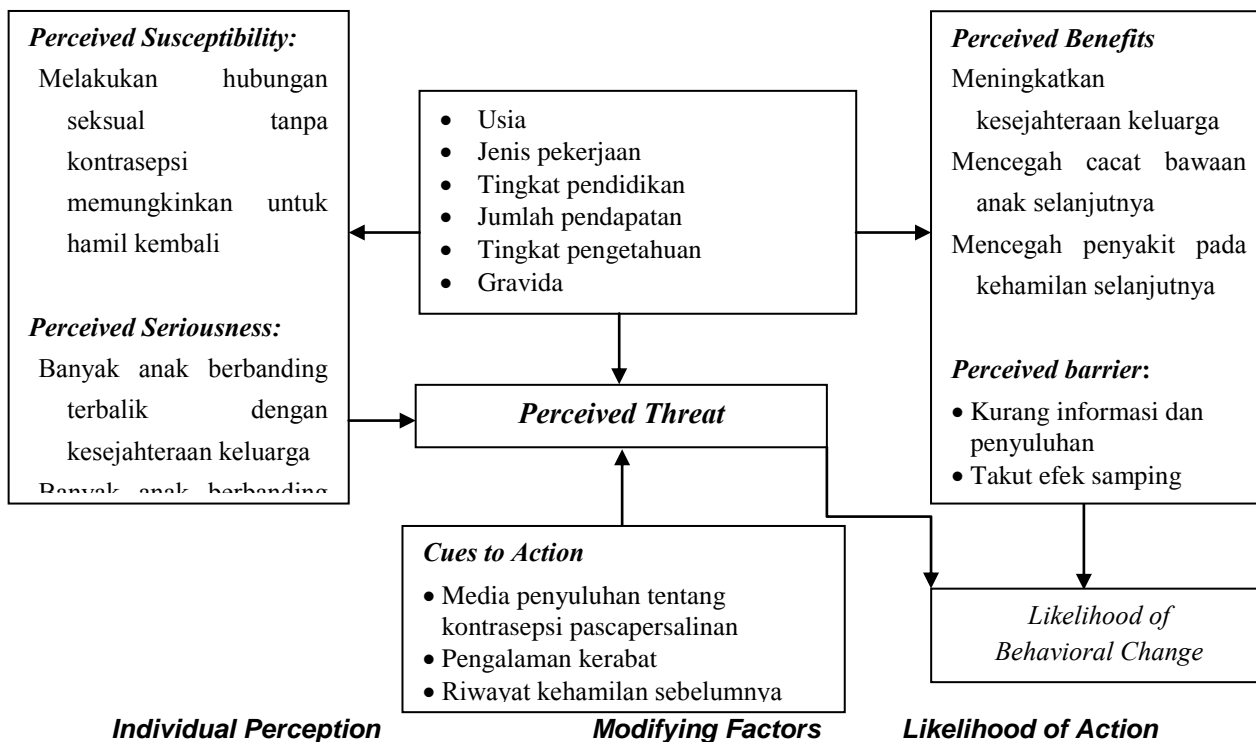
	Pengetahuan	Sikap	Perilaku
Pengetahuan	-	0,27 (0,01)	0,39 (0,00)
Usia	0,02 (0,88)	-0,01 (0,93)	0,18 (0,06)
Primi/multi-gravida	0,26 (0,01)	0,12 (0,21)	0,20 (0,05)
Usia kehamilan	0,04 (0,72)	-0,00 (0,96)	0,05 (0,59)
Riwayat kontrasepsi	0,10 (0,31)	0,18 (0,69)	0,26 (0,01)
Status sosioekonomi			
Pendidikan	0,27 (0,05)	-0,01 (0,94)	0,04 (0,66)
Pekerjaan	-0,14 (0,16)	-0,04 (0,67)	0,03 (0,77)
Pendapatan	0,19 (0,05)	0,25 (0,80)	0,03 (0,77)

## DISKUSI

Hasil penelitian memperlihatkan sebagian besar responden memiliki tingkat pengetahuan kurang, sikap baik, perilaku sedang. Selanjutnya, analisis korelasi antara pengetahuan, sikap, dan perilaku menunjukkan korelasi sangat lemah, kecuali korelasi lemah ditemukan pada pengetahuan dan perilaku. Tidak adanya korelasi kuat antara pengetahuan, sikap, dan perilaku pada responden tersebut dapat diterangkan dengan model *health belief model* (**Gambar 1**).

Pada model, tergambar hubungan tidak langsung pengetahuan dengan perilaku,

yakni pengetahuan mempengaruhi persepsi, yang selanjutnya persepsi tersebut akan mempengaruhi perilaku.<sup>(13,14)</sup> Dengan demikian, wajar jika antara pengetahuan, sikap, dan perilaku, korelasi pengetahuan dengan perilaku memberikan kekuatan paling besar ( $r=0,39$ ,  $p=0,00$ ). Namun, terlihat juga bahwa pengetahuan bukan satu-satunya faktor yang mempengaruhi. Banyak faktor lainnya, yaitu karakteristik demografis dan klinis, yang turut mempengaruhi persepsi seseorang.



**Gambar 1.** *Health Belief Model* Ibu Hamil Kecamatan Makasar terhadap Kontrasepsi Pascapersalinan

### Korelasi Karakteristik Demografis dengan PSP

Dalam ilmu epidemiologi dikenal berbagai karakteristik masyarakat, yang pada *health belief model* termasuk faktor yang dapat dimodifikasi (*modifying factors*), salah satunya status sosioekonomi.<sup>(13-16)</sup> Penelitian ini memperlihatkan korelasi status sosioekonomi yang meliputi jenis pekerjaan, pendapatan, dan tingkat pendidikan, dengan tingkat pengetahuan, sikap, dan perilaku terhadap penggunaan kontrasepsi pascapersalinan. Komponen status sosioekonomi tersebut, dilihat satu per satu, menunjukkan korelasi lemah sangat lemah.

Pada *health belief model*, tingkat pekerjaan, pendidikan, pendapatan, dan

pengetahuan merupakan faktor yang mempengaruhi persepsi seseorang. Ketiga variabel memiliki nilai korelasi lemah dan sangat lemah dengan pengetahuan. Korelasi antara pekerjaan, pendidikan, dan pendapatan dengan perilaku tergambar melalui hubungan tidak langsung. Pekerjaan, pendidikan, dan pendapatan dapat mempengaruhi kerentanan yang dirasakan (*perceived susceptibility*), tingkat keparahan (*severity*), ancaman (*threat*), manfaat (*benefit*), dan rintangan (*barrier*). Persepsi tersebut akan menentukan perilaku seseorang. Namun, ketiga variabel tersebut hanya sebagian kecil faktor yang mempengaruhi perilaku. Kompleksnya persepsi dan faktor itu menyebabkan korelasi

antara ketiga variabel dengan pengetahuan dan perilaku bersifat lemah.

*Health belief model* pada **Gambar 1** memperlihatkan hubungan antara persepsi ibu hamil dengan faktor-faktor yang mempengaruhinya. Pengetahuan responden yang kurang berakibat pada kurangnya persepsi akan pentingnya kontrasepsi pascapersalinan sehingga *perceived threat* juga rendah. Banyak responden merasa takut akan rasa sakit dan efek samping yang akan dialami jika menggunakan kontrasepsi yang dapat menjadi *perceived barrier* yang sulit ditembus. Dari segi *cue to action*, responden telah terpapar oleh media cetak, media elektronik, ataupun mendapat informasi dari bidan, tetapi melihat rendahnya pengetahuan, informasi yang mereka terima tersebut belumlah cukup sehingga masih membutuhkan tambahan informasi lebih lanjut.

Untuk meningkatkan persepsi masyarakat yang selanjutnya mempengaruhi perilakunya, pertama-tama pengetahuan dan informasi masyarakat perlu ditingkatkan. Salah satu cara efektif dan terbaik pemberian informasi tersebut ialah dengan penyuluhan oleh tenaga medis atau mereka yang telah terlatih. Lebih jauh lagi, didasari oleh penelitian ini, penyuluhan diberikan secara luas ke semua masyarakat tanpa mengelompokkannya status sosioekonomi, misal mengelompokkan apakah responden ibu rumah tangga atau bukan, berpendidikan tinggi atau rendah, atau memiliki pendapatan tinggi atau rendah.

### **Korelasi Karakteristik Klinis dengan PSP**

Usia, status gravida, usia kehamilan, dan riwayat kontrasepsi merupakan karakteristik klinis yang berkorelasi dengan

PSP. Namun dalam penelitian ini, tidak ditemukan korelasi yang kuat antarkarakteristik tersebut dengan PSP mengenai kontrasepsi pascapersalinan.

Dalam implementasi program KB, usia perempuan termasuk salah satu determinan penting yang mempengaruhi keikutsertaan serta pemilihan jenis kontrasepsi. Dalam populasi Indonesia secara umum, program KB lebih mencakup kelompok usia reproduktif lanjut dibandingkan usia reproduktif muda walaupun pemilihan tersebut turut dipengaruhi oleh jumlah anak. Namun secara tidak langsung, dapat ditarik hipotesis juga bahwa kesadaran, pemahaman, pengetahuan terhadap kontrasepsi akan semakin meningkat sejalan dengan pengalaman atau usia ibu. Harapannya, promosi dini mengenai kontrasepsi dapat lebih digalakkan pada ibu hamil dengan usia muda untuk meningkatkan pengetahuan serta pemahaman mereka tentang kontrasepsi.

Meski demikian, pada penelitian ini ditemukan bahwa usia ibu tidak berkorelasi dengan pengetahuan, sikap, serta perilaku terhadap kontrasepsi. Baik ibu dengan usia tua ataupun yang lebih mudah memiliki pengetahuan, sikap, dan perilaku yang relatif sama. Hal tersebut mengindikasikan upaya edukasi dan promosi mengenai kontrasepsi kepada ibu hamil setempat masih belum maksimal dan belum mencapai sasaran.

Namun, usia ibu tidak semata-mata menjadi indikator pengalaman ataupun pemahaman terhadap kontrasepsi. Pengalaman serta tingkat pemahaman itu dapat diukur secara lebih objektif melalui variabel gravida. Ibu dengan multigravida memiliki lebih banyak alasan untuk menggunakan kontrasepsi dibandingkan ibu

dengan primigravida, misalnya untuk membatasi jumlah anak. Mereka telah beberapa kali mendengar penjelasan mengenai kontrasepsi dari petugas kesehatan, termasuk berbagai alasan sosial dan ekonomi. Analisis statistik pada Puskesmas Makasar pun menunjukkan bahwa ibu dengan multigravida memiliki tingkat pengetahuan dan perilaku yang lebih baik. Sebaliknya, ibu dengan primigravida sering kali luput dari edukasi dan promosi dini mengenai kontrasepsi dari petugas kesehatan, serta masih ingin memiliki anak lagi. Padahal, sikap mengenai kontrasepsi tidak berkorelasi terhadap jumlah kehamilan sehingga intervensi untuk meningkatkan pengetahuan ibu-ibu hamil sangat bermanfaat untuk mendukung keikutsertaan mereka terhadap kontrasepsi.

Selama ini, pemahaman masyarakat setempat mengenai kontrasepsi masih terbatas sebagai metode untuk mencegah kehamilan. Prinsip lainnya, yaitu untuk menjarangkan kehamilan, sering kali terlupakan baik oleh ibu hamil maupun petugas medis. Berbekal pemahaman tersebut, peningkatan pengetahuan ibu primigravida sangat tepat untuk mencapai tujuan kontrasepsi.

Di lain sisi, pemahaman masyarakat mengenai kehamilan yang direncanakan juga masih minim. Kebanyakan masyarakat baru akan merencanakan kehamilan atau jumlah anak yang diinginkannya setelah memiliki satu atau dua anak, tidak jarang juga setelah merasa jumlah anak yang dimilikinya berlebih, misal empat atau lima. Oleh sebab itu, edukasi dan promosi kontrasepsi pada masyarakat ini lebih efektif bila diberikan sewaktu kontrol kehamilan. Dari analisis statistik yang

diperoleh, usia kehamilan tidak memiliki korelasi kuat dengan pengetahuan, sikap, dan perilaku mengenai kontrasepsi. Kebanyakan lebih memilih untuk memikirkan atau mengikuti kontrasepsi setelah masa laktasi. Padahal, kontrasepsi pascapersalinan sangat efektif untuk mengatasi masalah akses dan rendahnya *compliance* masyarakat selama ini. Selain itu, stigma masyarakat mengenai efek samping kontrasepsi pascapersalinan turut mempengaruhi angka penggunaan kontrasepsi pascapersalinan.

Salah satu faktor lainnya yang diduga mempengaruhi pengetahuan, sikap, dan perilaku responden terhadap kontrasepsi pascapersalinan ialah riwayat penggunaan kontrasepsi sebelumnya. Dari hasil penelitian tampak bahwa riwayat kontrasepsi sebelumnya ternyata tidak memiliki korelasi pada pengetahuan dan sikap. Baik yang sudah pernah kontrasepsi maupun yang belum memiliki pengetahuan dan sikap yang sama. Dengan kata lain, penggunaan kontrasepsi sebelumnya tidak menjamin seseorang akan lebih memahami pentingnya kontrasepsi pascapersalinan serta lebih baik dalam penggunaan kontrasepsi berikutnya.

Kedua populasi ini, dengan dan tanpa riwayat kontrasepsi, memiliki tingkat kuantitas dan kualitas yang sama akan informasi yang mengenai kontrasepsi. Agaknya ini menjadi perhatian, mengingat dalam praktik banyak yang menganggap mereka yang pernah kontrasepsi akan lebih mengerti tentang kontrasepsi daripada yang belum pernah.

## **SIMPULAN**

Penelitian ini menunjukkan tidak terdapat korelasi kuat antara karakteristik demografis dengan pengetahuan, sikap, dan

perilaku ibu-ibu hamil di Kecamatan Makasar mengenai kontrasepsi pascapersalinan. Korelasi antara pengetahuan dan perilaku menunjukkan kekuatan yang paling besar. Kekuatan korelasi antara usia dan gravida dengan pengetahuan, pendapatan dengan sikap, dan riwayat kontrasepsi dengan perilaku adalah lemah. Selain itu, kekuatan korelasi karakteristik demografis dan klinis lainnya, masing-masing terhadap pengetahuan, sikap, dan perilaku, sangat lemah.

Dengan demikian, untuk meningkatkan perilaku penggunaan kontrasepsi, diperlukan tingkat pengetahuan yang baik pula. Sebagai contoh dapat dilakukan penyuluhan dan konseling. Intervensi ini tidak hanya diutamakan bagi ibu-ibu multigravida, tetapi juga bagi ibu-ibu primigravida.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis ucapkan kepada dr. Johny Jaikirshin yang telah memberikan banyak masukan, serta seluruh staf Puskesmas Kecamatan Makasar yang telah memberi izin dan dukungan dalam melakukan penelitian ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Bernstein S. Population, reproductive health, and millenium development goals: UN millennium project reports. Washington DC: United Nations Development Programme, 2005.
- World Health Organization. Reproductive health. Diunduh dari [http://www.who.int/topics/reproductive\\_health/en/](http://www.who.int/topics/reproductive_health/en/) pada 10 Oktober 2011.
- Badan Pusat Statistik (BPS) dan Macro International. Indonesia demographic and health survey 2007. Calverton, Maryland, USA: BPS dan Macro International, 2008.
- Badan Pusat Statistik (BPS) dan Macro International. Indonesia demographic and health survey 2007. Calverton, Maryland, USA: BPS dan Macro International, 2008.
- The Department of Family and Community Health, World Health Organization, Regional Office for South-East Asia, World Health House, Indraprastha Estate, Mahatma Gandhi Marg. Indonesia and family planning: an overview. India: World Health Organization, Regional Office for South-East Asia, 2005.
- Shiffman J. Generating political priority for maternal mortality reduction in 5 developing countries. *Am J Public Health*. 2007;97(5):796-803.
- Fathalla MF, Sinding SW, Rosenfield A, Fathalla MM. Sexual and reproductive health for all: a call for action. *Lancet*. 2006;368(9552):2095-100.
- Badan Koordinasi Keluarga Berencana Nasional (BKKBN), 2011.
- Schoemaker J. Contraceptive use among the poor in Indonesia. *Int Fam Plan Aerspect*. 2005;31(3):106-14.
- Palu MB. Kebijakan operasional keluarga berencana dan kesehatan reproduksi tahun 2009. Jakarta: Badan Koordinasi Keluarga Berencana Nasional (BKKBN), 2009.
- Jamie LH, Amitabh C, Barbara LW, Seth DP. Association between Income and the Hippocampus. *Plos One*, May 2011, 6: e18712.
- Jo CP, Bruce GL. When Income Affects Outcome: Socioeconomic Status and Health [serial online]. 2003 [diakses tanggal diakses tanggal 21 Oktober 2011



pukul 19.00]. Diunduh dari:  
[http://www.investigatorawards.org/downloads/research\\_in\\_profiles\\_iss06\\_feb2003.pdf](http://www.investigatorawards.org/downloads/research_in_profiles_iss06_feb2003.pdf).

13. Becker MH. The health belief model and personal health behavior. *Health Education Monographs* 1974; 2:324-473.
14. Stretcher V, Rosenstock IM. The health belief model. Dalam: Glanz K, Lewis FM, Rimer BK (editor). *Health belief behavior and health education: theory, research, and practice*. San Fransisco: Jossey-Bass; 1997.
15. David MC, Adriana LM, Tom V. Socioeconomic Status and Health: Dimensions and Mechanisms [serial online]. 2008 [diakses tanggal 21 Oktober 2011]. Diunduh dari:  
<http://www.econ.ucla.edu/alleras/papers/Final%20handbook%20version.pdf>.
16. Michael ES, Peter M, Xun L, Zohn R, dan Martin AG. The Impact of Socioeconomic Status on the Neural Substrates Associated with Pleasure. *The Open Neuroimaging Journal* 2009; 3, 58-63.

## POTENSI TILAPIA HEPSIDIN 1-5 (TH1-5) PADA IKAN MUJAIR (*OREOCHROMIS MOSSAMBICUS*) SEBAGAI AGEN ANTIVIRAL, NEUROPROTEKTIF, DAN IMUNOMODULATOR: SOLUSI MUTAKHIR PERMASALAHAN JAPANESE ENCEPHALITIS DI BALI

Mahfira Ramadhania, Rido Maulana, Riyan Sopiyan  
Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jakarta  
Korespondensi: [ridomaulana28@gmail.com](mailto:ridomaulana28@gmail.com)

### ABSTRAK

*Japanese encephalitis virus* (JEV) adalah penyebab utama dari wabah epidemik ensefalitis di kawasan Asia. Saat ini belum ditemukan obat antivirus yang efektif dalam menangani permasalahan *Japanese encephalitis* (JE). Penelitian terbaru menemukan bahwa terdapat *antimicrobial peptides* (AMPs) yang memiliki aktivitas biologis meliputi aktivitas antimikroba dan imunomodulator untuk menangani permasalahan JE, yaitu tilapia hepcidin 1-5 (TH1-5). Penelitian terakhir menunjukkan bahwa hepsidin juga mampu diproduksi oleh beberapa spesies ikan. Ikan mujair (*Oreochromis mossambicus*) merupakan spesies yang mengandung TH1-5 dalam jumlah besar sehingga banyak dimanfaatkan oleh peneliti untuk mengatasi permasalahan JE. Aktivitas yang dimiliki oleh TH1-5 dalam menangani masalah JE antara lain: aktivitas antivirus, neuroprotektif, antioksidan, imunomodulator, merangsang pembentukan antibodi anti-JEV, dan aktivitas lain seperti penurunan ekspresi gen yang berhubungan dengan sekresi sitokin-sitokin proinflamasi dan proteksi dari infeksi JEV yang telah diuji secara *in vivo*. Dengan demikian, dengan pemanfaatan yang maksimal dari TH1-5 sebagai *double deal* penatalaksanaan preventif dan kuratif diharapkan dapat meminimalkan insiden kasus JE, mencegah transmisi JE pada turis, dan mewujudkan *safety travelling* di Indonesia, khususnya Bali.

**Kata kunci:** *Japanese encephalitis virus*, Ikan Mujair (*Oreochromis mossambicus*), antiviral, neuroprotektif, imunomodulator, *Safety Travelling*, Bali.

### ABSTRACT

*Japanese encephalitis virus* (JEV) is a major cause of epidemic encephalitis epidemic in Asia. Current antiviral drugs have not been found effective in dealing with problems of *Japanese encephalitis* (JE). Recent research found that there are antimicrobial peptides (AMPs), which have biological activity including antimicrobial activity and immunomodulatory activities to address the tilapia hepcidin JE 1-5 (TH1-5). TH1-5 have a great potential as an agent that has antimicrobial and immunomodulatory effects of these. Recent research shows that hepsidin also capable of being produced by several species of fish. Tilapia fish (*Oreochromis mossambicus*) is a species of fish that contain TH1-5 in a large number so it is widely used by researchers to overcome the JE problems. TH1-5's activities in dealing with JE included in the preventive and curative, among others: the activity of antiviral, neuroprotective, antioxidant, stimulates formation of anti-JEV, and other activities such as decreased expression of genes associated with secretion of proinflammatory cytokines, and protection from JEV infection has been tested *in vivo*. Thus, TH1-5 can be utilized as a double deal preventive and curative management to minimize the incidence of JE, prevent the transmission of JE in tourists, and realize the safety traveling in Indonesia, especially Bali.

**Keywords:** *Japanese encephalitis virus*, Mujair fish (*Oreochromis mossambicus*), antiviral, neuroprotective, immunomodulatory, *Safety Travelling*, Bali.

\*Dipresentasikan pada Final Lomba Poster Ilmiah Scientific Atmosphere Fakultas Kedokteran Universitas Udayana (UNUD), Bali 2012

## PENDAHULUAN

*Japanese encephalitis virus* (JEV) adalah penyebab utama dari wabah epidemik ensefalitis di kawasan Asia. Virus ini termasuk dalam genus flavivirus dari famili flaviviridae. Terdapat sekitar 35.000-50.000 kasus *Japanese encephalitis* (JE) di Asia dan 10.000 kasus dilaporkan mengalami kematian akibat infeksi JE.<sup>(1)</sup> Penelitian terakhir berbasis *hospital-surveillans* di Bali pada tahun 2003 menunjukkan bahwa terdapat sekitar 599.120 anak-anak kurang dari 12 tahun yang menderita JE.<sup>(2)</sup> *Culex tritaeniorhynchus* merupakan vektor nyamuk utama dari infeksi JE.<sup>(3)</sup> Nyamuk tersebut meletakkan telurnya di sawah padi dan nyamuk yang menetas akan menjadi vektor dari virus *Japanese encephalitis*.

Saat ini belum ditemukan obat antivirus yang efektif dalam menangani permasalahan JE. Pencegahan JE saat ini adalah menggunakan vaksin, tetapi vaksinasi JE dengan tiga kali regimen selama setahun memiliki beberapa kelemahan. Vaksinasi JE yang berasal dari otak tikus dapat menginduksi timbulnya reaksi neurologis yang tidak diinginkan. Selain itu, harganya yang cukup mahal dan interval jadwal pemberian vaksin yang cukup lama menyebabkan *lost follow up* terhadap individu sehingga menyebabkan gagalnya program vaksinasi. Oleh karena itu, perlu dikembangkan pencegahan yang terjangkau, *single-dose*, dan tidak memerlukan jangka waktu pemberian vaksin yang terlalu lama.<sup>(4)</sup>

Penelitian terbaru menemukan bahwa terdapat *antimicrobial peptides* (AMPs) yang memiliki aktivitas biologis meliputi aktivitas antimikroba dan aktivitas imunomodulator untuk menangani permasalahan JE, yaitu tilapia hepcidin1-5 (TH1-5).<sup>(5)</sup> Penelitian

terakhir menunjukkan bahwa hepsidin juga mampu diproduksi oleh beberapa spesies ikan. Ikan mujair (*Oreochromis mossambicus*) merupakan spesies ikan yang mengandung TH1-5 dalam jumlah besar sehingga ikan ini banyak dimanfaatkan oleh peneliti untuk mengatasi permasalahan JE.

Hepsidin yang terdapat pada *Oreochromis mossambicus* memiliki aktivitas antimikroba dan peningkatan ekspresinya pada hati berkaitan dengan adanya infeksi.<sup>(6)</sup> Hal tersebut mengindikasikan selain mereka berperan dalam sistem imunitas bawaan, tetapi juga berperan dalam aktivitas antimikroba. TH1-5 yang banyak terkandung di dalam *Oreochromis mossambicus* mampu memodulasi *Socs-6*, *Toll-like receptor-1* (TLR 1), *fIR-7*, *caspase-4*, *interferon* (IFN)- $\beta$ 1, *ATF-3*, dan gen responsif yang melindungi dari infeksi JEV. Selain itu, TH1-5 mampu memodulasi ekspresi dari *IL-2*, *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-10*, *IL-12*, *TNF*, *IFN- $\gamma$*  dan *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1) yang mempengaruhi transkripsi dan translasi virus. Hal tersebut membuktikan bahwa TH1-5 memiliki aktivitas sebagai antiviral, neuroprotektif, anti inflamasi, dan imunomodulator. Hasil ini menjadikan TH1-5 menjadi agen yang menjanjikan untuk mengatasi infeksi JEV. Selain itu, TH1-5 mempunyai efek samping yang minimal dan tidak mengakibatkan kerusakan pada sel lain atau binatang percobaan.

Ikan mujair sendiri sangat mudah didapatkan dikarenakan penyebaran ikan mujair meliputi sebagian besar daerah perairan di Indonesia. Selain itu, pemanfaatan ikan mujair sebagai terapi kuratif dan preventif pada JE di Indonesia dapat meningkatkan sektor ekonomi bagi masyarakat disamping sektor medis. Hal

ini dibuktikan dengan keuntungan yang dapat diperoleh dari budidaya ikan mujair. Perkiraan analisis keuntungan kotor budidaya ikan mujair di Indonesia adalah sebesar Rp644.160,00 dengan memperhitungkan biaya bibit, sewa kolam, pakan, obat, dan pupuk.<sup>(7)</sup>

Berdasarkan latar belakang di atas, maka karya tulis ilmiah ini disusun dengan harapan mampu memberikan solusi akan permasalahan JE yang masih menjadi penyakit endemik di Indonesia. Selain itu, para turis yang berasal dari berbagai mancanegara dapat dengan aman melakukan perjalanan ke Indonesia tanpa harus khawatir terjangkit penyakit JE.

## ANALISIS DAN SINTESIS

### Hepsidin

Hepsidin pertama kali ditemukan pada tahun 2000 pada urin manusia dan serum oleh seorang ilmuwan bernama Tomas Ganz. Hepsidin menekan penyerapan besi di usus serta pemindahannya di plasenta dan juga pembebasan besi dari makrofag melalui interaksi dengan feroprotein. Jika kadar besi plasma tinggi, sintesis hepsidin meningkat, begitupun sebaliknya. Protein ini dapat berperan penting dalam hemokromatis dan juga pada anemia defisiensi besi.<sup>(9)</sup>

Regulasi hepsidin pada tubuh manusia dipengaruhi oleh tiga mekanisme, yaitu inflamasi, asupan besi yang menginduksi produksi hepsidin, dan aktivitas eritropoiesis yang menekan produksi hepsidin. Pada inflamasi, terjadi peningkatan IL-6 yang kemudian akan meningkatkan *hepcidin promoter* yang pada akhirnya akan meningkatkan produksi hepsidin.<sup>(10)</sup> Regulasi hepsidin via asupan besi dimediasi oleh

reseptor pada permukaan hepatosit, yaitu HFE dan hemojuvelin yang mekanismenya belum dapat diketahui secara pasti.<sup>(11)</sup> Mekanisme terakhir adalah regulasi hepsidin melalui aktivitas eritropoiesis. Saat ini mekanisme ini belum dapat dijelaskan secara terperinci, tetapi sejauh yang dapat dimengerti adalah penurunan produksi hepsidin mampu meningkatkan aktivitas eritropoiesis melalui sinyal yang belum teridentifikasi yang berasal dari sumsum tulang.<sup>(12)</sup>

Banyak penelitian telah dilakukan untuk mengetahui aktivitas antimikroba yang dimiliki hepsidin serta sumber hepsidin lain yang potensial. Sampai saat ini, telah diketahui bahwa ikan merupakan sumber hepsidin yang paling potensial. Sama seperti sifat hepsidin pada umumnya, hepsidin yang terdapat pada ikan memiliki aktivitas antimikroba dan peningkatan ekspresinya pada hati berkaitan dengan adanya infeksi serta diinduksi pula oleh peningkatan Fe.<sup>(6,13)</sup> Hal tersebut mengindikasikan bahwa selain mereka berperan dalam sistem imunitas bawaan, tetapi juga berperan dalam aktivitas antimikroba.<sup>(14)</sup>

Hepsidin telah banyak diidentifikasi di banyak ikan (*Perciformes*, *Cypriniformes*, *Siluriformes*, *Oreochromis*, *Gadiformes*, dan *Salmoniformes*). Struktur gen dan sekuens gen hepsidin telah ditemukan pada ikan dan mamalia. Gen hepsidin pada ikan terdiri atas tiga ekson yang dipisahkan oleh dua intron dan disandikan dalam sebuah *prepropeptide* yang terdiri atas sinyal peptida yang tinggi. Hepsidin pada ikan dibagi menjadi dua kluster dengan menggunakan analisis pilogenetik.<sup>(15)</sup> Sebagian besar hepsidin pada ikan diekspresikan di hati, tetapi ekspresi hepsidin pada ikan juga dapat ditemukan pada limfa,

ginjal bagian anterior, darah pada ginjal, esofagus, perut, usus, jantung, otot, gonad, insang, dan kulit. Pada ikan, ekspresi hepsidin diinduksi oleh bakteri, inflamasi, vaksinasi, dan polyI:C (*double-stranded RNA molecule*). Pada ikan mujair (*Oreochromis mossambicus*), hepsidin diekspresikan dalam tiga bentuk, yaitu TH2-3 dengan sebuah amino-terminal (sekuens Q-S-HL-S-L), TH1-5, dan TH2-2. TH1-5 berperan aktif dalam melawan infeksi bakteri gram positif. TH2-3 berperan aktif dalam melawan infeksi bakteri gram negatif. Adapun TH2-2 adalah bentuk hepsidin yang tidak aktif.<sup>(16)</sup>

#### Isolasi TH1-5 dari Ikan Mujair

Ikan mujair (*Oreochromis mossambicus*) diperoleh dari tambak ikan air tawar. Ikan diinjeksi melalui intra-peritoneal dengan 20 µg LPS (lipopolisakarida) dalam 100 µL larutan fisiologis *saline* steril. Sampel jaringan diambil dari hati, limpa, ginjal, usus, otak, jantung, insang, lambung, dan otot ikan kemudian disimpan secara terpisah dan dibekukan segera dalam nitrogen cair pada suhu -80° C. Ekspresi dari mRNA tilapia hepsidindi jaringan, lipopolisakarida, dan asam poliinosinik-polisitidilik (poly I:poly C) ditentukan dengan perbandingan transkripsi-balik (*reverse-transcription*) dari *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Rantai RNA ditranskripsi terbalik ke DNA komplemennya (*complementary DNA*, atau cDNA) dengan menggunakan enzim *reverse transcriptase* sehingga cDNA teramplifikasi. Proses PCR dilakukan melalui beberapa siklus yaitu pada suhu 60,8° C selama dua menit, 95,8° C selama 10 menit diikuti dengan 40 siklus denaturasi pada suhu 95,8°C.<sup>(17)</sup> Hasil dari analisis distribusi jaringan menunjukkan

ekspresi mRNA TH1-5 yang tinggi di hati dan ginjal. Analisis imunohistokimia dengan antiserum poliklonal TH1-5 (menggunakan antibodi poliklonal kelinci) menunjukkan bahwa peptida ini terlokalisasi di limpa dan ginjal.<sup>(18)</sup>

#### Potensi Ikan Mujair(*Oreochromis mossambicus*) dalam Sektor Ekonomi

Dengan memanfaatkan TH1-5 yang terdapat pada *Oreochromis mossambicus*, disamping dapat memberikan solusi kuratif dan profilaksis pada *Japanese encephalitis*, diharapkan juga dapat meningkatkan sektor ekonomi masyarakat luas di Indonesia. Dengan demikian, pemanfaatan ikan ini dapat memberikan dua keuntungan, yaitu keuntungan dari sektor medis dan keuntungan dari sektor ekonomi. Keuntungan dari sektor ekonomi dapat berasal dari budidaya ikan mujair dan penjualan ikan mujair. Dengan mempertimbangkan biaya bibit, sewa kolam, pakan, obat hama, dan pupuk, keuntungan budidaya ikan mujair per bulan dapat mencapai Rp644.160,00.<sup>(7)</sup>

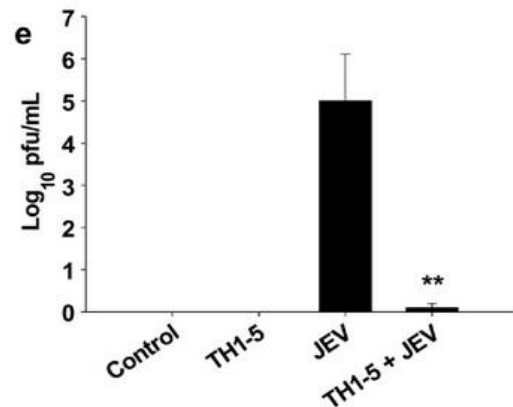
Indonesia memiliki perairan yang terdiri dari sungai, rawa, danau alam dan buatan yang hampir mendekati 13 juta ha. Hal tersebut merupakan potensi alam yang sangat baik bagi pengembangan usaha perikanan khususnya ikan mujair di Indonesia. Di samping, itu, banyak potensi lain yang bermanfaat seperti penelitian dalam bidang medis yang menggunakan ikan mujair. Oleh karena itu, budidaya ikan mujair diharapkan dapat meningkatkan perekonomian masyarakat dan TH1-5 yang terkandung dalam ikan mujair tersebut dapat bermanfaat dalam sektor medis khususnya untuk menanggulangi masalah *Japanese encephalitis* di Indonesia.

### TH1-5 sebagai Terapi Kuratif dan Preventif JE

TH1-5 lebih dikenal sebagai antibakteri terutama bakteri gram positif. TH1-5 juga memiliki aktivitas lain yang menguntungkan dalam mengatasi masalah JE yang disebabkan oleh virus. Aktivitas TH1-5 sebagai terapi kuratif dan preventif JE antara lain sebagai antivirus, neuroprotektif, merangsang pembentukan antibodi anti JEV, dan aktivitas lain seperti penurunan ekspresi gen yang berhubungan dengan sekresi sitokin-sitokin proinflamasi, dan proteksi dari infeksi JEV yang telah diuji secara *invivo*.<sup>(19)</sup>

Aktivitas antivirus yang dimiliki TH1-5 telah dibuktikan oleh para peneliti di Taiwan. Pada penelitian tersebut otak binatang percobaan yang telah diinfeksi oleh JEV mengandung banyak *positive cell* yang merupakan protein spesifik JEV. Hal ini menandakan aktivitas aktif dari virus. Untuk mengamati perubahan yang terjadi, 200 µg/mL TH1-5 diinjeksi ke dalam binatang percobaan yang sebelumnya telah diinfeksi JEV. Hasil dari pengamatan tersebut didapatkan penurunan jumlah *positive cell* dalam otak binatang percobaan. Hasil ini membuktikan bahwa TH1-5 mampu menghapus ekspresi protein virus. Penelitian lain dilakukan melalui percobaan *in vivo* dengan mengukur titer virus. Hasilnya, terdapat penurunan titer virus yang signifikan pasca pemberian TH1-5 (**Gambar 1**). Bukti lain yang didapatkan terkait dengan aktivitas antivirus TH1-5 terlihat dari penurunan *viral load* dan replikasi virus di otak, penurunan kematian neuron, dan penurunan inflamasi sekunder yang biasanya mengikuti infeksi JEV.<sup>(19)</sup> Aktivitas antivirus yang dimiliki TH1-5 ini bisa dimanfaatkan sebagai terapi kuratif

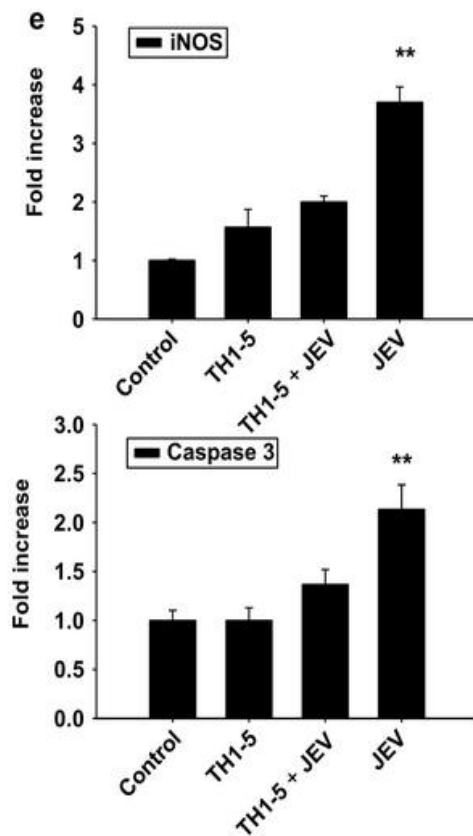
bagi penderita *Japanese encephalitis*. Hal ini memungkinkan pengaplikasian TH1-5 sebagai terapi kuratif untuk penderita *Japanese encephalitis*.



**Gambar 1.** Penurunan titer JEV setelah pemberian TH1-5 \*\* (Huang *et al.*, 2011)

Infeksi JEV selalu disertai oleh apoptosis dari neuron.<sup>(20)</sup> Hal ini bisa dijadikan sebagai hal penting lain yang harus diperhatikan sehubungan dengan penanganan infeksi JE. Dalam kinerjanya, TH1-5 mampu menyelamatkan integritas neuron setelah terjadi penurunan gliosis yang diakibatkan oleh infeksi JEV. Aktivitas tersebut berkaitan dengan efek neuroprotektif yang dimiliki oleh TH1-5. Saat terjadi infeksi JE terjadi peningkatan ekspresi protein *caspase-3* aktif. Percobaan yang dilakukan membuktikan bahwa injeksi TH1-5 mampu menurunkan ekspresi *caspase-3* aktif sehingga TH1-5 dapat memberikan efek neuroprotektif (**Gambar 2**). Efek lain yang berkaitan dengan sifat neuroprotektif yang dimiliki oleh TH1-5 berhubungan dengan aktivitas antioksidatif yang dimiliki oleh TH1-5. Dari hasil penelitian didapatkan peningkatan ekspresi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) pada binatang percobaan yang diinfeksi oleh JEV. Namun, ekspresi iNOS mampu diturunkan dengan pemberian TH1-5 sehingga hal ini

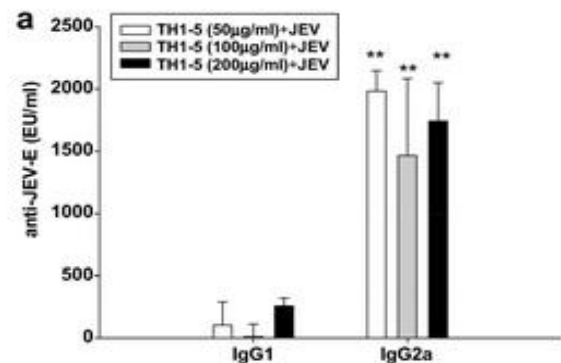
membuktikan bahwa TH1-5 juga memiliki aktivitas antioksidatif yang membantu aktivitas neuroprotektif TH1-5 (**Gambar 2**).<sup>(19)</sup> Aktivitas TH1-5 seperti ini memungkinkan penggunaan TH1-5 sebagai agen profilaksis untuk mencegah infeksi JEV.



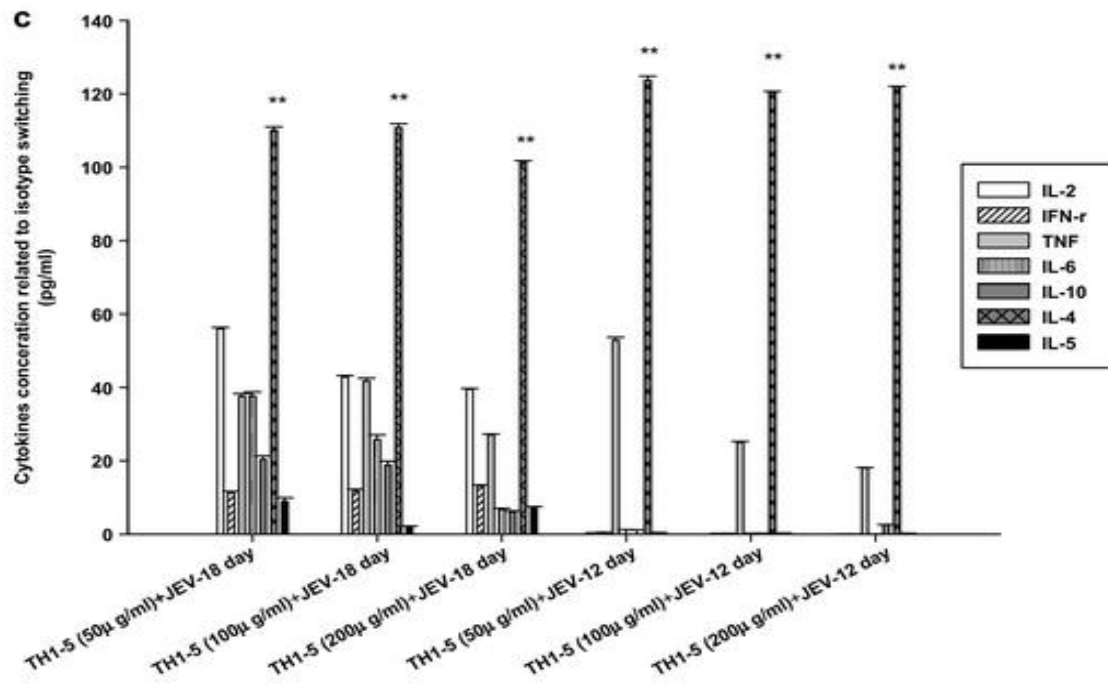
**Gambar 2.** TH1-5 menurunkan ekspresi protein caspase-3 dan iNOS (Huang *et al.*, 2011)

Aktivitas lain dari TH1-5 yang sangat penting terutama dalam hal preventif adalah aktivitas imunomodulator yang mampu dilakukan oleh TH1-5. Peneliti yang sama melakukan percobaan untuk mengetahui efek imunomodulator yang dimiliki oleh TH1-5. Hasilnya bahwa TH1-5 mampu merangsang imunitas baik pada infeksi primer maupun infeksi sekunder dari JEV serta mampu menginduksi respon selular dan humoral. Pada penelitian tersebut ditemukan

peningkatan produksi IgG2a setelah dilakukan injeksi TH1-5 terhadap binatang percobaan yang telah diinfeksi JEV sebelumnya (**Gambar 3**). Hal ini menandakan bahwa TH1-5 mengaktifasi sel T helper 1 (Th1) untuk merespon infeksi JEV. Aktivasi sel Th1 ini terjadi pada hari ke-4, sedangkan pada hari ke 18-21 terjadi peningkatan sekresi IL-4 yang mengindikasikan terjadinya aktivasi dari sel T helper 2 (Th2) (**Gambar 4**). Aktivasi sel Th2 berperan dalam pembentukan imunitas adaptif.<sup>(19)</sup> Penelitian lain dilakukan secara invitro untuk mengetahui produksi antibodi anti-JEV. Hasilnya, terjadi peningkatan antibodi pada serum terutama pada dosis 200µg/mL TH1-5 + JEV. Penelitian lain membuktikan bahwa *survival rate* tikus pada infeksi sekunder JEV dengan injeksi TH1-5 mencapai 100% pada dosis 200µg/mL. Hal ini diduga disebabkan karena pada dosis yang ideal JEV akan diinaktivasi oleh TH1-5 sehingga secara tidak langsung tubuh disediakan antigen untuk pembentukan antibodi sehingga mampu melindungi tubuh dari infeksi sekunder JEV.<sup>(19)</sup> Aktivitas imunomodulator seperti ini bisa dimanfaatkan dalam upaya preventif sebagai usaha penanganan masalah JE.



**Gambar 3.** Peningkatan produksi IgG2a setelah pemberian TH1-5 (Huang *et al.*, 2011)



**Gambar 4.** Peningkatan sekresi IL-4 setelah pemberian TH1-5 (Huang *et al.*, 2011)

Efek lain yang dihasilkan dan mendukung pengaplikasian TH1-5 sebagai solusi permasalahan JE adalah penurunan gen yang berhubungan dengan sekresi sitokin-sitokin proinflamasi dan proteksi infeksi JEV *in vivo*. TH1-5 terbukti dapat menurunkan ekspresi gen-gen yang berperan dalam produksi sitokin proinflamasi seperti STAT 1, STAT 2, IFN  $\beta$ 1, MX1, IFN $\alpha$ 5, IL-6. Akibatnya TH1-5 mampu menghambat secara efektif sitokin-sitokin proinflamasi. Upaya lain yang dilakukan oleh TH1-5 adalah pencegahan peningkatan aktivasi mikroglial akibat infeksi JEV karena jika peningkatan ini tidak dicegah, maka akan mempengaruhi patogenesis JEV sehingga akan mencetuskan kerusakan lebih lanjut

bagi organ lain. Dengan demikian, aktivitas TH1-5 akan mencegah penyakit neurodegeneratif akibat infeksi JEV.<sup>(19)</sup> Uji toksisitas telah dilakukan dengan menginjeksi tikus dengan TH1-5. Hasilnya adalah tidak

ditemukan efek toksik pada tikus sehingga penggunaannya aman.

Semua aktivitas antimikroba dan sifat-sifat yang dimiliki oleh TH1-5 bisa dimanfaatkan sebagai solusi permasalahan terkait *Japanese encephalitis*. Sifat antivirusnya dapat dimanfaatkan sebagai terapi kuratif, sedangkan sifat neuroprotektif dan imunomodulator bisa dimanfaatkan sebagai usaha preventif. Selain itu, efek penurunan ekspresi gen yang terkait sekresi sitokin-sitokin proinflamasi serta aktivitas proteksi yang dilakukan TH1-5 terhadap infeksi JEV akan menambah nilai positif penggunaan TH1-5.

#### **Rencana Pemanfaatan TH1-5 untuk Mewujudkan *Safety Travelling* di Bali**

Indonesia sebagai negara agraris dan maritim tidak dapat lepas dari industri pertanian maupun perikanan. Komoditas ikan air tawar maupun laut Indonesia juga sangat melimpah sehingga sangat potensial untuk



dikembangkan selain sebagai bahan pangan. Masalahnya adalah selama irigasi persawahan masih ada, transmisi JE oleh nyamuk *Culex tritaeniorhyncus* juga dapat terus berkembang. Kasus JE yang tidak ditangani dengan baik pada saat musim tertentu dapat menimbulkan kasus luar biasa atau wabah JE di Bali yang dapat menyebabkan keluarnya *travel warning* dari negara lain. Selain itu, ikan mujair (*Oreochromis mossambicus*) yang siklus reproduksinya cepat dapat berkembang biak dan menyebabkan ledakan populasi apabila tidak dimanfaatkan secara maksimal. Oleh karena itu, pemanfaatan ikan mujair yang mengandung TH1-5 sebagai terapi JE sangat potensial dalam mengatasi permasalahan tersebut.

TH1-5 dapat digunakan sebagai upaya preventif maupun kuratif dalam penatalaksanaan JE. Implementasinya, tindakan preventif dilakukan dengan pemberian vaksin tilapia hepcidin pada anak maupun orang dewasa serta turis domestik dan mancanegara sebelum melakukan kunjungan ke Bali yang merupakan daerah endemis. Vaksin tilapia TH1-5 JE diberikan secara intraperitoneal (IP) sebanyak 200µg. Vaksin TH1-5 ini juga dapat mengatasi masalah vaksinasi JE yang selama ini ditemukan karena vaksin ini mempunyai harga yang cukup mahal dan harus diberikan dalam tiga kali regimen sehingga menyebabkan kegagalan *follow up* vaksinasi.

Selain sebagai upaya preventif, TH1-5 dapat berperan sebagai agen antiviral, dan bersifat neuroprotektif sehingga berfungsi sebagai terapi kuratif yang efektif dalam mengatasi infeksi JE serta mencegah komplikasi yang dapat muncul akibat infeksi. Terapi TH1-5

diberikan dengan dosis yang sama seperti vaksin, yaitu secara IP sebanyak 200µg.

Sebagai rencana jangka panjang, pemerintah atau lembaga kesehatan dapat bekerja sama dengan pengusaha ikan mujair dalam memproduksi TH1-5. Terdapat dua opsi dalam pelaksanaannya. Pertama, dengan membudidayakan ikan atau melakukan kerjasama dengan pengusaha ikan dengan cara hanya mengambil hati dan ginjal ikan mujair, kemudian dagingnya dapat diolah oleh industri makanan olahan dan industri lainnya. Keuntungannya adalah sampel yang didapat lebih banyak meskipun opsi ini memerlukan modal yang lebih banyak. Kedua, hati dan ginjal dapat diperoleh dari limbah hasil olahan mujair di industri makanan yang menggunakan mujair. Pada opsi ini, modal yang diperlukan akan lebih sedikit namun pengumpulan sampel juga akan lebih sulit.

Sebagai tambahan, *standard operating procedure* keimigrasian Bali dapat menganjurkan pemberian vaksin JE pada turis yang berkunjung ke Bali dan menetap selama minimal dua minggu. Vaksin diberikan tiga minggu sebelum keberangkatan ke Bali. Dengan pemanfaatan yang maksimal dari TH1-5 sebagai *double deal* penatalaksanaan preventif dan kuratif, diharapkan dapat meminimalkan insiden kasus JE, mencegah transmisi JE pada turis, dan mewujudkan *safety travelling* di Indonesia khususnya Bali.

#### **UCAPAN TERIMA KASIH**

Terima kasih penulis ucapkan kepada pembimbing karya tulis, yaitu dr. Anwar Wardy Warongan, Sp.S, DFM(K) dan Dekan Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jakarta, dr. Toha Muhaimin, M.Sc.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Hua, Rong, Chen, Na-Sha. 2010. Identification and characterization of a virus-specific continuous B-cell epitope on the PrM/M protein of Japanese Encephalitis Virus: potential application in the detection of antibodies to distinguish Japanese Encephalitis Virus infection from West Nile Virus and Dengue Virus infections. *Virology Journal* :PubMed.
2. Zhang, Wei, Ding, Tianbing.2010. Identification of a Mutated BHK-21 Cell Line That Became Less Susceptible to Japanese Encephalitis Virus Infection. *Virology Journal* : PubMed
3. Komang Kari,dkk.2006.A hospital-based surveillance for Japanese encephalitis in Bali, Indonesia.Biomed Central Ltd: Seoul
4. Wiwanitkit, Viroj. 2009. Development of a vaccine to prevent Japanese encephalitis: a brief review. Thailand: Dovepress, *International Journal of General Medicine*
5. Nuang, Hang, Rajanbabu, Venugopal,dkk.2011.Modulated of the immune related gene responses to Protect Mice Against Japanese Encephalitis Virus Using Antimicrobial Peptide, Tilapia Hepcidin (TH1-5).Marine Research Station : Taiwan
6. Shike, H., Lauth, X., Westerman, M.E., Ostland, V.E., Carlberg, J.M., Van Olst, J.C., Shimizu, C., Bulet, P., Burns, J.C., 2002. *Bass hepcidin is a novel antimicrobial peptide induced by bacterial challenge*. *European Journal of Biochemistry* 269, 2232–2237
7. Menegristek Bidang Pendayagunaan dan Pemasyarakatan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi.2000.Budidaya Ikan Mujair (*Oreochromis mossambicus*). Bappenas : Jakarta.
8. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T (March 2001). "*Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver*". *J. Biol. Chem.* **276** (11): 7806–10.
9. Murray, Robert K; dkk.2009. Biokimia Harper Edisi 27.Jakarta : EGC
10. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI, Bogdanos D, Tsimirika K, MacFarlane J, Goldberg YP, Sakellaropoulos N, Ganz T, Nemeth E: *Hepcidin in iron overload disorders*.*Blood* 105: 4103–4105, 2005
11. Lin L, Valore EV, Nemeth E, Goodnough JB, Gabayan V, Ganz T: *Iron transferrin regulates hepcidin synthesis in primary hepatocyte culture through hemojuvelin and BMP2/4*. *Blood*110: 2182–2189, 2007
12. Vokurka M, Krijt J, Sulc K, Necas E: *Hepcidin mRNA levels in mouse liver respond to inhibition of erythropoiesis*.*Physiol Res* 55: 667–674, 2006
13. Hu, X., Camusb, A.C., Aono, S., Morrison, E.E., Dennis, J., Nusbaum, K.E., Judd, R.L., Shi,J., 2007. *Channel catfish hepcidin expression in infection and anemia*. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 30, 55–69.

14. Wang, Ke Jian; et al., 2009 ; *Hepcidin gene expression induced in the developmental stages of fish upon exposure to Benzo[a]pyrene (BaP)*. Marine Environmental Research 67. 159–165
15. Douglas, S. E., J. W. Gallant, R. S. Liebscher, A. Dacanay, and S. C. M. Tsoi. 2003. Identification and expression analysis of hepcidin-like antimicrobial peptides in bony fish. *Developmental & Comparative Immunology* 27:589-601.
16. Huang, P. H., J. Y. Chen, and C. M. Kuo. 2007. Three different hepcidins from tilapia, *Oreochromis mossambicus*: Analysis of their expressions and biological functions. *Molecular Immunology* 44:1922-1934.
17. Wang, Ke-Jian et al. 2008. *Cloning and expression of a hepcidin gene from a marine fish (Pseudosciaena crocea) and the antimicrobial activity of its synthetic peptide*. Xiamen: State Key Laboratory of Marine Environmental Science, College of Oceanography and Environmental Science, Xiamen University, China
18. Huang, Pao-Hsian; Chen, Jyh-Yih; Kuo, Ching-Ming. 2006. *Three Different Hepcidins from Tilapia, Oreochromis mossambicus: Analysis of Their Expressions and Biological Functions*. Taiwan: Marine Research Station, Institute of Cellular and Organismic Biology, Academia Sinica.
19. Huang, Han-Ning et al., 2011, *Modulation of the Immune-Related Gene Responses to Protect Mice Against Japanese Encephalitis Virus Using the Antimicrobial Peptide, Tilapia Hepcidin 1-5*, Institute of cellular and Organism Biology, Academia Sinica, Nanking, Taipei 115, Taiwan
20. Mishra, MK et al., 2007, *Neuroprotection Coferred by Astrocytes is insufficient to Protect Animals from Succumbing to Japanese Encephalitis*. *Neurochem Int* ; 448: 196-9.

## UMBILICAL CORD-MESENCHYMAL STEM CELLS (UC-MSCS) DAN STEM CELL MARKER TRA-1-60:INTERAKSI SELULER SEL MULTIPOTEN DALAM MENGATASI GAGAL GINJAL KRONIK\*

Riyan Sopiyan, Haifa Auriana Sagita Putri, Rido Maulana  
Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jakarta  
Korespondensi: [ridomaulana28@gmail.com](mailto:ridomaulana28@gmail.com)

### ABSTRAK

Permasalahan yang harus dihadapi terkait gagal ginjal kronik (GGK) tidak hanya prevalensi yang tinggi, tetapi juga efektivitas dan efek samping pengobatan serta biaya pengobatan yang masih sangat mahal. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa *Umbilical Cord-Stem Cells* (UC-MSCs) serta interaksinya dengan TRA-1-60 sebagai *marker stem cell* pada ginjal yang rusak dapat menjadi solusi alternatif. UC-MSCs merupakan sel multipoten yang berasal dari plasenta bayi yang baru dilahirkan sehingga penggunaan *stem cell* ini lebih aman dan jauh dari permasalahan etis. Pada aplikasinya, *stem cell* diinjeksikan ke dalam kapsul ginjal pasien GGK sebanyak 15-20 juta sel/kgBB. Sitokin yang dikeluarkan oleh sel-sel ginjal yang rusak mengundang *stem cell* berakumulasi di tempat yang mengalami kerusakan. Di lain sisi, sel-sel ginjal yang rusak juga mengekspresikan TRA-1-60 untuk kemudian dikenali oleh *stem cell* sehingga *stem cell* mampu menjalankan fungsi *repair system* dengan baik. Mekanisme perbaikan sel ginjal terbagi menjadi dua jalur, yaitu jalur parakrin dan endokrin yang mampu mempengaruhi dediferensiasi dan regenerasi sel nefron. Dengan melihat keuntungan-keuntungan yang dimiliki UC-MSCs membuat sel ini berpotensi untuk dijadikan solusi alternatif terapi yang lebih baik bagi GGK. Namun, untuk mendukung hal tersebut perlu adanya pusat pengembangan dan pemeliharaan *stem cell* di Indonesia, serta publikasi kepada masyarakat luas mengenai potensi *stem cell* dalam mengatasi GGK.

**Kata kunci:** GGK, UC-MSCs, TRA-1-60, plasenta

### ABSTRACT

Chronic Renal Failure (CRF) related problem was not only CRF high prevalence, but also the effectiveness and expensive treatment. Previous study found that the CRF-Umbilical Cord Stem Cells (UC-MSCs) can be an alternative solutions to solve problems by using and take advantage of its interaction with the TRA-1-60 as a marker of stem cells in damaged kidneys. UC-MSCs are multipotent cells derived from the placenta of newborns. It makes use of stem cells is safer and a lot of ethical issues. In the application, stem cells injected into the kidney capsule of patients CRF as much as 15-20 million cells/kgBW. Cytokines released by cells of the kidney is damaged inviting stem cell to accumulate in places that were damaged. On the other hand, the cells of damaged kidneys also express TRA-1-60 to then be recognized by the stem cells so that the stem cell system capable of running the repair function properly. Renal cell repair mechanism is divided into two paths, namely paracrine and endocrine pathways that can influence the de-differentiation and cell regeneration of the nephron. By looking at the advantages possessed by the UC-MSCs make these cells have the potential to serve as a therapeutic alternative solution is better for CRF. However, it is necessary to support the development and maintenance of the center of stem cells in Indonesia, and publications to the general public about the potential of stem cells for overcoming CRF problems.

**Keywords:** CRF, UC-MSCs, TRA-1-60, placenta

\*Dipresentasikan pada Final Lomba Karya Tulis Ilmiah Hasanudin Scientific Fair 2012 di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudin

### PENDAHULUAN

Gagal Ginjal Kronik (GGK) adalah perkembangan gagal ginjal yang progresif dan lambat (biasanya berlangsung beberapa

tahun).<sup>(1)</sup> GGK merupakan masalah kesehatan karena melihat hasil dari Survei Perhimpunan Nefrologi Indonesia menunjukkan 12,5 % dari populasi (25 juta penduduk) mengalami

penurunan fungsi ginjal, sedangkan pada tahun 2005 di seluruh dunia terdapat 1,1 juta orang menjalani dialisis kronik. Selain itu, jumlah penderita GGK terus meningkat dan diperkirakan pertumbuhannya sekitar 10% setiap tahun. Penelitian WHO (1999) memperkirakan di Indonesia akan mengalami peningkatan penderita gagal ginjal antara tahun 1995 – 2025 sebesar 414%.

Tingginya angka prevalensi GGK tidak disertai dengan penatalaksanaan yang efektif. Sejauh ini, terapi yang diterapkan bagi penderita GGK hanya merupakan terapi konservatif berupa penurunan tekanan darah, penurunan proteinuria, penggunaan kalsium bloker, penurunan kadar kolesterol, terapi antiplatelet, modifikasi diet, serta modifikasi gaya hidup yang tentunya tidak secara tuntas mengatasi masalah GGK ini.<sup>(2)</sup> Selain itu, penerapan terapi pengganti ginjal bagi penderita penyakit ginjal kronik pada stadium 5 berupa hemodialisis, dialisis peritoneal, dan transplantasi ginjal yang sampai sekarang masih terbentur oleh banyak masalah terutama masalah biaya.

Sebagai contoh dialisis, yang membutuhkan biaya sekitar \$35.000 (sekitar Rp315.000.000) per tahun diluar obat dan biaya medis yang lain.<sup>(3)</sup> Artinya bahwa terapi pengganti ginjal tidak bisa dijadikan sebagai terapi utama yang menjanjikan terutama bagi penderita GGK kalangan menengah ke bawah.

Biaya bukan merupakan masalah terapi pengganti ginjal satu-satunya karena efek samping penggunaan terapi ini pun selalu membayangi pasien GGK. Hemodialisis sendiri memiliki efek samping di antaranya tekanan darah rendah, anemia, kram otot, detak jantung tidak teratur, mual, muntah, sakit

kepala, infeksi, pembekuan darah (thrombus), dan udara dalam pembuluh darah (emboli), bahkan dilaporkan hemodialisis bermanifestasi terhadap aterosklerosis yang berhubungan erat dengan tingkat mortalitas dan morbiditas penderita GGK<sup>4</sup>. Oleh karena itu, mutlak diperlukan suatu terapi alternatif lain yang lebih baik agar permasalahan GGK mampu diatasi. Salah satu terapi alternatif yang menjanjikan dalam terapi GGK adalah dengan penggunaan *Umbilical Cord- Mesenchymal Stem Cells* (UC-MSCs) dengan memanfaatkan TRA-1-60 sebagai *marker*.

*Stem cell* sendiri merupakan sel yang belum terspesialisasi yang terdapat di dalam tubuh manusia. Sel ini memiliki kemampuan yang luar biasa dalam berkembang menjadi bermacam-macam sel lain di dalam tubuh manusia. Selain itu, fungsi sistem perbaikan (*repair system*) yang dimilikinya membuat *stem cell* mampu berkembang dan membelah diri secara cepat untuk menggantikan sel-sel yang telah mati pada organ-organ tubuh manusia. *Umbilical Cord-Mesenchymal Stem Cells* (UC-MSCs) adalah jenis *stem cell* yang paling melimpah di antara *stemcell* lainnya. Sifat dari *stem cell* yang berasal dari tali pusat ini adalah *multipotent stem cell* yang dapat berkembang menjadi sel-sel organ tubuh manusia seperti sel saraf, sel otot, dan sel darah merah. Selain itu, *stem cell* yang berasal dari tali pusat merupakan sumber *hematopoietic umbilical cord-mesenchymal stem cells* (UC-MSCs) yang potensial untuk digunakan sebagai terapi pada berbagai macam penyakit khususnya pada GGK.

Studi terakhir menunjukkan bahwa MSCs yang berasal dari tali pusat (*umbilical cord-mesenchymal stem cells*) mempunyai jumlah *stem cell* yang paling banyak jika

dibandingkan dengan MSCs yang berasal dari sumsum tulang (*bone marrow mesenchymal stem cells*) dan fetus (*fetal mesenchymal stem cells*). Selain itu, UC-MSCs dapat diperoleh secara mudah pada tali pusat dan tidak menimbulkan masalah etik seperti pada *stem cell* yang berasal dari janin (*fetal stem cell*). Pengambilan *stem cell* yang berasal dari BM-MSCs juga dinilai sangat sulit dan dapat mengakibatkan cedera pada sang donor seperti infeksi. *Umbilical Cord-Mesenchymal Stem Cells* (UC-MSCs) adalah *stem cell* yang berpotensi untuk dijadikan terapi pada penyakit GJK mengingat kemampuannya yang multipoten dan dapat berdiferensiasi menjadi sel-sel nefron pada ginjal yang berguna untuk mengobati penyakit GJK. Selain itu, pengambilan UC-MSCs pada tali pusat tidak menimbulkan kerusakan sama sekali karena tali pusat tidak dibutuhkan lagi oleh bayi sejak dilahirkan dan selama ini tali pusat hanya sebagai limbah rumah sakit yang tidak dimanfaatkan.<sup>(5)</sup>

Berdasarkan latar belakang di atas, maka karya tulis ilmiah mengenai potensi *Umbilical Cord-Mesenchymal Stem Cells* (UC-MSCs) sebagai terapi pada GJK ini disusun dengan harapan mampu memberikan solusi akan permasalahan GJK yang masih menjadi masalah kesehatan masyarakat Indonesia

## ANALISIS DAN SINTESIS

### **Stem Cell dan Jenis-jenisnya**

*Stemcell* atau sel punca adalah sel yang belum terspesialisasi yang mempunyai kemampuan luar biasa dalam berkembang menjadi bermacam-macam sel lain di dalam tubuh manusia. *Stem cell* berfungsi dalam sistem perbaikan (*repair system*) di dalam tubuh manusia. Sel ini dapat berkembang dan

membelah diri secara cepat untuk menggantikan sel-sel yang telah mati pada organ-organ tubuh manusia. Saat ini *stem cell* telah banyak digunakan dan diisolasi oleh para ilmuwan untuk mengobati suatu penyakit. Sifat dari *stem cell* tersebut bisa menjadi pluripoten atau multipoten yang keduanya sangat berpotensi menjadi sel mesoderm, endoderm, ekoderm, dan sel-sel lain yang lebih spesifik.

*Stem cell* sebenarnya berjumlah sangat sedikit di setiap jaringan dan ketika satu jenis *stem cell* diambil dari dalam tubuh, kemampuan mereka untuk berploriferasi menjadi sangat terbatas. Maka dari itu, para ilmuwan membuat suatu metode yang bernama sel kultur untuk memperbanyak *stem cell* yang akan berguna dalam mengobati bermacam-macam penyakit seperti penyakit jantung, GJK, penyakit saraf, dan diabetes melitus.

*Stem cell* dapat diklasifikasikan menjadi empat tipe berdasarkan dari tempat asalnya, di antaranya adalah *stem cell* dari embrio, *stem cell* dari fetus, *stem cell* dari tali pusat (*umbilical cord*), dan *stem cell* dari orang dewasa (*adult*).<sup>(7)</sup>

### Stem Cell Embrio

*Stem cell* yang berasal dari embrio terdapat pada *inner cell mass* (ICM) *blastocyst* dan merupakan sumber yang potensial dari *stem cell* yang bersifat pluripoten (hESCs). Pluripoten *stem cell* yang berasal dari embrio dapat berkembang menjadi banyak sel secara *in vitro*.

### Stem Cell/Fetus

*Stem cell* yang berasal dari janin (fetus) adalah *stem cell* yang primitif dan ditemukan di dalam organ janin. Sel-sel tersebut adalah *hematopoietic stem cells*, *neural crest stem cells*, dan *pancreatic islet*

*progenitor* yang telah di isolasi dari pasien abortus.<sup>(8)</sup>Selain itu, pada otak janin juga ditemukan *stem cell* yang berdiferensiasi menjadi sel-sel neuron dan glial.

#### Stem Cell/Tali Pusat

Sifat dari *stem cell* yang berasal dari tali pusat ini adalah *multipotent stem cell* yang dapat berkembang menjadi sel-sel organ tubuh manusia seperti sel saraf, sel otot, dan sel darah merah. Selain itu, *stem cell* yang berasal dari tali pusat merupakan sumber *hematopoietic umbilical cord-mesenchymal stem cells* (UC-MSCs) yang potensial untuk digunakan sebagai terapi pada berbagai macam penyakit. Tali pusat merupakan sumber *stem cell* yang sangat potensial. Plasenta sendiri berperan sebagai paru, hati, dan ginjal pada janin di dalam kandungan.<sup>(9)</sup>

#### Stem Cell Dewasa

Mayoritas *stem cell* pada orang dewasa adalah *hematopoietic stem cell* yang berarti *stem cell* tersebut merupakan bentuk awal dari pembentukan semua tipe sel-sel darah di dalam tubuh manusia.<sup>(10)</sup> Sumber *adult stem cell* adalah dari sumsum tulang, darah perifer, sel otak, otot rangka, dan jantung.

#### Stem Cells Mesenkimal (MSCs)

*Mesenchymal stem cells* (MSCs) merupakan *stem cell* yang berasal dari *bone marrow stroma* dan termasuk ke dalam kelompok *non-hematopoietic stem cell*. Selain itu, MSCs juga dapat berasal dari tali pusat (*umbilical cord*) yang termasuk dalam kelompok *hematopoietic stem cell* dan bisa disebut dengan *umbilical cord-mesenchymal stem cells* (UC-MSCs). MSCs merupakan sel yang multipoten yang bisa berdiferensiasi menjadi bermacam-macam tipe sel seperti osteoblas, kondrosit, adiposit, dan mioblas.<sup>(12)</sup>

*Mesenchymal stem cells* (MSCs) mempunyai beberapa antigen determinan yang berfungsi sebagai *marker* atau penanda untuk identifikasi dari MSCs itu sendiri. Para ilmuwan telah menemukan beberapa *marker* MSCs seperti CD105 dan CD73. Banyak pendapat bahwa CD105 merupakan antigen determinan yang sangat penting dalam suatu identifikasi dari MSCs. Selain itu, beberapa *marker* lain seperti CD29, CD44, dan CD90 merupakan suatu determinan yang juga penting dalam identifikasi MSCs.<sup>(13)</sup>

Studi terakhir menunjukkan bahwa sel-sel ginjal yang rusak mempunyai *marker* yang lebih spesifik yang mampu dikenali oleh MSCs dan sedang dikembangkan saat ini oleh para ilmuwan, *marker* tersebut adalah TRA-1-60 yang selalu diekspresikan oleh sel-sel ginjal ketika terserang suatu penyakit.<sup>(14)</sup> Pengembangan *marker stem cell* TRA-1-60 pada penyakit ginjal diharapkan dapat memberikan terapi yang lebih spesifik dan efektif dalam penanganan penyakit ginjal khususnya pada gagal ginjal kronik (GGK).

#### **Potensi UC-MSCs**

*Umbilical Cord-Mesenchymal Stem Cells*(UC-MSCs) merupakan sumber *stem cell* yang kaya akan sifat multipoten. Apabila dibandingkan dengan *stem cell* dewasa dari sumber lain, UC-MSCs memiliki beberapa kelebihan diantaranya dapat dikembangkan menjadi berbagai galur sel karena memiliki sifat yang paling muda dari jenis *stem cell* dewasa, memiliki potensi imunogenik rendah, dan memiliki jumlah *stem cell* terbanyak di antara jenis *stem cell* lainnya. Selain itu, proses isolasinya pun lebih mudah dan sederhana bila dibandingkan dengan *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells* (BM-

MSCs) yang sulit dan dapat mengakibatkan infeksi. Isolasi UC-MSCs pun dapat disimpan selama bertahun-tahun tanpa mengalami diferensiasi, sehingga menjadikan UC-MSCs sebagai sumber favorit bank *stem cell* di seluruh dunia. Selain itu, penggunaan UC-MSCs tidak menimbulkan masalah etik yang sering menjadi kendala dalam dunia keagamaan dan moral.

Keunggulan yang dimiliki oleh UC-MSCs dibandingkan dengan hemodialisis yaitu dari segi waktu UC-MSCs hanya memerlukan satu kali terapi, sedangkan hemodialisis memerlukan waktu 3 kali terapi setiap minggu dengan lama pengobatan sekitar tiga sampai lima jam. Hal ini dapat membuat pasien sulit untuk mengatur waktu antara pengobatan hemodialisis dengan kegiatannya sehari-hari. Hal ini dapat pula terjadi pada terapi dialisis peritoneal yang memerlukan waktu yang lama pula yaitu 3 sampai 4 jam setiap hari. Kerugian yang paling dirasakan oleh pasien pada terapi hemodialisis dan dialisis peritoneal adalah terapi ini dilakukan seumur hidup, sehingga akan menyita banyak waktu dan dana pasien gagal ginjal kronik (GGK).<sup>(9)</sup>

Terapi lain yang selama ini digunakan untuk mengatasi penyakit GGK adalah transplantasi ginjal. Namun pada praktiknya, transplantasi ginjal juga memiliki banyak kendala. Kendala dalam transplantasi ginjal yang merupakan salah satu terapi GGK adalah sulitnya mencari donor ginjal yang cocok, seperti yang berasal dari kadaver atau keluarga sehingga pasien harus menunggu lama.<sup>(9)</sup> Hal ini bertolak belakang dengan penggunaan UC-MSCs yang tidak harus menunggu beberapa hari untuk membudidayakan sel-sel darah tali pusat. Selain itu, transplantasi ginjal memerlukan dua

orang (pendonor dan penerima) yang berisiko terjadi infeksi dan komplikasi yang mengancam jiwa pendonor maupun penerima, sedangkan UC-MSCs hanya memerlukan penerima dan sel-sel darah tali pusat. Kemudian, pasca operasi transplantasi ginjal pasien harus mengonsumsi immunosupresan, sedangkan pada terapi UC-MSCs tidak memerlukan hal tersebut karena sel-sel darah tali pusat tidak akan diakui sebagai benda asing oleh sistem kekebalan tubuh berdasarkan sifatnya yang imunogenik rendah. Keunggulan lain terapi UC-MSCs dibandingkan terapi transplantasi ginjal yaitu pada terapi UC-MSCs hanya dilakukan satu kali terapi, sedangkan pada terapi transplantasi ginjal dapat dilakukan dua sampai tiga kali terapi.

Hal yang paling menjadi kendala bagi sebagian besar penderita GGK adalah besarnya biaya pengobatan. Pada dialisis membutuhkan biaya sekitar \$35.000 (sekitar Rp 315.000.000) per tahun. Selain itu, pada transplantasi ginjal membutuhkan biaya sekitar \$40.000 (sekitar Rp 360.000.000) hingga \$50.000 (sekitar Rp 450.000.000) dengan biaya perawatan \$10.000 (sekitar Rp 900.000.000) per tahun.<sup>(9)</sup> Pada terapi UC-MSCs, khususnya di Indonesia, biaya pengambilan darah, pemrosesan, dan penyimpanan pada tahun pertama memerlukan biaya sekitar \$1.000 (sekitar Rp9.000.000), sedangkan biaya penyimpanan per tahun berikutnya sekitar \$167 (sekitar Rp1.500.000).<sup>(3)</sup> Pemberian terapi UC-MSCs untuk pasien memerlukan biaya transplantasi yaitu sekitar \$125 (sekitar Rp1.125.000). Apabila seseorang menderita GGK pada usia 23 tahun, maka perbandingan biaya dialisis, transplantasi ginjal, dan UC-



MSCs yang ia butuhkan sampai 2 tahun kemudian yaitu dialisis akan membutuhkan biaya sekitar \$70.000 (sekitar Rp630.000.000), transplantasi ginjal sekitar \$60.000 (sekitar Rp540.000.000), dan UC-MSCs hanya sekitar \$4.799 (sekitar Rp43.191.000). Dialisis dan transplantasi ginjal akan memerlukan dana sepanjang tahun seumur hidup pasien, sedangkan UC-MSCs tidak memerlukan hal tersebut.

Dengan demikian, penggunaan terapi UC-MSCs memiliki banyak keunggulan dibandingkan terapi GSK yang lain. Penghematan waktu bagi pasien, sumber UC-MSCs yang melimpah, keamanan yang lebih terjaga, proses yang lebih mudah, serta biaya yang lebih murah merupakan sedikit dari banyaknya keunggulan penggunaan terapi UC-MSCs pada pasien GSK.

#### **Preparasi dan Pengambilan UC-MSC dari Tali Pusat Janin**

Tali pusat (*umbilical cord*) yang baru diperoleh dari janin yang baru lahir dikumpulkan dan dimasukkan ke dalam pendingin dengan suhu rendah (4°C) selama enam jam.<sup>(15)</sup> Setelah itu, jaringan pada tali pusat dipotong dengan ukuran yang kecil-kecil (1-2mm<sup>3</sup>) dan diinkubasi selama 30 menit dengan 0.075% kolegenase tipe II (Sigma) dan 0.125 % tripsin (Gibco). Kemudian, setelah inkubasi tersebut diputar selama 30 menit, maka akan didapatkan campuran (*mixture*) jaringan tali pusat dengan 0.075% kolegenase tipe II (Sigma) dengan 0.125 % tripsin (Gibco).



**Gambar 1.**Preparasi pengambilan stem cell pada tali pusat(Sumber : Rune Hellestad corbis)

Campuran sel tersebut akan difiltrasi pada ukuran filter 100 mm untuk mendapatkan suspensi sel. Sel-sel yang sudah tersuspensi tersebut ditempatkan pada densitas  $1 \times 10^6$  sel/cm<sup>2</sup> di dalam kultur yang tidak dilapisi oleh sel T-25 (*non-coated T-25 cell*). Medium pertumbuhan dari kultur sel tersebut mengandung glukosa yang rendah dan 5 % serum *fetal bovine* lalu kultur tersebut juga disuplementasi dengan 10 ng/ml *vascular endothelial growth factor* (VEGF), 10 ng/ml *epidermal growth factor* (EGF), 100 U/ml penisilin, 100 mg/ml streptomycin, dan 2 mmol/L glutamine. Kultur tersebut dipertahankan dan dipelihara pada atmosfer yang lembap sekitar 5 % CO<sub>2</sub> pada suhu 37°C. Setelah 2 minggu sel-sel tersebut dianalisis dengan metode *fluorescence-activated cell sorting* (FACS) dan UC-MSCs menunjukkan beberapa antigen determinan positif seperti CD13, CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, HLA-1, tetapi negatif untuk CD3, CD14,CD15,CD33,CD34, CD38, CD45, dan HLA-DR.<sup>(16)</sup>

#### **UC-MSCs sebagai Terapi pada GSK**

Metode pengobatan dengan menggunakan UC-MSCs ini dilakukan dengan

mentransplantasikan UC-MSCs ke organ yang organ yang rusak. Transplantasi dilakukan dengan menginjeksikan UC-MSCs pada kapsul ginjal. Sesuai sifatnya, *stem cell* akan berkembang menjadi sel baru sehingga memperbaiki jaringan yang sudah rusak tersebut. Banyaknya *stem cell* yang ditransplantasi disesuaikan dengan berat badan penderita yaitu sekitar 15-20 juta *stem cell* per kilogram berat badan.<sup>(3)</sup>

Terdapat mekanisme penting dalam pemanfaatan UC-MSCs pada terapi GGK yaitu melalui jalur regenerasi dan jalur endokrin atau parakrin. Jalur regenerasi merupakan mekanisme di mana UC-MSCs memproduksi faktor-faktor pertumbuhan yang menginduksi dediferensiasi, meningkatkan pembentukan pembuluh darah (revaskularisasi), dan proliferasi dari sel-sel epitel tubular yang rusak pada GGK.<sup>(18)</sup>Selain itu, UC-MSCs sendiri dapat berkembang menjadi sel-sel nefron ginjal yang rusak melalui jalur endokrin dan parakrin.

Jaringan yang rusak pada GGK dapat mengundang populasi dari UC-MSCs dengan mensekresikan sejumlah faktor seperti asam hialuronat, *human growth factor* (HGF), dan faktor-faktor kemotaktik. Faktor-faktor kemotaktik tersebut dapat mengundang UC-

MSCs ke tempat kerusakan terjadi, sehingga terjadi peningkatan migrasi UC-MSCs. Hal ini dikarenakan UC-MSCs mempunyai reseptor seperti CD44, c-met, dan SDF-1 yang dapat mengenali faktor-faktor tersebut.<sup>(17)</sup>UC-MSCs yang bermigrasi ke tempat yang mengalami kerusakan pada ginjal mengenali *marker* yang diekspresikan oleh sel-sel ginjal yang mengalami kelainan yaitu TRA-1-60. TRA-1-60 merupakan satu dari sedikit antigen yang secara luas digunakan dalam riset *stem cell* manusia sebagai indikator positif *stem cell*.<sup>(19)</sup> Antigen ini diekspresikan bersama PAX-2 yang merupakan anggota dari keluarga PAX dan berfungsi sebagai faktor transkripsi. TRA-1-60 diekspresikan pada sel epitel tubulus ginjal dan terlibat dalam morfogenesis dan perbaikan tubular serta telah diketahui sebagai *marker stem cell*. TRA-1-60 diekspresikan di beberapa tempat pada organ ginjal yaitu duktus kolektivus, lengkung henle, tubulus proksimal, dan tubulus distal (**Tabel 1**). Selain itu, TRA-1-60 diekspresikan dalam jumlah yang lebih banyak pada saat terjadi kelainan pada ginjal baik akut maupun kronis.<sup>(19)</sup> Stimulasi *stem cell* oleh TRA-1-60 merangsang UC-MSCs untuk bekerja sesuai fungsinya dalam memperbaiki kerusakan yang telah terjadi.

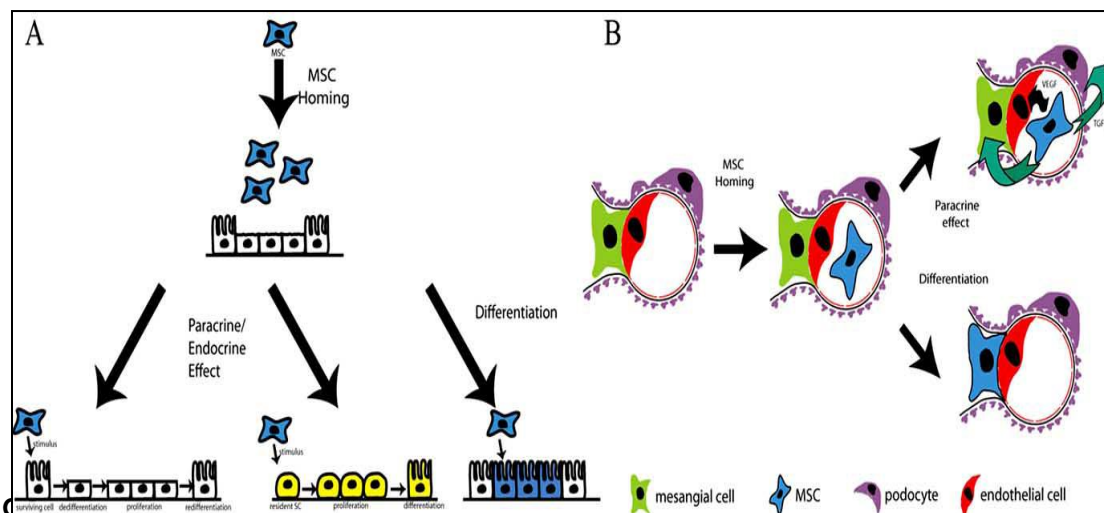
**Tabel 1.** Lokalisasi ekspresi TRA-1-60 (*Sumber: Fesenko, 2010*)

Zona anatomi ginjal	Struktur yang berada pada zona	Struktur yang mengekspresikan TRA-1-60
Medulla dalam/Papilla	Duktus kolektivus, lengkung henle tipis	Duktus kolektivus, lengkung henle tipis
Medulla luar		
Garis dalam	Duktus kolektivus, lengkung henle tebal	Duktus kolektivus, lengkung

	pars ascending, lengkung henle tipis	henle tebal pars ascending, lengkung henle tipis
Garis luar	Duktus kolektivus, lengkung henle tipis, tubulus proksimal lurus	Lengkung henle tipis
Korteks	Duktus kolektivus, lengkung henle tebal pars ascending, tubulus proksimal, renal corpuscle, tubulus distal	Ansa henle tebal pars ascending, tubulus distal

Setelah UC-MSCs diinjeksikan pada pasien GGK, akan terlihat efek dari penggunaan UC-MSCs mulai pada 16 jam pertama. Efek tersebut diduga melalui jalur parakrin, di antaranya seperti sekresi HGF, VEGF, dan

bFGF. Sekresi faktor-faktor ini bertujuan untuk mengurangi inflamasi pada jaringan yang rusak dan meningkatkan proliferasi sel yang sudah rusak.



sel yang rusak melalui jalur parakrin dan endokrin (Sumber: *Renal and Vascular Physiopathology Laboratory, Department of Internal Medicine, Molecular Biotechnology Centre and Research Centre for Molecular Medicine, University of Torino, Torino, Italy, 2009*).

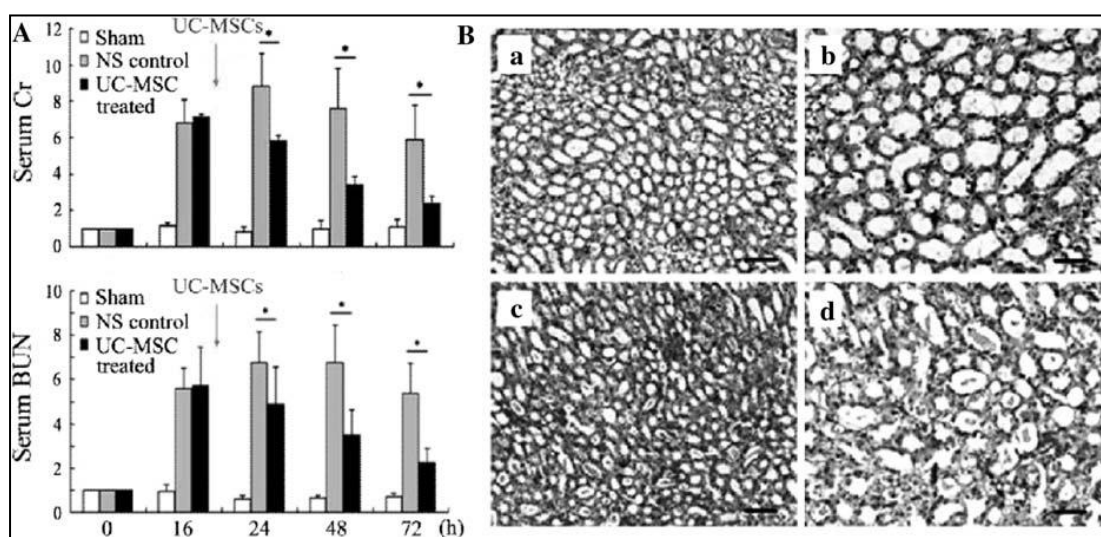
Percobaan yang dilakukan oleh Rumah Sakit Universitas Jianguo, China menunjukkan bahwa terjadi penurunan serum kreatinin sebanyak 4.8 kali dan urea nitrogen sebanyak 3.6 kali pada tikus yang telah ditransplantasikan UC-MSCs pada ginjalnya. Selain itu, terjadi penurunan faktor-faktor pro

inflamasi (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6) dan terjadi penghambatan apoptosis.

Pada penelitian yang dilakukan pada tikus yang menderita gagal ginjal dengan kadar kreatinin dan nitrogen urea (BUN) yang tinggi, dilakukan injeksi UC-MSCs. Hasilnya 16 jam pasca pemberian UC-MSCs pada tikus, kadar kreatinin dan BUN menurun lebih cepat

jika dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak diinjeksi UC-MSCs (dari  $7.2 \pm 1.5$  menjadi  $2.4 \pm 1.8$  untuk kadar kreatinin;  $5.8 \pm 1.6$  menjadi  $2.2 \pm 0.7$  untuk kadar BUN pada kelompok sampel yang diinjeksi dengan UC-MSCs, sedangkan pada kelompok kontrol terjadi penurunan yang jauh lebih lambat yaitu  $6.9 \pm 1.1$  menjadi  $6.0 \pm 1.8$  untuk kadar kreatinin; dari  $5.6 \pm 0.9$  menjadi  $5.4 \pm 1.2$  untuk kadar BUN).<sup>(20)</sup>

Penemuan hasil tersebut membuat UC-MSCs menjadi suatu terapi yang menjanjikan dan potensial untuk pasien dengan GJK. Sehingga diharapkan dengan memaksimalkan pemanfaatan UC-MSCs untuk terapi GJK mampu memberikan hasil yang lebih baik jika dibandingkan dengan terapi yang banyak diterapkan pada saat ini baik dalam hal efektivitas, efek samping, biaya, serta prognosis penyakit.



**Gambar 3.** A) Efek terapi UC-MSCs pada tikus percobaan yang mengalami GJK; B) Patologi jaringan dari tikus percobaan; (a,b) tikus yang diterapi dengan UC-MSCs, (c,d) kelompok kontrol tikus (Sumber : *Clinical Laboratory Medicine of Affiliated Hospital, Jiangsu University, China.2009*)

## SIMPULAN

Penggunaan *Umbilical Cord-Mesenchymal Stem Cells* (UC-MSCs) dengan memanfaatkan marker *stem cell* yaitu TRA-1-60 dinilai sangat potensial untuk diterapkan pada pasien GJK. Keunggulan yang dimiliki oleh UC-MSCs dibandingkan dengan hemodialisis yaitu dari segi waktu UC-MSCs hanya memerlukan satu kali terapi, sedangkan hemodialisis memerlukan waktu tiga kali terapi setiap minggu dengan lama pengobatan sekitar tiga sampai lima jam. Selain itu, untuk mendapatkan UC-MSCs dinilai sangat mudah

dikarenakan sampai sekarang tali pusat pada bayi-bayi di Indonesia masih menjadi limbah rumah sakit yang tidak dimanfaatkan. Selain itu, menurut beberapa penelitian terbaru menyebutkan bahwa transplantasi UC-MSCs pada GJK dapat menurunkan kadar serum kreatinin dan BUN yang cukup signifikan. Oleh karena itu, penggunaan UC-MSCs dengan memanfaatkan marker *stem cell* TRA-1-60 diharapkan dapat menjawab segala permasalahan GJK yang masih menjadi masalah yang kompleks di Indonesia.

## SARAN

1. Direkomendasikan untuk pendirian bank *stem cell* di Indonesia mengingat potensi *stem cell* yang cukup tinggi dalam penanganan berbagai penyakit khususnya pada gagal ginjal kronik (GGK).
2. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efek negatif yang mungkin ditimbulkan UC-MSCs pada pasien dengan gagal ginjal kronik (GGK).
3. Diperlukan publikasi secara luas kepada masyarakat mengenai potensi UC-MSCs untuk gagal ginjal kronik (GGK).

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis ucapkan kepada pembimbing karya tulis kami, yaitu dr. Anwar Wardy Warongan, Sp.S, DFM (K), serta dekan fakultas kedokteran dan kesehatan universitas Muhammadiyah Jakarta, dr. Toha Muhaimin, M.Sc.

## DAFTAR PUSTAKA

1. George L. Bakris and Eberhard Ritz, 2009, *Hypertension and Kidney Disease, A Marriage that Should Be Prevented*, *Kidney International* 75, 449-452
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2008, *Diagnosis and Management of Chronic Kidney Disease. A National Clinical Guideline*. Scotland
3. Evariny A. Keajaiban Darah Tali Pusat. Diambil dari: <http://www.hypno-birthing.web.id/?p=634>. Diunduh tanggal 25 Mei 2010 Pukul 7:43 am.
4. Ebihara, Isao; Nakamura, Tsukasa; dkk. *Metalloproteinase-9 mRNA Expression in Monocyte from Patients with Chronic Renal Failure*. Division of Nephrology Department of Medicine Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan; 18:305-310
5. Placental Stem Cells - The Important Role of the Placenta. 2008. <http://www.isci.com>. Diunduh pada tanggal 21 Maret 2010
6. Bongso, Ariff, Eng Hin Lee. *Stem Cells : Their Definition, Classification and Sources*. Department of Obstetrics & Gynaecology National University of Singapore : Singapore
7. Anderson DJ, Gage FH, Weissman IL. 2001, *Can stem cells cross lineage s boundaries?* *Nature* 7: 393–395.
8. Kiessling AA, Anderson SC, 2003, *Human embryonic stem cells*. Boston: Jones and Bartlett.
9. Edward A. Copelan, 2006, *Hematopoietic Stem-Cell Transplantation*, *The New England Journal of Medicine*, Volume 354:1813-182
10. *Stem Cell Basic*. diunduh dari : <http://stemcells.nih.gov/info/basics/basics4.asp> pada tanggal 30 Desember 2011 Jam 07.00
11. *Stem Cell and Developmental Biology* Writing Group's Report. (2004) *Natl. Inst Diabetes & Digestive & Kidney Dses, NIH*. 1–27.
12. Gu, Z, Akiyama, K, dkk. 2010. *Transplantation of Umbilical cord Mesenchymal Stem Cells Alleviates Lupus Nephritis in MRL/lpr Mice*. Department of Rheumatology : Beijing, China
13. Schopperle WM, DeWolf WC, 2007, *The TRA-1-60 and TRA-1-81 human pluripotent stem cell markers are expressed on podocalyxin in embryonal carcinoma*. *Stem Cells* 25:723–730
14. Edwin M. Horwitz. 2002. *Mesenchymal Cells : A Basic Review*.
15. Cao, Huiling, Qian, Hui, dkk. 2010. *Mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord ameliorate*

- ischemia/reperfusion-induced acute renal failure in rats.* Biotechnol Lett : China
16. Gu, Z, Akiyama, K, dkk. 2010. *Transplantation of Umbilical cord Mesenchymal Stem Cells Alleviates Lupus Nephritis in MRL/lpr Mice.* Department of Rheumatology : Beijing, China
17. Rookmaaker MB, Verhaar MC, de Boer HC, et al. 2007, *Met-RANTES reduces endothelial progenitor cell homing to activated (glomerular) endothelium in vitro and in vivo.* Am J Physiol Renal Physiol.; 293: F624-30.
18. Herrera MB, Bussolati B, Bruno S et al , 2007, *Exogenous mesenchymal stem cells localize to the kidney by means of CD44 following acute tubular injury.* Kidney Int 72:430–441).
19. Schopperle WM, DeWolf WC , 2007, *The TRA-1-60 and TRA-1-81 human pluripotent stem cell markers are expressed on podocalyxin in embryonal carcinoma.* Stem Cells 25:723–730
- Fesenko, Irina; dkk. 2010. *Stem cell marker TRA-1-60 is expressed in foetal and adult kidney and upregulated in tubulo-interstitial disease.* Histochem Cell Biol (2010) 134:355–369 DOI 10.1007/s00418-010-0741-7

## METODE HLIT [SHLA-G (SOLUBLE HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN-G) DAN LILRB1 (LEUKOCYTE IMMUNOGLOBULIN-LIKE RECEPTOR B1) IMMUNOLOGY TEST] SEBAGAI TEROBOSAN TERBARU DIAGNOSIS DINI PREEKLAMPSIA\*

I Gusti Ayu Agung Pritha Dewi, Putu Austin Widyasari Wijaya, Ni Made Putri Suastari

Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar

Korespondensi: [ayuagungprithadewi@yahoo.co.id](mailto:ayuagungprithadewi@yahoo.co.id)

### ABSTRAK

Preeklampsia merupakan penyakit pada kehamilan yang memiliki angka morbiditas dan mortalitas cukup tinggi bagi ibu dan anak. Diperkirakan angka kematian ibu akibat preeklampsia adalah sebesar 23%. Terjadinya preeklampsia sering tidak disadari wanita hamil dan bahkan sudah berkembang menjadi komplikasi sehingga diperlukan metode diagnosis dini terbaru. Patogenesis preeklampsia yang sangat penting adalah maladaptasi imun ibu terhadap fetus yang diperankan oleh HLA-G. sHLA-G dihasilkan oleh sel trofoblas dan beredar bersama peredaran darah ibu pada usia perkembangan plasenta dimulai (4 minggu). sHLA-G yang berikatan dengan reseptor pada sel imun pada desidua akan menghambat lisis oleh sel NK dan sitotoksik oleh sel T sehingga fetus tidak akan diserang oleh sistem imun ibu. Reseptor yang dominan pada sel-sel ini adalah LILRB1. Metode HLIT melakukan pemeriksaan terhadap sHLA-G pada serum ibu dengan mendeteksi ikatan antara reseptor LILRB1 pada monosit perifer dengan sHLA-G pada serum ibu dengan teknik ELISA *Direct*. Metode HLIT memiliki berbagai kelebihan dan keuntungan sehingga memiliki prospek yang cerah di masa depan.

**Kata kunci:** diagnosis dini, LILRB1, maladaptasi imun, preeklampsia, sHLA-G

### ABSTRACT

Preeclampsia is a disease of pregnancy which has high enough morbidity and mortality for mother and children. It is estimated maternal mortality is due to preeclampsia by 23%. Preeclampsia happens is often don't know by pregnant women and has developed into complications so that required methods for new early diagnosis. The important pathogenesis of preeclampsia is maladaptasi maternal immune to the fetus, where its played by HLA-G. sHLA-G produced by trophoblas cells and circulate in mothers blood at the begin development of the placenta (4 weeks). sHLA-G binds to receptors on immune cells in the decidua will inhibit lysis by NK cells and cytotoxic by T-cell so that the fetus will not be attacked by the mother's immune system. Dominant receptor in these cells is LILRB1. HLIT methods do an examination of sHLA-G in maternal serum to detect the binding between LILRB1 receptor on peripheral monocytes with sHLA-G in maternal serum using Direct ELISA technique. HLIT method has many advantages therefore this method has good prospects in the future.

**Keywords:** early diagnosis, immune maladaptation, LILRB1, preeclampsia, sHLA-G

\*Dipresentasikan pada Final LKIM Gamamed Fair Universitas Gajah Mada Yogyakarta 2013

### PENDAHULUAN

Angka Kematian Ibu (AKI) merupakan salah satu indikator kesehatan suatu bangsa yang akan berpengaruh secara langsung terhadap keberhasilan pembangunan kesehatan. Salah satu penyakit saat kehamilan yang dapat berkontribusi dalam peningkatan AKI adalah preeklampsia. Di negara barat, angka prevalensi preeklampsia sebesar 3-7% dan merupakan penyebab utama morbiditas

dan mortalitas masa kehamilan di dunia. Secara keseluruhan, 10-15% kematian ibu dihubungkan secara langsung dengan preeklampsia.<sup>(1)</sup> Di Indonesia tahun 2010 diperkirakan angka kematian ibu akibat preeklampsia adalah sebesar 23%.<sup>(2)</sup>

Preeklampsia merupakan suatu sindrom spesifik kehamilan yang penyebabnya tidak diketahui secara pasti.<sup>(3)</sup> Terdapat beberapa faktor risiko yang berhubungan dengan munculnya preeklampsia, dimana sebanyak 3-

7% berhubungan dengan nulipara dan 1-3% berhubungan dengan multipara. Selain itu nulipara dengan pasangan baru memiliki risiko yang penting dalam terjadinya preeklampsia. Faktor risiko lainnya antara lain riwayat hipertensi kronis, penyakit

ginjal, diabetes mellitus, obesitas, lahir di Afrika, berusia  $\geq 35$  tahun, dan karakteristik kehamilan, seperti kehamilan kembar atau besar, riwayat preeklampsia, atau kelainan kongenital janin. Tempat tinggal yang berada di daerah ketinggian juga meningkatkan insiden preeklampsia yang disebabkan karena hipoksia plasenta yang berat, diameter arteri uterus yang kecil, dan aliran darah arteri uterus yang lambat.<sup>(1)</sup>

Preeklampsia sering tidak diketahui atau diperhatikan terjadinya saat kehamilan sehingga dalam waktu singkat telah menunjukkan terjadinya komplikasi. Preeklampsia dapat mengancam jiwa ibu dan anak sehingga meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas keduanya. Pada ibu, preeklampsia dapat menyebabkan penyakit kardiovaskuler prematur, seperti hipertensi kronis, iskemia, penyakit jantung, dan stroke. Pada anak yang lahir setelah kehamilan preeklampsia akan terjadi kelahiran prematur dengan berat badan rendah, peningkatan risiko stroke, penyakit jantung koroner, dan sindrom metabolik ketika dewasa.<sup>(1)</sup>

Selama ini berbagai metode dalam diagnosis dini telah dikembangkan untuk membantu para penderita preeklampsia untuk mencegah progresivitas dari preeklampsia ini sehingga dapat menurunkan berbagai risiko penyakit akibat preeklampsia. Namun hingga

saat ini belum ditemukan suatu metode diagnosis dini yang ideal bagi penderita preeklampsia atau dengan kata lain belum ada metode diagnosis yang mampu mendeteksi preeklampsia sejak dini. Terdapat beberapa metode diagnosis preeklampsia yang memiliki keterbatasan dalam mendiagnosis secara dini. Pemeriksaan baku emas yang selama ini digunakan adalah pemeriksaan tekanan darah dan proteinuria. Keterbatasan penggunaan metode tersebut adalah tanda preeklampsia yakni hipertensi dan proteinuria baru dapat didiagnosis pada kehamilan diatas 20 minggu. Hal ini dapat menyebabkan keterlambatan dalam penanganan preeklampsia sejak dini dan bahkan telah berlanjut menjadi eklampsia serta komplikasi lain.<sup>(3)</sup>

*Soluble Human Leukocyte Antigen G* (sHLA-G) merupakan molekul yang diekspresikan oleh sel trofoblas pada saat kehamilan. sHLA-G berfungsi untuk melindungi fetus dari serangan sistem imun ibu. sHLA-G akan berikatan dengan reseptor dari sel imun yang terdapat di desidua yaitu sel B, sel T, sel NK (*Natural Killer*) dan APC (*Antigen Presenting Cell*). Reseptor yang paling dominan pada sel-sel tersebut adalah *Leukocyte Immunoglobulin-Like Receptor B1* (LILRB1) yang terdapat pada semua sel leukosit dan APC di desidua ibu. Ketika HLA-G berikatan dengan reseptor ini akan terjadi toleransi terhadap keberadaan fetus, dimana ikatan ini akan menghambat lisis oleh sel NK dan sitotoksik oleh CTL (*Cytotoxic T Lymphocyte*). Peranan sHLA-G dalam patogenesis preeklampsia sudah terbukti, dimana sHLA-G akan melindungi fetus agar tidak terjadi maladaptasi imunitas yang



merupakan patogenesis utama dari preeklampsia. Tidak terjadinya maladaptasi imunitas mengakibatkan vaskularisasi tumbuh dengan baik sehingga tidak menimbulkan kecacatan vaskuler yang mengakibatkan preeklampsia.<sup>(7)</sup>

Dengan pemeriksaan HLA-G dan LILRB1 dengan metode HLIT memberikan sebuah terobosan baru dalam mendiagnosis dini preeklampsia sehingga preeklampsia dapat dideteksi sebelum adanya gejala pada wanita hamil yang berisiko. Selain itu pemeriksaan HLA-G dan LILRB1 dengan mengambil serum ibu memberikan cara diagnosis yang mudah dan efektif serta tidak terlalu invasif. Berdasarkan paparan tersebut diharapkan bahwa metode HLIT dapat berperan dalam diagnosis dini preeklampsia sehingga dapat dilakukan terapi lebih awal serta mencegah berbagai komplikasi.<sup>(7)</sup>

Adapun permasalahan yang dikaji dalam karya tulis ini meliputi peranan sHLA-G sebagai pertahanan fetus terhadap sistem imun ibu pada kehamilan dan ikatannya terhadap reseptor LILRB1, peranan sHLA-G dalam patogenesis preeklampsia, aplikasi dan analisis manfaat dari metode HLIT sebagai metode diagnosis dini preeklampsia. Karya tulis ini diharapkan dapat memberikan sumbangan pemikiran kepada kalangan medis dan masyarakat mengenai HLIT dan potensinya sebagai metode diagnosis dini preeklampsia, memperkaya khasanah medis Indonesia terutama tentang upaya diagnosis dini preeklampsia dengan memanfaatkan pemeriksaan imunologi seperti pemeriksaan sHLA-G dan LILRB1 yang ekspresikan melalui serum maternal, dan memberikan alternatif

diagnosis yang dapat mendeteksi preeklampsia lebih awal sehingga dapat dilakukan penanganan lebih cepat dan tidak timbul komplikasi.

## **ANALISIS DAN SINTESIS**

### **Peranan sHLA-G sebagai Pertahanan Fetus Terhadap Sistem Imun Ibu pada Kehamilan dan Ikatannya Terhadap Reseptor LILRB1**

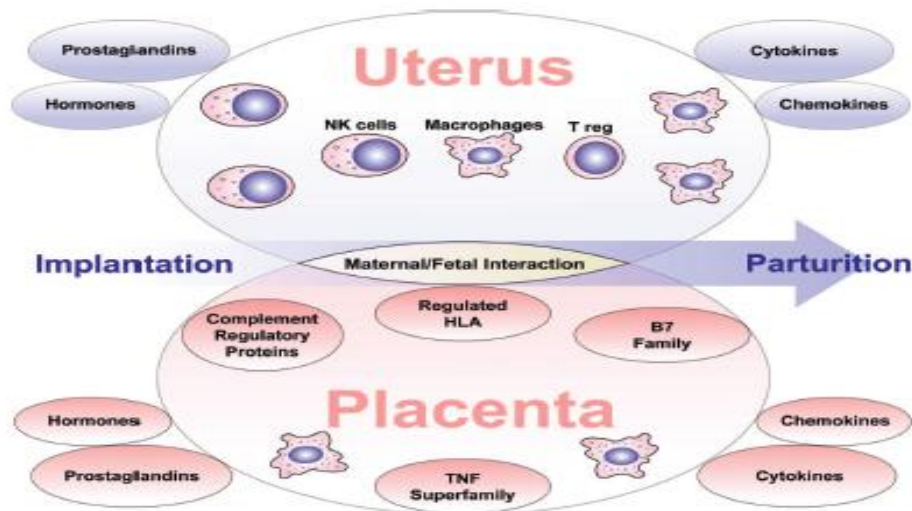
Selama kehamilan, sistem imun ibu aktif dan pada beberapa kondisi bisa mengakibatkan kerusakan atau kematian pada fetus. Seperti yang terjadi pada eritroblastosis yaitu terjadi destruksi pada eritrosit fetus dan pada alloimmun trombositopenia yaitu terjadinya destruksi pada platelet oleh antibodi ibu. Ketika terjadi infeksi saat kehamilan, makrofag yang aktif akan mensekresikan sitokin *T Helper 1* (Th1) berkadar tinggi yang merubah keseimbangan sitokin ibu dan fetus. Namun hal tersebut tidak terjadi karena terdapat beberapa mekanisme yang melindungi fetus dari serangan sistem imun ibu seperti terpisahnya jaringan ibu dan fetus, kurangnya antigen fetus yang bisa menstimulasi penolakan dari ibu dan berkembangnya toleransi imun. Sistem imun ibu biasanya lebih cenderung melakukan toleransi dari pada menolak keberadaan fetus.<sup>(8)</sup>

Pada saat kehamilan, secara normal ibu akan membentuk antibodi dan CTL terhadap HLA asing dari ayah dan antigen lain yang diekspresikan oleh sel fetus. Sehingga antigen HLA disebut antigen "transplantasi" karena terdiri dari stimulator sangat kuat dari *graft rejection*. Namun antibodi antipaternal ini

bersifat tidak merusak. melainkan cenderung bersifat tolerogenik dari pada imunogenik.<sup>(8)</sup>

Setelah implantasi, di dalam uterus terjadi perubahan pada subpopulasi leukosit endometrium (desidua). Endometrium akan mengalami penyesuaian terhadap proteksi lokal yang diperantarai oleh sistem imun awal (*innate immun system*). Limfosit T dan B

memiliki peran utama dalam imunitas yang diadaptasi. Sel ini terutama ditemukan di distal myometrium jaringan fetus, dimana sel sistem imun bawaan seperti sel NK dan makrofag dominan terdapat di desidua. Hormon imunomodulator seperti prolaktin, chorionic gonadotropin dan progesteron serta kemokin mengontrol jumlah dan jenis sel imun.<sup>(8)</sup>



**Gambar 1.** Mekanisme Multipel Toleransi Ibu Terhadap Fetus<sup>(8)</sup>

Fetus juga akan melakukan proteksi terhadap dirinya dari serangan imun ibu yang diperantarai oleh sel trofoblas. Sel ini berasal dari sel progenitor dalam lapisan trophoblast blastosit. Sel progenitor ini akan bergabung membentuk lapisan sel tunggal yang berhubungan langsung dengan darah ibu atau berproliferasi untuk membentuk sel sitotrofoblas extravillous yang kontak dan menginfiltrasi desidua serta berhubungan dengan leukosit uterus ibu pada awal kehamilan. Leukosit ini terdiri dari sel NK, sel myelomonositik dan beberapa sel T. Sel sitotrofoblas extravillous bermigrasi dari plasenta ke desidua dan menginfiltrasi arteri spiralis ibu yang memfasilitasi aliran darah ke

plasenta. Sel ini sangat proliferasif pada awal kehamilan.<sup>(7,8,9)</sup>

Sel trofoblas mencegah kerusakan yang diperantarai antibodi dengan meningkatkan kadar *complement regulatory protein* dan mengurangi *cell mediated immunity* dengan mengekspresikan inhibitor *B7 family* dan *TNF (Tumor Necrosis Factor)* yang menginduksi apoptosis; sitokin immunosupresif; kemokin dan prostaglandin yang mengurangi proliferasi limfosit T; mengeluarkan hormon immunosupresif seperti progesteron; meregulasi ketat ekspresi gen HLA dan produksi proteinnya. Jika protein ini dikenali sebagai benda asing oleh sel imun ibu akan menstimulasi CTL anti-fetal untuk

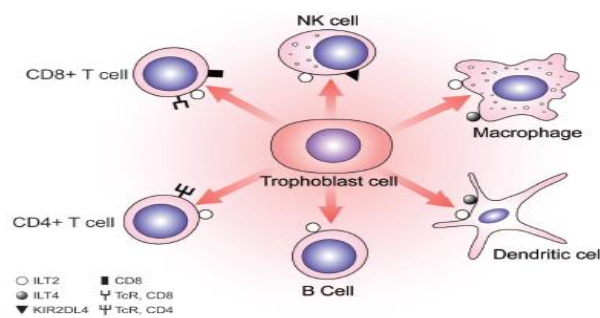
menghancurkan sel fetus yang mengekspresikan HLA.<sup>(8)</sup>

HLA yang paling berperan dalam respon imun ibu terhadap fetus adalah HLA-G. HLA-G bisa menghambat migrasi transendothelial sel NK dan bisa menghambat sitolisis yang diperantari oleh sel NK dan *antigen-specific* CD8<sup>+</sup>T cell. Ikatan HLA-G sel trofoblas pada reseptor akan menghambat aktivasi sinyal dari leukosit desidua. HLA-G dikenali oleh reseptor ILT (*Immunoglobulin-Like Transcript*) yang diekspresikan oleh limfosit T dan B, serta sel NK dan sel fagosit mononuklear. Beberapa penelitian menunjukkan ILT4 pada monosit/makrofag merupakan reseptor utama HLA-G, dimana monosit/makrofag merupakan sel kedua terbanyak dalam desidua. ILT2 dan ILT4 selanjutnya disebut sebagai LILRB1 dan B2.<sup>(8,10,11)</sup>

Reseptor HLA-G pada sel NK dan sel myelomonositik bisa diperoleh dari darah perifer. Reseptor sel NK adalah KIR2DL4

(*Killer Immunoglobulin-Like Receptor 2 DL4*) yang merupakan keluarga dari KIR. Bukti ilmiah menunjukkan bahwa fungsi primer dari HLA-G bukan presentasi antigen tapi sebagai ligan inhibitori untuk sel NK. Sel dendritik dan makrofag mengekspresikan reseptor inhibitor dari LILR yaitu LILRB1 dan LILRB2. LILRB1 dan B2 sebagian besar berikatan dengan molekul HLA-I (*Human Leukocyte Antigen Class I*) dan HLA-G memiliki afinitas paling tinggi.<sup>(9)</sup>

LILRB1 dideteksi pada beberapa APC antara lain pada semua sel dendritik dan makrofag, 20% pada sel NK dan 10% pada sel T. Sedangkan LILRB2 diekspresikan dalam jumlah yang kecil pada sel dendritik dan makrofag. Interaksi antara APC dan HLA-G ini mengakibatkan *down-regulation* pada proliferasi dan respon sel T allogenik. Di perifer, LILRB1 juga diekspresikan oleh limfosit T dan B perifer dan oleh sel NK dan monosit.<sup>9,10</sup>



**Gambar 2.** Reseptor Potensial pada Sel Imun yang Ditarget oleh HLA-G<sup>(8)</sup>

a. Interaksi HLA-G dengan Limfosit T

Sanders *et al.* menyebutkan bahwa sel yang mengekspresikan HLA-G akan berikatan dengan sel yang mengekspresikan CD8 $\alpha$  homodimer yang merupakan bentuk molekular yang diekspresikan oleh subset sel T di dalam

usus dan oleh sel NK. Sel T mengekspresikan CD8 $\alpha\beta$  heterodimer yang berperan sebagai ko-reseptor untuk sel T (TcR) dan merupakan molekul transduksi sinyal yang sangat penting selama aktivasi sel T. Berikatan dengan TcR merupakan fungsi primer dari HLA-G.<sup>(8)</sup>

sHLA-G memegang peranan penting dalam meregulasi sel T CD8<sup>+</sup> selama kehamilan dengan mengeliminasi sel T alloreaktif (antipaternal). sHLA-G yang terpapar sel T CD8<sup>+</sup> akan memicu ekspresi dan sekresi Fas ligan yang mengakibatkan kematian dari sel T yang aktif melalui jalur Fas/Fas ligan. Pada kehamilan sHLA-G menginduksi apoptosis sel CD8<sup>+</sup> yang bereaksi dengan antigen paternal, dimana sHLA-G berada pada serum ibu.<sup>(8)</sup>

Mekanisme lain adalah HLA-G menginduksi toleransi ibu pada antigen fetus untuk mengurangi atau mencegah aktivitas sitotoksik sel T CD8<sup>+</sup> melawan sel target, yang tidak tergantung dari induksi apoptosis sel T. HLA-G1 dan HLA-G5 melindungi sel target potensial dari lisis sel T sitotoksik spesifik antigen. HLA-G juga menekan ekspresi mRNA (*messenger Ribonucleic Acid*) CD8 $\alpha$  dan protein IFN- $\gamma$  (*Interferon- $\gamma$* ) dalam sel mononuklear tanpa menginduksi apoptosis atau merubah ekspresi CD3. Semua mekanisme ini mengindikasikan bahwa trofoblas pada kehamilan normal tidak akan mendapatkan respon dari CTL karena adanya HLA-G.<sup>(8)</sup>

b. HLA-G berinteraksi dengan limfosit B

LILR merupakan reseptor utama pada limfosit T dan APC yang berikatan dengan HLA-G. Reseptor ini juga terdapat di limfosit B khususnya LILRB1 yang juga berikatan dengan HLA-G karena pada ibu hamil terjadi pembentukan antibodi terhadap HLA-G plasenta. Selain itu pada beberapa penelitian juga membuktikan bahwa pada wanita yang tidak pernah hamil dan laki-laki, memiliki sedikit antibodi anti-HLA-G pada serumnya. Antibodi ini banyak ditemukan disirkulasi saat

kehamilan dan bersifat tidak merusak perkembangan fetus. Terdapat dua mekanisme yang bisa menjelaskan toleransi sistem imun ibu terhadap fetus yaitu aktivasi reseptor LILRB1 pada sel B oleh sHLA-G yaitu HLA-G5 dan HLA-G6 serta aktivasi reseptor LILRB1 pada limfosit Th.<sup>(8)</sup>

c. Interaksi HLA-G dengan sel NK

Sel NK banyak ditemukan di desidua pada trimester pertama dan kedua kehamilan tapi setelah itu akan terjadi penurunan. Sitotoksitas sel NK desidua dipengaruhi oleh antigen HLA kelas I dan reseptor inhibisi pada permukaan sel NK. Interaksi antara HLA-G dan CD94/NKG2A heterodimer pada permukaan sel NK mencegah sitolisis yang diinduksi sel NK. Selain itu terdapat reseptor yang dimiliki sel NK yang dapat berikatan dengan HLA-G yaitu KIR2DL4 dan LILRB1. Mekanisme lain dari HLA-G yang bisa menghambat aktivitas sitolitik sel NK adalah adanya sel trofoblas primer dan imortal yang resisten pada lisis yang diperantarai sel NK.<sup>(8)</sup>

d. Interaksi HLA-G dengan APC

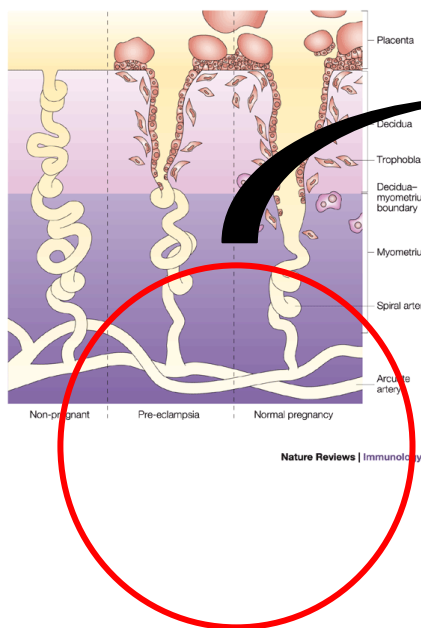
Terdapat dua populasi APC pada desidua endometrium selama kehamilan yaitu makrofag dan sel dendritik yang kemudian dibagi menjadi 3 yaitu makrofag (CD14<sup>+</sup>), sel dendritik *mature* (CD83<sup>+</sup>) dan makrofag atau sel dendritik *immature*. Respon imun yang melibatkan APC berhubungan dengan HLA-G plasenta. Tetramer HLA-G hanya berikatan dengan sel dendritik. HLA-G tidak mengurangi viabilitas sel dendritik *mature* dan *immature* tapi merubah diferensiasi sel dendritik dari monosit darah atau mempengaruhi maturasi sel dendritik. Kondisi inflamasi menstimulasi produksi makrofag dari HLA-G karena terjadi

aktivasi IFN- $\gamma$  yaitu fagosit mononuklear yang mengandung mRNA HLA-G.<sup>(8)</sup>

### Peranan sHLA-G dalam Patogenesis Preeklampsia

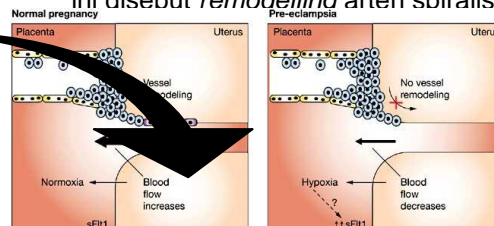
Preeklampsia merupakan salah satu komplikasi dalam kehamilan yang memiliki karakteristik berkurangnya invasi trofoblas ke desidua, disfungsi sel endothel kapiler yang mengakibatkan buruknya perfusi plasenta. Patofisiologi yang mendasari proses preeklampsia adalah sangat rumit, bersifat multifaktorial. Namun yang paling memegang peranan penting dari patofisiologi preeklampsia adalah adanya maladaptasi imunitas karena berkurangnya kadar HLA-G yang melindungi trofoblas dari serangan imun ibu. Maladaptasi imun akan mengakibatkan gagalnya invasi trofoblas, hilangnya mekanisme tolerogenik, dan gagalnya *remodelling* dari arteri spiralis ibu.<sup>(11)</sup>

HLA-G merupakan bagian dari mekanisme yang memungkinkan trofoblas untuk invasi tanpa diserang oleh limfosit dan sel NK desidua. Pada preeklampsia terjadi



HLA-G sehingga trofoblas diserang oleh sel NK dan CTL. Hal ini mengakibatkan invasi trofoblas menjadi dangkal dan *remodelling* arteri spiralis menjadi abnormal. Gangguan keseimbangan imun fetomaternal mengindikasikan adanya *graft rejection* pada kehamilan preeklampsia.<sup>(11)</sup>

Pada wanita normal, respon imunitas tidak akan menolak terhadap hasil konsepsi yang bersifat asing dalam tubuh. Hal ini disebabkan karena adanya HLA-G yang diekspresikan trofoblas janin untuk dapat melindungi dirinya dari penghancuran (lisis) oleh sel NK tubuh ibu. Disamping itu, HLA-G akan memudahkan invasi sel trofoblas ke jaringan desidua ibu. Invasi trofoblas ke dalam lapisan otot arteri spiralis menyebabkan degenerasi lapisan otot tersebut sehingga terjadi distensi dan vasodilatasi arteri spiralis yang memberikan dampak penurunan tekanan darah, penurunan resistensi vaskular, dan peningkatan aliran darah pada utero plasenta. Hal ini menyebabkan aliran darah ke janin cukup banyak dan perfusi jaringan juga meningkat sehingga mencukupi kebutuhan untuk pertumbuhan janin dengan baik. Proses ini disebut *remodelling* arteri spiralis.<sup>(11)</sup>



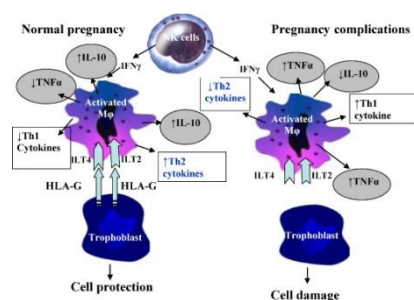
**Gambar 3.** Peran HLA-G dalam Patofisiologi Preeklampsia<sup>(11)</sup>

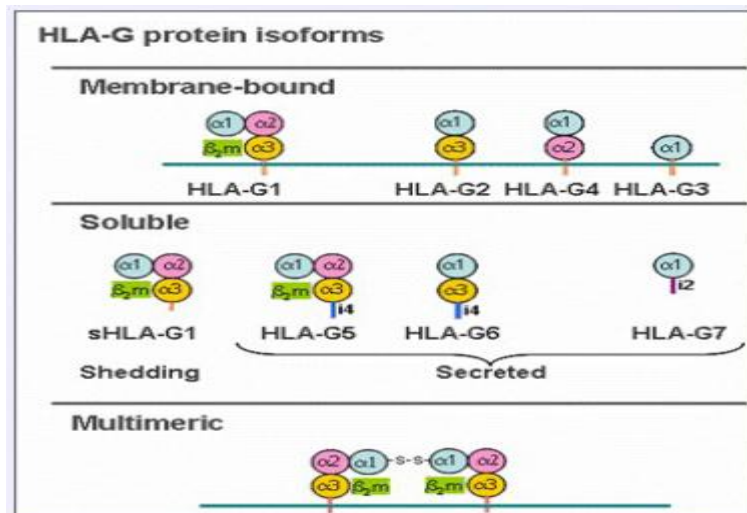
Pada ibu penderita preeklampsia, terjadi penurunan ekspresi HLA-G yang bersifat immunosupresif oleh trofoblas (Redman, et al, terjadinya interaksi antara trofoblas dengan sel T, sel B, sel NK dan APC yang diperantarai HLA-G dan reseptor inhibitor yang ada pada masing-masing sel, sehingga mengakibatkan gagalnya toleransi imun ibu terhadap fetus karena aktifnya respon sitotoksik dari CTL dan sel NK mengakibatkan lisisnya trofoblas. Hal inilah yang mengakibatkan terjadinya maladaptasi imunitas pada preeklampsia. Tidak adanya trofoblas yang menginvasi arteri spiralis ini berperan dalam kecacatan vaskularisasi plasenta sehingga arteri spiralis menjadi kaku dan lebih sempit.<sup>(9,11)</sup>

Hackmon *et al.* menemukan bahwa penurunan ekspresi HLA-G selama kehamilan akan memicu respon penolakan autoimun yang bermanifestasi pada perubahan kadar substansi inflamasi. Trofoblas yang tidak mengekspresikan HLA-G rentan mengalami lisis oleh sel NK desidua dan dicegah

2009). Hal ini juga akan menyebabkan terhambatnya invasi trofoblas ke dalam desidua. Tidak adanya HLA-G mengakibatkan tidak menginvasi lebih dalam ke desidua dan arteri spiralis.<sup>(11,12)</sup>

HLA-G memiliki 7 isoform yang telah diidentifikasi yaitu 4 merupakan *membrane bound* dan 3 merupakan *soluble protein*. HLA-G1 memiliki struktur yang sama dengan gen HLA kelas I lainnya, sedangkan isoform G2 dihasilkan dari penghilangan exon 3. Dua isoform diekspresikan sebagai *soluble protein* yaitu HLA-G5 (sG1) dan HLA-G6 (sG2). HLA-G3 dihasilkan dari penghilangan exon 3 dan 4, HLA-G4 dan G7 tidak banyak terdapat di plasenta. Dari ketujuh isoform ini diketahui bahwa HLA-G5 dan HLA-G6 merupakan isoform yang paling berperan dalam respon imun ibu terhadap fetus, dimana HLA-G5 dan HLA-G6 merupakan *soluble* HLA-G. sHLA-G ini bisa dideteksi di darah wanita hamil dan cairan amnion.<sup>(7,11,13)</sup>





**Gambar 4.** Tujuh Isoform dari HLA-G yang Berperan dalam Respon Imun<sup>(14)</sup>

Adanya sHLA-G menjadi parameter kehamilan akan berhasil tanpa adanya penolakan dari ibu. Pada regio sHLA-G tidak ada polimorfisme yang dideteksi sehingga tidak dianggap sebagai benda asing. sHLA-G disintesis oleh sel trofoblastik dan *interferon γ-activated macrophage* tapi tidak disintesis oleh fibroblast plasenta. sHLA-G bersirkulasi pada darah ibu selama kehamilan, dimana yang dominan adalah sHLA-G2 (HLA-G6). HLA-G banyak terdapat pada trimester pertama kehamilan yang akan menginduksi efek protektif melawan lisis dari sel NK.<sup>(7,13,15)</sup>

sHLA-G merupakan faktor yang memicu *alloreactive maternal T cell* berikatan dengan *paternal allopeptid* dan berinteraksi dengan sel T. Ikatan molekul sHLA kelas I dengan CD8 memicu ekspresi Fas ligan dan apoptosis dari sel imun yang aktif oleh interaksi Fas/Fas ligan dan mengakibatkan immunosupresi. Efek supresi yang kuat dari sHLA-G ada respon alloproliferatif dari sel T menunjukkan kadar yang lebih tinggi dari isoform sHLA-G5.<sup>(11)</sup>

**Aplikasi Penggunaan Metode HLIT (sHLA-G dan LILRB1 Immunology Test) sebagai Metode Diagnosis Dini Preeklampsia**

Upaya Dini dalam Mendiagnosis Preeklampsia

Pemeriksaan dengan menggunakan metode HLIT membuka peluang yang cukup besar dalam upaya dini pencegahan perkembangan menjadi preeklampsia pada wanita hamil yang beresiko. Metode HLIT yang terdiri dari pemeriksaan HLA-G dan LILRB1 ini dapat digunakan sebagai diagnosis awal sebelum terjadinya gejala preeklampsia (hipertensi dan proteinuria selama masa kehamilan pada usia kehamilan 20 minggu). Pada metode HLIT, pemeriksaan dapat dilakukan sedini mungkin yaitu pada usia kehamilan 4 minggu pada wanita hamil beresiko. Hal tersebut memiliki keuntungan dibandingkan dengan pemeriksaan standar yang umumnya dilakukan pada wanita hamil beresiko untuk mendiagnosis preeklampsia pada usia kehamilan 20 minggu.

Upaya dini yang dilakukan adalah dengan mengukur kadar HLA-G yaitu sejenis antigen yang dibentuk fetus untuk melindungi diri dari serangan imun ibu. Apabila diketahui kadar HLA-G pada serum ibu hamil di bawah normal (normalnya  $15,2 \pm 8,6$ ng/ml)  $13,4 \pm 10,1$ ng/ml, dapat dilakukan pencegahan

perburukan kondisi menjadi preeklampsia lebih awal,<sup>16,17</sup> sehingga gejala preeklampsia tidak muncul dan semakin parah menjadi eklampsia. Waktu pemeriksaan yang dapat dilakukan sedini mungkin pada usia kehamilan 4 minggu yaitu pada usia sempurna perkembangan plasenta. Perkembangan plasenta yang sempurna ditandai dengan terbentuknya sirkulasi darah maternal dan sirkulasi darah fetus sehingga HLA-G sudah beredar pada sirkulasi darah ibu.<sup>(17,18)</sup>

Upaya pencegahan perburukan kondisi menjadi preeklampsia yang dapat dilakukan yaitu dengan menghindari faktor resiko hipertensi. Caranya yaitu mengevaluasi dan monitoring tekanan darah sehingga tidak terjadi peningkatan tekanan darah atau hipertensi selama kehamilan. Jenis dan pola makanan yang seimbang dan teratur dapat membantu stabilisasi tekanan darah, begitu juga dengan mengurangi resiko stress dan kecemasan.

#### Pemeriksaan HLA-G dalam Sampel Darah Menggunakan teknik ELISA

Pada metode ini digunakan teknik ELISA (*Enzyme-Link Immunosorbent Assay*) secara spesifik dan paling sederhana yaitu teknik ELISA *Direct*. Teknik ELISA *Direct* menggunakan suatu antigen atau antibodi lain yang bersifat spesifik dengan antibodi atau antigen yang akan diuji. Antigen/antibodi yang diuji tersebut akan bertautan dengan antibodi/antigen yang spesifik dicampurkan ke atas permukaan sehingga muncul interaksi antara antigen dan antibodi yang bersesuaian. Suatu substrat ditambahkan ke permukaan

untuk memunculkan suatu sinyal sehingga dapat terdeteksi.<sup>(19,20)</sup>

Prinsip dasar pemeriksaan kadar HLA-G dalam sampel darah ibu hamil dengan metode *direct*, yaitu menggunakan dua antibodi, anti-LILRB1-PE dan anti-HLA-G. Keseluruhan uji ELISA dilakukan pada 40-*Well Plate* mikrotiter. 100 µl anti-LILRB1-PE diencerkan atau dilarutkan dengan *coating buffer* untuk mendapatkan konsentrasi akhir 0,5µg/ml kemudian ditambahkan ke masing-masing *well* dengan pembagian yang rata (50ng/100 ml). *Plate* diinkubasi selama 24 jam pada suhu 4°C. *Plate* dicuci menggunakan PBS Tween 0,2% (Tween 20) sebanyak 3 kali dalam suhu ruangan. 50 µl sampel darah yang telah diencerkan dengan *assay buffer* ditambahkan pada *plate* dan diinkubasi selama 2 jam pada ELISA *plateshaker*. Kemudian *plate* dicuci dengan Tween 0,2% sebanyak 3 kali.<sup>(10,19)</sup>

SA HRP (enzim) yang diencerkan dengan *assay buffer* ditambahkan ke masing-masing ruang *plate* sebanyak 50 µl kemudian diinkubasi selama satu jam pada ELISA *plateshaker*. *Plate* selanjutnya dicuci sebanyak 3 kali dengan Tween 0,2% dan menambahkan 50 µl substrat sure blue TMB 100 µl pada masing-masing ruang *plate*. Inkubasi kembali selama 20-30 menit pada ruangan gelap. Reaksi enzim kemudian dihentikan dengan menambahkan 50 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2N pada masing-masing ruang. Pembacaan hasil menggunakan elisa *reader* dengan panjang gelombang atau *lamda* 450-492nm.<sup>(10,19)</sup> Untuk menghitung kuantitas kadar HLA-G dapat dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer sebagai alat bantu.<sup>(20)</sup> Pengujian antibodi anti-HLA-G dilakukan dengan konsentrasi yang



sama pada 10 ruangan pada *plate* yang sama dengan anti-LILRB1-PE.<sup>(10)</sup>

### **Analisis Manfaat Metode HLIT (sHLA-G dan LILRB1 Immunology Test) sebagai Metode Diagnosis Dini Preeklampsia**

Pemahaman tentang HLIT dalam patogenesis preeklampsia menunjukkan bahwa HLIT memegang peranan yang esensial. Fungsinya dalam mendiagnosis dini preeklampsia yang berhubungan dengan teori imunitas. Bukti dari penelitian terkait yang ada menunjukkan potensi yang tinggi dari HLIT dalam memberikan gambaran dalam mendiagnosis dini preeklampsia.

HLIT yang memiliki peranan intraseluler yang tidak hanya dapat diukur melalui pemeriksaan biopsi plasenta. Sejumlah molekul HLIT yang berada dalam darah membuka peluang yang tinggi dalam penggunaannya sebagai penanda baru yang efektif dan tidak terlalu invasif dalam diagnosis dini preeklampsia. Terlebih lagi telah terdapat penelitian pada wanita hamil yang menunjukkan bahwa HLIT berada dalam serum maternal.<sup>10</sup> Namun hal ini memerlukan penelitian lebih lanjut untuk memperkuat bukti ilmiah. Pemeriksaan HLIT juga memiliki kelemahan terkait kadarnya yang rendah dalam serum ibu jika dibandingkan dengan di desidua atau plasenta sehingga untuk pemeriksaan yang lebih baik adalah dengan menggunakan biopsi plasenta.<sup>(9)</sup>

HLIT yang telah meningkat sejak proses pembentukan plasenta dimulai yaitu pada minggu ke-4 memberikan keuntungan yang sangat besar jika diaplikasikan sebagai faktor diagnosis dini. Metode HLIT yang berpotensi sebagai faktor diagnosis dini tentu memerlukan

perbandingan dengan pemeriksaan yang saat ini telah banyak digunakan sebagai baku emas yakni pemeriksaan tekanan darah dan proteinuria. Dalam kasus preeklampsia, pemeriksaan tekanan darah dan proteinuria berperan sebagai diagnosis dini. Seperti yang telah dijabarkan di awal, bahwa arteri spiralis mengalami vasokonstriksi yang menyebabkan terjadinya iskemia sehingga merangsang pembentukan radikal bebas yang mengakibatkan disfungsi endotel. Disfungsi endotel pada pembuluh darah sistemik menyebabkan hipertensi dan pada pembuluh darah ginjal menyebabkan proteinuria.<sup>(21)</sup> Tanda hipertensi dan proteinuria merupakan kondisi lanjut atau komplikasi akibat disfungsi endotel yang biasanya terjadi pada kehamilan di atas 20 minggu. Terkadang pula tanda hipertensi dan proteinuria terkontrol normal tetapi secara sistem imunitas patofisiologi preeklampsia telah terjadi sehingga dapat menyebabkan keterlambatan dalam penanganan preeklampsia sejak dini dan bahkan telah berlanjut ke eklampsia serta komplikasi lainnya. Hal ini menunjukkan bahwa hipertensi dan proteinuria kurang mampu memberikan diagnosis dini terjadinya preeklampsia.

Perbandingan antara metode HLIT dalam darah dan pemeriksaan tekanan darah dan proteinuria merujuk pada kemampuan diagnosis awal yang lebih baik dari HLIT. Hal ini mengarah pada peluang yang lebih baik dalam terapi saat ini dimana lebih mengarah dalam menghambat progresivitas. Diagnosis dini yang tepat sebelum timbulnya tanda berupa hipertensi dan proteinuria memberikan

harapan yang tinggi dalam mencegah peralihan preeklampsia menjadi eklampsia.

Aplikasi metode HLIT dalam darah untuk mendiagnosis preeklampsia memiliki feasibilitas yang tinggi. Hal ini ditunjukkan oleh tersedianya alat yang diperlukan. Biaya pemeriksaan sebanding dengan manfaat yang didapatkan menunjukkan bahwa metode HLIT memiliki peluang yang tinggi untuk diaplikasikan mengingat spesifitas dan keuntungan yang diberikan lebih menjanjikan. Pada tabel 1 diberikan analisis biaya dalam aplikasi HLIT menggunakan alat dan reagen yang sesuai dengan penelitian terkait HLIT dalam serum.

Potensi yang tinggi dari HLIT tentunya tidak lepas dari adanya kekurangan. Terbatasnya metode pemeriksaan yang dapat mengukur kadar HLIT dalam darah menjadi kekurangan utama dari aplikasi HLIT. Penggunaan ELISA menjadi metode yang

paling efektif mengingat konsentrasi HLIT dalam darah berkisar pada skala mikro dan memerlukan proses multiplikasi. Namun penggunaan ELISA sebagai metode pemeriksaan utama memerlukan biaya operasional yang cukup tinggi. Hal ini menuntut penelitian lebih lanjut dalam hal penggunaan metode terkait sehingga didapatkan suatu metode yang lebih mudah dan efisien.

Penggunaan metode HLIT dalam mendiagnosis dini preeklampsia memerlukan penelitian lebih lanjut untuk menilai sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan ini. Disamping itu, diperlukan pula penelitian epidemiologi terkait batasan kadar HLIT dalam darah penderita preeklampsia yang berguna dalam interpretasi data diperlukan untuk menyempurnakan penggunaannya sebagai marker diagnosis dini.

**Tabel 1.** Analisis biaya pemeriksaan HLIT dalam darah

<b>Jenis Pengeluaran</b>	<b>Harga (Rp)</b>	<b>Biaya sekali pakai (Rp)</b>
<b>Peralatan</b>		
<i>Washer Systems</i>	12.042.927	12.043,93
<i>ELISA Plate Readers</i>	12.042.927	12.043,93
<i>Single Channel Manual Adjustable Pipettor</i>	2.738.087	2.738,09
<b>Mesin sentrifugasi</b>	3.767.403	3.767,40
<b>Membran sentrifugasi</b>	1.981.758	1.982,76
<b>Inkubator</b>	3.661.404	3.661,40
<i>Sputit</i>	400.000	4.000,00
<i>Microwell plate 40 (Santa Cruz)</i>	2.054.250	17.118,75
<i>Tabung EDTA</i>	300.000	3.000,00
<b>Subtotal</b>		55.104,66
<b>Bahan</b>		
<b>Bufer Fosfat 500ml (Santa Cruz)</b>	182.600	1.826

<b>Tween-20 500ml (Santa Cruz)</b>	228.250	2282,5
<b>Sampel darah 2 ml</b>	1.241.680	12.416,8
<b>Antibodi anti HLA-G 50 µL</b>	2.503.440	25.034,4
<b>Antibody anti LILRB1 50 µL</b>	2.503.440	25.034,4
<b>Subtotal</b>		85.888,2
<b>Lain – lain</b>		
<b>Biaya analis</b>	40.000	40.000
<b>Subtotal</b>		40.000
<b>TOTAL BIAYA PEMERIKSAAN</b>		<b>170.992,86</b>

## SIMPULAN

Berdasarkan analisis dan sintesis atas gagasan yang dikaji, maka dapat disimpulkan beberapa hal sebagai berikut :

1. Peranan sHLA-G sebagai pertahanan fetus terhadap sistem imun ibu pada kehamilan adalah sebagai proteksi trofoblas yang akan berikatan dengan reseptor pada sel T, sel B, sel Nk dan APC, dimana yang dominan sebagai reseptor inhibisi adalah LILRB1. Ikatan ini akan mengakibatkan toleransi dari sistem imun ibu terhadap fetus dengan supresi pada lisis oleh sel NK dan sitotoksik oleh CTL. Toleransi ini akan mencegah pengenalan fetus sebagai benda asing oleh sistem imun ibu sehingga fetus dapat berkembang dengan baik.
2. Peranan sHLA-G dalam patogenesis preeklampsia didasari oleh rendahnya sHLA-G pada serum wanita hamil yang mengalami preeklampsia. Dimana penurunan kadar sHLA-G ini sudah terjadi saat plasenta mulai mengalami maturasi yaitu pada usia kehamilan 4 minggu. Kadar sHLA-G yang rendah ini mengakibatkan maladaptasi imunitas sehingga sel trofoblas tidak bisa menginvasi desidua dan arteri spiralis serta terjadilah kecacatan vaskularisasi yaitu penyempitan arteri spiralis yang mengakibatkan tekanan darah meningkat.
3. Pemeriksaan HLA-G pada sampel darah dapat dilakukan dengan metode ELISA dengan menggunakan 2 antibodi yaitu anti-LILRB1 dan anti-HLA-G. Melalui diagnosis awal dapat dilakukan pencegahan dini terhadap perburukan kondisi menjadi preeklampsia seperti evaluasi dan monitoring tekanan darah sehingga tetap stabil.
4. Keuntungan penggunaan HLIT yakni mampu memberikan diagnosis lebih dini dari pemeriksaan yang sudah ada untuk mendiagnosis preeklampsia, dimana

pemeriksaan ini bisa dilakukan pada usia kehamilan 4 minggu. Penggunaan HLIT juga memiliki beberapa kelemahan terkait kadarnya yang rendah dalam serum ibu jika dibandingkan dengan di desidua atau plasenta. Dengan memperhatikan potensinya dalam memberikan diagnosis dini, penggunaan HLIT tentunya memiliki prospek yang cerah dalam mengurangi angka mordibitas dan mortalitas akibat preeklampsia.

## SARAN

Beberapa saran yang dapat diberikan melalui karya tulis ini antara lain:

1. Pengembangan metode HLIT dengan pengambilan sampel HLA-G pada plasenta agar memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi.
2. Penelitian terkait metode baru yang dapat mengukur kadar HLIT dalam darah sangat diperlukan mengingat saat ini yang dapat digunakan hanya metode ELISA sehingga diharapkan dapat menurunkan biaya dan memudahkan proses pemeriksaan.
3. Penelitian terkait intervensi terhadap peranan HLIT dalam patogenesis preeklampsia menjadi hal yang sangat esensial. Hal ini dikarenakan peranan dari HLIT yang sangat vital dalam

pencegahan perburukan kondisi preeklampsia.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Uzan Jennifer, Carbonnel Marie, Piconne Olivier, Asmar Roland, Ayoubi Jean-Marc. Pre-Eclampsia: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Vascular Health and Risk Management*. 2011;7:467–474.
2. Hernawati, I. Analisis Kematian Ibu Di Indonesia Tahun 2010 Berdasarkan Data SDKI, Riskesdas Dan Laporan Rutin KIA. 2011. [cited: March 21, 2013]. Available from: <http://www.kesehatanibu.depkes.go.id/wp-content/uploads/downloads/2011/08>.
3. Wagner, Lana K. Diagnosis and Management of Preeclampsia. *American Family Physician*. 2004. Volume 70, No. 12.
4. Alladin Ambreen A, Harrison Melinda. Preeclampsia: Systemic Endothelial Damage Leading to Increased Activation of The Blood Coagulation Cascade. *Journal of Biotech Research* 2012;4:26-43.
5. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal Mortality from Preeclampsia/Eclampsia. *US National Library of Medicine National Institutes of Health*. 2012.
6. EHN (European Heart Network). *Cardiovascular Disease Statistics*. 2012. [cited: March 21, 2013] Available from <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>.

7. Bouteiller Philippe Le and Mallet Valerie. HLA-G and Pregnancy. *Journals of Reproduction and Fertility*.1997: 2:7-13.
8. Hunt Joan S., Petroff Margaret G., McIntire Ramsey H., and Ober Carole. HLA-G and Immune Tolerance in Pregnancy. *The FASEB Journal*. 2005;10:681-690.
9. Apps Richard, Gardner Lucy, Sharkey Andrew M, Holmes Nick and Moffett Ashley. A Homodimeric Complex of HLA-G on Normal Trophoblast Cells Modulates Antigen-Presenting Cells Via LILRB1. *European Journal of Immunology* 2007;37:1924-1937.
10. Changlin Li, Houser Brandy L., Nicotra Matthew L., and Strominger Jack L.. HLA-G Homodimer-Induced Cytokine Secretion Through HLA-G Receptors on Human Decidula Macrophages and Natural Killer Cells. *PNAS Early Edition*. 2009;1:1-6.
11. Laskowska Marzena and Oleszczuk. Serum Soluble Human Leukocyte Antigen-G in Pregnancies Complicated by Severe Preeclampsia. *Archives of Perinatal Medicine*. 2011;17(3):147-152.
12. Moreau Philippe, Contu Licinio, Alba Francesco, Lai Sara, Simoes Renata, Orru Sandro, Carcassi Carlo, Roger Michel, Rabreau Michele, and Carosella Edgardo D. HLA-G Gene Polymorphism in Human Placentas: Possible Association of G\*0106 Allele with Preeclampsia and Miscarriage. *Biology of Reproduction*. 2008;79:459-467.
13. Hunt Joan S., Jadhav Lalita, Chu Wenjiang, Geraghtyn Daniel E, and Ober Carole. Soluble HLA-G Circulates in Maternal Blood During Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;185: 682-688.
14. Menier Catherine, Freiss Nathalie Rouas, and Carosella Edgardo D. The HLA-G Non Classical MHC Class I Molecule is Expressed in Cancer with Poor Prognosis. Implications in Tumor Escape from Immune System and Clinical Applications. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2008;1:879-886.
15. Hylenius Sine, Andersen Anne-Marie Nybo, Melbye Mads, and Hviid Thomas Vauvert F. Association Between HLA-G Genotype and Risk of Preeclampsia: A Case-Control Study Using Family Triads. *Molecular Human Reproduction*. 2004;10(4):237-246.
16. Sulistyowati S. Ekskresi Protein in MHC Class IB (HLA-G & QA-2) yang Rendah Terhadap Profil Hsp 70 VCAM-1 dan MMP-9 pada Preeklampsia. *Penelitian pada Ibu Hamil dan Hewan Coba Musculus dengan Model Disfungsi Endotel*. 2011.
17. Widayani N. *Fisiologi Plasenta. Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin*. 2011.

18. Kliman H. J. From Trophoblast to Human Placenta. Yale University School of Medicine. 2010.
19. Anonim. ELISA. 2009. [cited: March 20, 2013]. Available from: <http://www.scribd.com/doc/39010855/ELISA.htm>.
20. Hartanto J. Prosedur ELISA HSP 70. 2012. [cited: March 20, 2013]. Available from: <http://www.scribd.com/doc/prosedur-elisa-hsp-70.htm>.
21. Cunningham F. Gary, Leveno Kenneth J., Bloom Steven L., Hauth John C., Rouse Dwight J., Spong Catherine Y. Obstetri Williams Edisi 23 Volume 2. Jakarta: EGC. 2009\

# Laporan Kasus

## KETOASIDOSIS DIABETIK PADA DIABETES MELITUS TIPE I

Dimas Priantono,<sup>1</sup> Abirianty Priandani Araminta,<sup>1</sup> Antari R. Harmani,<sup>1</sup> Toto Suryo Efar,<sup>1</sup> Eka Nurfitri,<sup>2</sup> Bambang Tridjadja<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>2</sup>SMF Anak, Rumah Sakit Fatmawati, Jakarta

<sup>3</sup>Divisi Endokrinologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-Rumah Sakit Umum Pusat Nasional dr. Cipto Mangunkusumo

Korespondensi: dpriantono@yahoo.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Ketoasidosis diabetik (KAD) merupakan keadaan akhir pada kelainan metabolik akibat defisiensi insulin berat. Dibandingkan dengan kegawatan lain di bidang ilmu kesehatan anak, KAD pada DM relatif lebih jarang, tetapi dapat berakibat fatal.

**Ilustrasi Kasus:** Seorang anak perempuan, 14 tahun 3 bulan, berat badan 40 kg, datang ke instalasi gawat darurat dengan keluhan utamalemas yang memberat sejak 1 minggu sebelum masuk rumah sakit. Pasien mengalami penurunan berat badan 5 kg dalam 1 bulan, banyak minum, dan banyak berkemih. Riwayat penyakit dahulu dan keluarga diabetes disangkal. Pasien tampak sakit berat, tampak sesak, pernapasan Kussmaul, kesadaran apatis, pemeriksaan fisis lain dalam batas normal. Leukosit 24.800/mm<sup>3</sup>; gula darah sewaktu (GDS) 1.228 mg/dL; pH 7,139; HCO<sub>3</sub> 4,6 mmol/L; Keton urin +2; HbA1C >15,0. Pasien didiagnosis sebagai KAD pada DM tipe 1. Tatalaksana awal dengan cairan NaCl 0,9% 2000 cc dalam 1 jam, O<sub>2</sub> nasal kanul 3 liter/menit, reguler insulin (RI) 4 IU/jam intravena (IV), RI 10 IU subkutan (SC), sefotaksim 3x1g. Pasien dirawat dengan tatalaksana lanjutan insulin detemir (Levemir<sup>®</sup>) 24 IU malam, insulin aspart (Novorapid<sup>®</sup>) 7-10-7 IU, sefotaksim 3x1g.

**Diskusi:** Pada kasus ini, keluhan utama pasien tidak spesifik untuk DM tipe 1 sehingga pasien awalnya tidak terdiagnosis. Pasien terdiagnosis setelah jatuh dalam kondisi KAD. Diagnosis KAD pada pasien didasarkan atas anamnesis, pemeriksaan fisis, dan terutama pemeriksaan penunjang. Sebagai kesimpulan, penting bagi para dokter agar mampu mendiagnosis dan menatalaksana secara tepat KAD pada DM tipe 1.

**Kata Kunci:** diabetes melitus, ketoasidosis, pediatri

### ABSTRACT

**Introduction:** Diabetic ketoacidosis (DKA) is a terminal condition in metabolic abnormalities caused by severe insulin deficiency. Compared to other emergencies in pediatrics, this condition is relatively rare but can be lethal.

**Case:** A female child, 14 years 3 months old, body weight 40 kilograms, came to emergency department with increased fatigue since 1 week before admission. She lost 5 kilograms in the last month. She also drank and urinated more than usual. There was no relevant past or family medical history. The patient was severely ill, dyspnea, Kussmaul respiration, apatic, other physical examination results were normal. White blood cells (WBC) 24,800/mm<sup>3</sup>; plasma glucose level 1,228 mg/dL; pH 7,139; HCO<sub>3</sub> 4,6 mmol/L; urinary ketone +2; HbA1C >15,0. We diagnosed her as DKA in type I DM. Initial treatment were IV NaCl 0.9% 2000 cc in 1 hour, O<sub>2</sub> 3 liters/minute by nasal cannulae, regular insulin (RI) 4 IU/hour drip IV, RI 10 IU subcutaneous (SC), cefotaxime 3x1g. At the ward, we gave insulin detemir (Levemir<sup>®</sup>) 24 IU at night, insulin aspart (Novorapid<sup>®</sup>) 7-10-7 IU and cefotaxime 3x1g.

**Discussion:** In this case, the chief complaint is not specific, therefore the diagnosis was delayed. This patient was diagnosed after she was already in DKA state. We diagnosed her based on history taking, physical examination and mainly, laboratory studies. We conclude that it is important for general practitioners to be able to diagnose and treat DKA in type I DM.

**Keywords:** diabetes mellitus, ketoacidosis, pediatric

### PENDAHULUAN

Ketoasidosis diabetik (KAD) merupakan keadaan akhir pada kelainan metabolik akibat defisiensi insulin berat.<sup>(1,2)</sup> Kondisi ini dapat

terjadi pada anak dengan atau tanpa diagnosis diabetes melitus (DM) sebelumnya, baik DM tipe 1 maupun tipe 2.<sup>(1,2,3)</sup> Pada anak dengan DM tipe 1, risiko terjadinya KAD adalah 1-10%

per pasien per tahun.<sup>(4)</sup> Di Negara maju sekalipun, 15-70% anak dengan DM datang pertama kali ke fasilitas kesehatan dan didiagnosis sebagai DM setelah jatuh dalam kondisi KAD. Diagnosis KAD pada anak lebih sulit dibandingkan pada orang dewasa, karena sulitnya menggali keluhan dari anamnesis pada anak dengan usia muda.<sup>(5)</sup>

Anak dan remaja yang mengalami KAD harus ditatalaksana secara menyeluruh di pusat kesehatan yang memiliki protokol manajemen KAD dan memiliki pengalaman menangani kasus-kasus serupa.<sup>(6)</sup> Oleh karena itu, melalui laporan kasus ini penulis ingin memberikan salah satu contoh kasus KAD pada anak, penatalaksanaan yang dilakukan, serta telaah terhadap penatalaksanaan tersebut.

## **ILUSTRASI KASUS**

An. PS, perempuan, 14 tahun 3 bulan, datang dengan keluhan emesis yang semakin memberat sejak satu minggu sebelum masuk rumah sakit (SMRS). Tidak ada kelemahan sesisi atau anggota gerak, dan masih dapat beraktivitas ringan. Makan pasien sebelumnya teratur, suka mengemil, tetapi sejak satu minggu terakhir tidak nafsu makan karena mulutnya terasa pahit. Pasien mengeluh nyeri perut di ulu hati, mual, muntah berisi cairan bening sebanyak dua kali. Pasien mengalami penurunan berat badan sebanyak 5 kg dalam satu bulan. Pasien mengeluh banyak minum, banyak BAK dan terbangun untuk BAK di malam hari. BAB normal, tidak diare. Penglihatan kabur dan kesemutan disangkal.

Tiga hari SMRS pasien sempat demam namun tidak terlalu tinggi. Keluhan batuk, sesak nafas, nyeri menelan disangkal. Pasien merasa semakin lemas dan tidak nafsu makan. Pasien sempat dibawa ke RS,

dilakukan tes Widal namun hasil positif dan pasien dipulangkan. Delapan belas

SMRS pasien merasa sangat tidak enak badan sehingga dibawa oleh orang tuanya ke RS Prikasih. Di RS Prikasih pasien diperiksa glukosa darah dan hasilnya sangat tinggi. Karena keterbatasan fasilitas pasien kemudian dirujuk ke RS Fatmawati.<sup>2</sup>

Pasien tidak pernah dirawat di RS sebelumnya. Riwayat keluhan yang sama sebelumnya (-), dinyatakan diabetes (-), asma (-), alergi (-). Riwayat sakit tenggorokan dengan demam tinggi disangkal. Riwayat penyakit keluarga, yaitu diabetes melitus (-), hipertensi (+) kakek pasien, penyakit tiroid (-), riwayat sakit jantung (-), sakit paru (-), asma (-), alergi obat/makanan (-).

## **Riwayat Kelahiran dan Tumbuh Kembang**

atau obat-obatan disangkal. Keluhan selama kehamilan juga disangkal. Pasien lahir spontan, cukup bulan, dibantu oleh bidan. Berat badan lahir 2000 gram, panjang lahir 48 cm, langsung menangis. Riwayat biru atau kuning saat lahir disangkal.

Saat ini pasien duduk di kelas III SMP. Prestasi belajar cukup baik, tidak pernah ada riwayat tinggal kelas. Status pubertas A<sub>2</sub>M<sub>3</sub>P<sub>2</sub>. Payudara mulai tumbuh umur 10 tahun, menarche pertama kali dan pertumbuhan rambut pubis pertama dimulai saat usia 11 tahun.

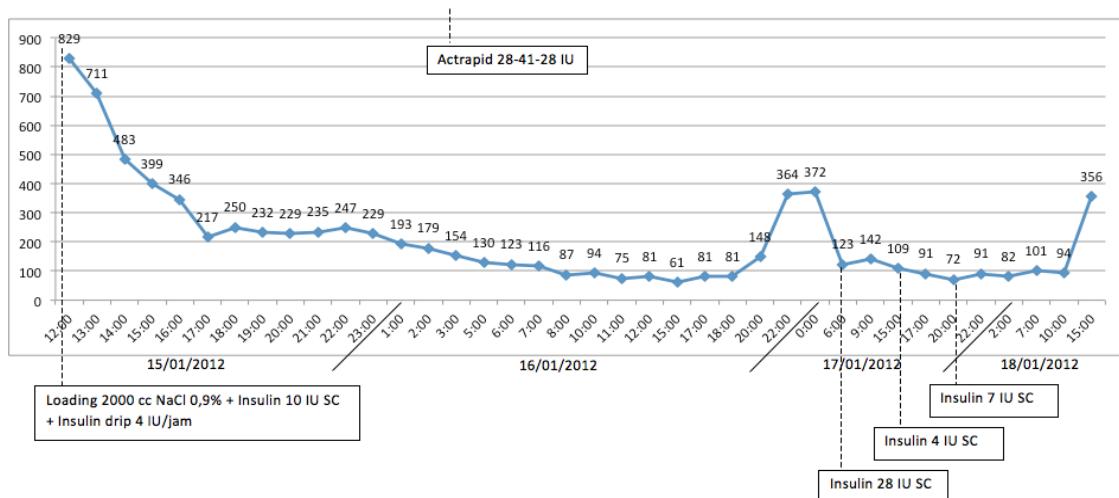
## **Riwayat Nutrisi, Imunisasi, dan Sosial**

asien sehari-hari makan 3x sehari terdiri dari nasi dan lauk pauk sesuai menu keluarga disertai cemilan ringan, berupa biskuit dan kue-kue kecil. Sebelum masuk rumah sakit, napsu makan pasien menurun dan makan hanya sedikit. .



## Pemeriksaan Fisis

Keadaan umum : tampak sakit berat  
 Kesadaran : GCS E3M5V4=12  
 Tekanan darah : 100/60 mmHg  
 Frekuensi nadi : 100x/menit, reguler, isi cukup, ekual di keempat ekstremitas  
 Frekuensi nafas : 30x/menit, reguler, dalam, tipe torako abdominal, irama Kussmaul  
 Suhu : 36,7°C aksila  
 Berat badan : 40 kg  
 Tinggi badan : 156 cm  
 Mata : pupil bulat, isokor, RCL (+/+), RTCL (+/+)  
 konjungtiva pucat (-/-), sklera ikterik (-/-)  
 THT : tonsil T1-T1, faring hiperemis (-), sekret dari telinga (-),  
 nyeri tekan sinus (-), septum deviasi (-)  
 Mulut : oral hygiene baik, mukosa basah  
 Leher : kaku kuduk (-), tiroid dan KGB tidak teraba pembesaran  
 Paru : vesikular +/+, ronkhi (-/-), wheezing (-/-)  
 Jantung : bunyi jantung I-II normal, murmur (-), gallop (-)  
 Abdomen : datar, lemas, distensi (-), venektasi (-), supel, hati dan limpa tidak teraba, nyeri tekan (-), turgor baik, massa (-), timpani, bising usus (+) normal 6x/menit  
 Ekstremitas : akral hangat, CRT <2 detik, edema (-), parut BCG (+)  
 Status gizi : Berat badan = 40 kg Tinggi badan = 156 cm  
 Kesan klinis gizi cukup  
 $IMT = 16,43 \text{ kg/m}^2 = \text{persentil } 10 \rightarrow \text{normal}$   
 $BB/U = \text{persentil } 10 \rightarrow \text{normal}$   
 $TB/U = \text{persentil } 25 \rightarrow \text{normal}$   
 $BB/TB = 40/45 \times 100\% = 88,89\% \rightarrow \text{gizi kurang}$



Gambar 1. Pemantauan gula darah

## Pemeriksaan Laboratorium

Tabel 1. Hasil pemeriksaan laboratorium

	15 Jan	15 Jan	15 Jan	15 Jan	16 Jan	16 Jan	17 Jan	Satuan
<b>Hematologi</b>								
Hb	<b>12,2</b>						<b>11,4</b>	g/dL
Ht	37						32	%
Eritrosit	4,35						3,97	Juta/ $\mu$ L
Leukosit	<b>24.800</b>						<b>20.600</b>	/ $\mu$ L
Trombosit	276.000						166.000	/ $\mu$ L
LED							<b>43</b>	mm
MCV	94,4						80,4	fl
MCH	27,9						28,6	pg
MCHC	29,6						35,6	g/dL
<b>Kimia Klinik</b>								
SGOT	16							U/L
SGPT	14							U/L
Ureum	<b>150</b>							mg/dL
Kreatinin	<b>3,3</b>							mg/dL
GDS	<b>1.228</b>	<b>1.414</b>	<b>711</b>	<b>829</b>				mg/dL
Na	141		<b>159</b>	<b>165</b>		<b>160</b>	<b>154</b>	mmol/L
K	<b>5,4</b>		4,61	<b>5,48</b>		<b>2,35</b>	3,82	mmol/L
Cl	<b>90</b>		<b>112</b>	<b>109</b>		<b>125</b>	<b>110</b>	mmol/L
Keton	4,40							mmol/L
<b>Gas Darah</b>								
pH	<b>7,139</b>	<b>7,106</b>	7,419	<b>7,509</b>	<b>7,463</b>	<b>7,538</b>		
PCO <sub>2</sub>	<b>14</b>	<b>6,3</b>	<b>24,5</b>	<b>18,7</b>	<b>19,6</b>	<b>24,7</b>		mmHg
PO <sub>2</sub>	<b>37,6</b>	190,3	115,4	186,6	178,3	140,8		mmHg
HCO <sub>3</sub>	<b>4,6</b>	<b>1,9</b>	<b>15,5</b>	<b>14,6</b>	<b>13,7</b>	<b>20,6</b>		mmol/L
SaO <sub>2</sub>	<b>57,4</b>	98,9	98,4	99,4	99,3	99,1		%
BE	<b>-21,9</b>	<b>-24,8</b>	<b>-6,9</b>	<b>-5,61</b>	-7,3	-0,2		mmol/L
TCO <sub>2</sub>	<b>5,1</b>	<b>2,1</b>	<b>16,3</b>	<b>15,1</b>	<b>14,3</b>	21,3		mmol/L
<b>Urinalisa</b>								
Urobilinogen		0,2	0,2					
Protein		<b>Trace</b>	<b>1+</b>					
BJ		$\leq$ 1,005	$\leq$ 1,005					
Bilirubin		Negatif	Negatif					
Keton		<b>2+</b>	<b>2+</b>					
Nitrit		Negatif	Negatif					
pH		5,0	5,5					
Leukosit		Negatif	<b>Trace</b>					
Hb		<b>3+</b>	<b>3+</b>					
Glukosa		<b>3+</b>	<b>3+</b>					
Warna		Kuning	Kuning					
Kejernihan		Jernih	<b>S/</b>					
Epitel		1+	1+					
Leukosit		3-4	3-5					
Eritrosit		<b>&gt;50</b>	<b>50</b>					
Silinder		Negatif	Negatif					
Kristal		Negatif	Negatif					
Bakteri		Negatif	Negatif					

Hasil pemeriksaan laboratorium khusus ( Januari 2012), yaitu  $<0,10$ (normal $0,9-7,1$ ) dan  **$>15,0$** (normal 4,5 – 6,3). Pemeriksaan tanggal 17 Januari 2012: eukosit $20.600$ , hitung jenis

0/1/**84**/**12**/**2**, retikulosit 6,3, eroimunologiASTO (**+**), dan CRP **29**. Dari hasil morfologi darah tepi tersebut didapatkan kesan leukositosis. Pemeriksaan foto polos toraks PA didapatkan kesan paru dan jantung dalam batas normal.

## Diagnosis, Tata Laksana, dan Prognosis

Dari hasil anamnesis dan pemeriksaan di atas, pasien didiagnosis sebagai ketoasidosis diabetik pada diabetes melitus tipe 1. Tata laksana yang diberikan antara lain *loading* NaCl 0,9% 800 cc dalam 1 jam, dilanjutkan rumatan 3800 cc /48 jam. Selain itu, juga diberikan O<sub>2</sub>nasal kanul 3 lpm, reguler insulin 4 IU/jam drip IV, RI 10 IU SC untuk koreksi tambahan, dan sefotaksim 3x1g. Prognosis pasien yaitu *d vitam bonam, d fungtionam bonam, dan ad sanasionam dubia ad bonam*.

## DISKUSI

Ketoasidosis diabetik (KAD) merupakan keadaan akhir pada kelainan metabolik akibat defisiensi insulin berat. KAD juga dapat terjadi akibat gangguan efektivitas kerja insulin, misalnya pada keadaan stres, ketika terjadi sekresi hormon *counter-regulatory* yang menghambat kerja insulin. Kejadian KAD pada anak dengan diabetes awitan baru sekitar 20-40%. Selain itu, terjadi pada anak yang tidak menggunakan insulin sesuai dosis (kekurangan) dan pada anak dengan penyakit yang tidak teratasi. KAD dapat diklasifikasikan menjadi ringan, sedang, berat. Pada KAD, terjadi ketonuria berat, peningkatan *anion gap*, penurunan bikarbonat serum (atau TCO<sub>2</sub>) dan pH, serta peningkatan osmolaritas serum, yang menandakan dehidrasi hipertonik.<sup>(1-6)</sup>

Menurut Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) 2010, diagnosis KAD ditegakkan apabila terdapat hiperglikemia, bila kadar gula darah >11mmol/L (sekitar 200mg/dL); pH darah vena <7,3, atau bikarbonat <15 mmol/L; serta

ketonemia dan ketonuria.<sup>2</sup>Dari anamnesis didapatkan gejala diabetes melitus: polidipsia, poliuria, polifagia, nokturia, enuresis, dan anak lemah (*malaise*); riwayat penurunan berat badan dalam beberapa waktu terakhir yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Selain itu, juga dapat ditemukan nyeri perut, mual, muntah tanpa diare, jamur mulut atau jamur pada alat kelamin, dan keputihan, dehidrasi, hiperpnea, napas berbau aseton, syok dengan atau tanpa koma. Dicurigai KAD apabila ditemukan dehidrasi berat namun masih terjadi poliuria.<sup>(2,5,6)</sup>Pada pemeriksaan fisis pasien dengan KAD, dapat ditemui gejala asidosis, dehidrasi dengan atau tanpa syok; pernapasan Kussmaul (pada kasus yang berat dapat terjadi depresi napas); mual, muntah, dan sakit perut seperti akut abdomen; penurunan kesadaran hingga koma; demam; napas berbau aseton; serta peningkatan produksi urin.<sup>(2,5,6)</sup>

ada kasus pasien ini, diagnosis diabetes melitus tipe 1 dengan riwayat KAD ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pasien adalah seorang anak perempuan usia 14 tahun yang dibawa ke rumah sakit dengan keluhan lemas yang semakin memberat sejak satu minggu SMRS. Gejala yang dialami pasien sesuai dengan gejala klinis KAD. Pasien tidak memiliki riwayat klinis DM, tetapi dari data epidemiologi KAD terjadi pada 20-40% kasus DM awitan baru. Pasien juga mengeluhkan polidipsia, poliuria, nokturia, *malaise*, dan penurunan berat badan, yang merupakan gejala khas DM. Pasien ini juga mengeluhkan nyeri perut, mual, dan muntah tanpa diare, yang menyokong diagnosis DM.<sup>(1-6)</sup>

Pada pemeriksaan fisis, didapat tanda-tanda dehidrasi disertai pola pernapasan Kussmaul, yang khas untuk KAD. Dari pemeriksaan penunjang didapatkan gula darah sewaktu berdasarkan glukometer "high", dengan pemeriksaan darah vena didapatkan GDS 1.228 mg/dL; pH 7,139; bikarbonat 4,6 mmol/L; keton darah 4,4 mmol/L; dan keton urin 2+. Dari hasil anamnesis, pemeriksaan fisis, dan penunjang, kami menegakkandiagnosis ketoasidosis diabetik.<sup>(2,5,6)</sup>

atalaksana ketoasidosis diabetik pada pasien diberikan sesuai protokol IDAI. Tatalaksana untuk pasien terdiri dari terapi cairan, insulin, dan elektrolit. Kebutuhan cairan untuk pasien pada kasus ini, sesuai dengan protokol IDAI, yaitu 20 cc/kgBB untuk satu jam pertama, dilanjutkan dengan rumatan. Insulin diberikan juga masih dalam batas sesuai protokol, yaitu 2-4 U/jam. Setelah melakukan penghitungan kadar natrium terkoreksi, ternyata pasien tidak memerlukan koreksi. Pada kasus ini, tidak diberikan koreksi kalium karena diharapkan asupan oral pasien dapat mencukupi. Hal ini tidak sesuai dengan protokol, dan ternyata pasien selama perawatan mengalami hipokalemia sehingga dikoreksi secara parenteral. Dengan tatalaksana di atas, pasien mengalami perbaikan secara klinis. Seharusnya, diberikan kalium sejak awal resusitasi, dengan dosis 5 mEq/kgBB/hari, dengan konsentrasi 20-40 mEq/L, kecepatan  $\leq 0,5$  mEq/kg/jam.<sup>2</sup> Pengontrolan gula darah yang optimal dilakukan secara titrasi insulin, hingga dicapai kadar yang sesuai untuk pasien, tanpa mengakibatkan hiperglikemia.

Selain itu, aspek lain yang belum dilakukan pada pasien ini adalah pemantauan keberhasilan terapi dari segi ketosis. Seharusnya, pasien diperiksa apakah masih terdapat keton pada urinnya. Diharapkan sudah tidak ditemukan keton pada urin. Di samping itu, juga terdapat tanda-tanda bahaya yang perlu diperhatikan, antara lain dehidrasi berat dan renjatan, asidosis berat dan serum K yang rendah, hipernatremia, hiponatremia, sertapenurunan kesadaran saat pemberian terapi yang menunjukkan adanya edema serebri.<sup>(2)</sup> Oleh karena itu, dalam mengelola KAD, diagnosis, tatalaksana, dan pemantauan harus dilakukan secara komprehensif dan sesuai protokol, agar dapat dicapai kualitas hidup pasien yang lebih baik.

## SIMPULAN

Berdasarkan pembahasan di atas, dapat disimpulkan bahwa kunci dari manajemen KAD adalah diagnosis, tatalaksana, dan pemantauan yang baik. Diagnosis harus dilakukan secaratepat. Tatalaksana harus mencakup terapi cairan, insulin, koreksi gangguan elektrolit, pemantauan, dan penanganan infeksi. Kasus di atas dapat menjadi pelajaran dalam mengelola KAD, misalnya bahwa koreksi kalium harus diberikan sejak awal resusitasi agar tidak menimbulkan hipokalemia di kemudian hari. Pemantauan yang baik juga dapat membantu mengenali gangguan elektrolit ini secara lebih dini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Alemzadeh R, Wyatt DT. Type 1 diabetes mellitus. Dalam: Behrman RE,

Kliegman RM, Jenson. Nelson textbook of pediatrics. Edisi ke-19. Philadelphia:Saunders Elsevier. 2003. h.1948-67.

2. Batubara JRL, Tridjaja B, Pulungan AB, Aditiawati, Soenggoro EP, Faizi M, et al. Ketoasidosis diabetik. Dalam:Pudjadi AH, Hegar B, Handryastuti S, Idris NS, Gandaputra EP, Harmoniati ED. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2010.h.165-9.

3. Alemzadeh R, Wyatt DT. Diabetes mellitus-introduction and classification. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson. Nelson textbook of pediatrics. Edisi ke-19. Philadelphia:Saunders Elsevier. 2011. h.1947-8.

4. Norris AW, Wolfsdorf JI. Diabetes mellitus. Dalam: Brook CGD, Clayton PE, Brown RS. Brook's clinical pediatric endocrinology. Edisi ke-6. West Sussex: Blackwell Publishing Limited. 2009. h.458-99.

5. Wolfsdorf J, Glaser NG, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents-a consensus statement from the american diabetes association. Diabetes Care 2006 May;29(5):1150-6.

6. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, DungerDM Edge J, Lee W, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium-diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. Pediatric Diabetes 2009; 10(Suppl. 12):118-33.

[www.bimkes.org](http://www.bimkes.org)



**JIMKI**  
Jurnal Ilmiah Mahasiswa  
Kedokteran Indonesia



**BIMKES**  
Berkala Ilmiah mahasiswa Kesehatan Indonesia



9 772302 639004