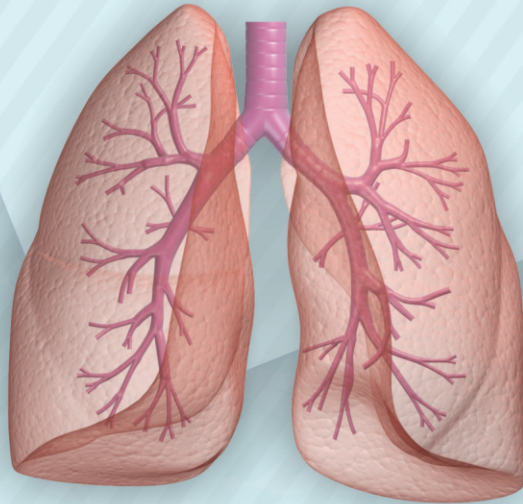




**PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA (PDPI)  
CABANG SURAKARTA**



**PERTEMUAN ILMIAH RESPIROLOGI  
(PIR) 2015 NASIONAL**

*Tema :*

*Kedokteran Respirasi Untuk Dokter Layanan Primer*

**Surakarta, 11 - 12 April 2015**

**Proceeding Book**

Kumpulan Makalah

**PERTEMUAN ILMIAH RESPIROLOGI (PIR) 2015 NASIONAL**

Tema:

**"Kedokteran Respirasi Untuk Dokter Layanan Primer"**

**The Sunan Hotel Solo  
11 – 12 April 2015**

Sanksi Pelanggaran Pasal 72

Undang-undang Nomor 19 Tahun 2002

Perubahan atas Undang-undang Nomor 7 Tahun 1987

Perubahan atas Undang-undang Nomor 6 Tahun 1982

Tentang Hak Cipta

1. Barang siapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp. 1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp. 5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
2. Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud dalam ayat (1), dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp. 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

Kumpulan Makalah

**PERTEMUAN ILMIAH RESPIROLOGI (PIR) 2015 NASIONAL**

Tema:

**"Kedokteran Respirasi Untuk Dokter Layanan Primer"**

**The Sunan Hotel Solo  
11 – 12 April 2015**

SEBELAS MARET UNIVERSITY PRESS

## **Perpustakaan Nasional : Katalog Dalam Terbitan (KDT)**

### **Panitia PIR 2015 Nasional**

*Kumpulan Makalah Pertemuan Ilmiah Respirologi (PIR) 2013 Nasional  
"Kedokteran Respirasi Untuk Dokter Layanan Primer"*. Cetakan 1 . Surakarta .  
UNS Press . 2015  
xiii + 213 hal; 24,5 cm

### **Kumpulan Makalah**

#### **PERTEMUAN ILMIAH RESPIROLOGI (PIR) 2015 NASIONAL**

*"Kedokteran Respirasi Untuk Dokter Layanan Primer"*

Hak Cipta© Panitia PIR 2015 Nasional

### **Editor**

Suradi  
Reviono  
Yusup Subagio Sutanto  
Allen Widisanto

### **Ilustrasi Sampul**

Waluyo

### **Penerbit & Percetakan**

UPT Penerbitan dan Percetakan UNS (UNS Press)  
Jl. Ir. Sutami 36A Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia 57126  
Telp. 0271-646994 Psw. 341 Fax. 0271-7890628  
Website : [www.unspress.uns.ac.id](http://www.unspress.uns.ac.id)  
Email : [unspress@uns.ac.id](mailto:unspress@uns.ac.id)

Cetakan pertama, April 2015

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang  
*All Right Reserved*

**ISBN 978-979-498-971-5**

## **Kata Pengantar**

Dengan mengucapkan puji syukur kehadirat Allah SWT PDPI Cabang Surakarta telah secara rutin menyelenggarakan Pertemuan Ilmiah Respirologi sejak tahun 2001 sampai saat ini kami tetap berkomitmen untuk ikut serta berkontribusi menyampaikan perkembangan ilmu kedokteran respirasi baik dari tingkat layanan primer sampai layanan spesialisasi pada penyelenggaraan kali ini dicoba diangkat tema kedokteran respirasi untuk dokter layanan primer.

Beberapa masalah kedokteran respirasi yang berada pada layanan primer antara lain tatalaksanaan pneumonia, hemoptisis, edema paru dan juga deteksi dini kanker paru telah disampaikan karena kasus tersebut cukup banyak dimasyarakat. Selain masalah pada tataran layanan primer tentunya akan dilengkapi dengan layanan spesialisasi antara lain tentang TB-MDR, OSA (Obstruktif Sleep Apneu), ACOS (Asma COPD Overlap Syndrome), EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) pada kanker paru serta peran pemeriksaan molekuler pada program pengendalian tuberkulosis

Beberapa makalah tersebut telah kami sajikan dalam proceeding book sehingga akan lebih mudah memahami substansi yang disampaikan oleh penulis. Meskipun demikian tentunya masih banyak kekurangan dalam penyampaian makalah ini, selanjutnya kritik, usul dan saran yang konstruktif sangat kami harapkan demi perbaikan penyelenggaraan Pertemuan Ilmiah Respirologi di masa yang akan datang semoga membawa manfaat. Amin.

Ketua Panitia

## DAFTAR ISI

	Halaman
Kata Pengantar .....	v
Daftar Isi.....	vi
Jadwal Acara .....	viii
BENEFIT OF RELIEVER CONTAINING CORTICOSTEROID IN ASTHMA CONTROL .....	1
<i>Suradi, Risky I., Hendra A., Diana K.S.</i>	
ASTHMA COPD OVERLAP SYNDROME (ACOS) .....	16
<i>Riana Sari</i>	
HOW TO DIAGNOSE CAP APPROPRIATELY AND HOW SHOULD WE DO.....	27
<i>Priyanti Z Soepandi</i>	
COPD THE SILENT KILLER .....	29
<i>Suradi, Hartanto</i>	
UPDATE : EBOLA HEMORRAGIC FEVER .....	44
<i>Dhani Redhono</i>	
MERS : A NEW MEMBER IN CORONA VIRUS .....	56
<i>Harsini</i>	
PERAN MIKROBIOLOGI DALAM PENGENDALIAN <i>EMERGING INFECTIONS DISEASES (EIDS)</i> KHUSUSNYA EBOLA DAN MERS- CoV.....	76
<i>Leli Saptawati</i>	
KONTRIBUSI DOKTER PELAYANAN PRIMER TERHADAP DETEKSI DINI & PENATALAKSANAAN KANKER PARU .....	83
<i>Ana Rima, Eddy Surjanto</i>	

THE IMPORTANCE OF EGFR MUTATION STATUS FOR LUNG CANCER TREATMENT.....	85
<i>Ahmad R. H. Utomo PhD</i>	
PENATALAKSANAAN ASMA AKUT DI PUSKESMAS .....	86
<i>Faisal Yunus</i>	
HIGH DOSE N-ACETYLCYSTEINE IN COPD: FOCUS ON SMALL AIRWAYS FUNCTION.....	88
<i>Muhammad Amin</i>	
OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA WHAT IS THE IMPACT? .....	99
<i>Allen Widysanto<sup>1</sup>, J.Michelle Widysanto, Hermawan Rachman</i>	
TUBERCULOSIS AND HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV): BOTH SIDE OF STORY.....	104
<i>Jatu Aphridasari, Samuel</i>	
<i>MULTY DRUG-RESISTANT (MDR-TB): MANAGEMENT AND REFERRAL SYSTEM.....</i>	118
<i>Harsini</i>	
TUBERCULOSIS IN MOLECULAR PERSPECTIVE: WHAT NEW? .	135
<i>Reviono, Widya</i>	
KEMOTERAPI PADA KANKER PARU KARSINOMA BUKAN SEL KECIL (KPKBSK) .....	143
<i>Ana Rima, Eddy Surjanto</i>	
ASTHMA EXACERBATION MANAGEMENT FOR QUICK AND SAFETY RESULT .....	145
<i>Suradi, Wisuda Moniqa S</i>	
CURRENT MANAGEMENT OF HEMOPTYSIS IN DAILY PRACTICE .....	165
<i>Yusup Subagio Sutanto, Magdalena Sutanto</i>	



FIRST AID IN LIFE THREATENING PNEUMOTHORAX.....	181
<i>Kurniyanto</i>	
EARLY DETECTION OF NON CARDIOGENIC PULMONARY EDEMA .....	187
<i>Farih Raharjo, Ari Kuncoro</i>	
DOKTER LAYANAN PRIMER IIMPLIKASINYA TERHADAP PENDIDIKAN DOKTER .....	200
<i>Hartono</i>	

## JADWAL ACARA

---

### Symposium Day 1 ( Saturday April 11th, 2015 )

---

07.15 – 08.00 Re-Registration  
08.00 – 08.30 Opening

---

#### Symposia 1 Moderator : **Dr. Ana Rima Setijadi, Sp.P(K)Onk**

---

Topic Asthma  
08.30-08.50 **Prof. DR. Dr. Suradi, Sp.P(K), MARS**  
Benefit of reliever containing corticosteroid  
in asthma control  
08.50-09.10 **Dr. Riana Sari, Sp.P**  
Asthma COPD Overlap Syndrome (ACOS) :  
what do we know?  
09.10-09.25 Discussion

---

#### Symposia 2 Moderator : **DR. Dr. Reviono, Sp.P(K)**

---

Topic Update Therapy: How to manage patients with  
Community Acquired Pneumonia (CAP)  
comprehensive  
09.25-09.45 **DR. Dr. Prijanti Soepandi, Sp.P(K)**  
How to diagnose CAP appropriately and  
how should we do?  
09.45-10.05 **DR. Dr. Erlina Burhan, Sp.P (K)**  
How to manage patients with CAP and  
how to treat them ?  
10.05-10.20 Discussion  
10.20-10.30 Coffee Break

---

#### Symposia 3 Moderator : **Dr. Windu Prasetyo, Sp.P**

---

Topic Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)  
10.30-10.50 **Prof. DR. Dr. Suradi, Sp.P(K), MARS**  
COPD: the silent killer  
10.50-11.10 **Dr. Ana Rima Setijadi, Sp.P(K)Onk**  
A breakthrough innovation device for COPD  
treatment  
11.10-11.25 Discussion

---

Symposia 4	Moderator : <b>Dr. Dewi Nurul Makhubah, Sp.P,M.Kes</b>
Topic	Middle East Respiratory Syndrome (MERS) VS Ebola
11.25-11.45	<b>Dr. Dhani Redhono, SpPD-KPTI, FINASIM</b> Ebola : the virus facts
11.45-12.05	<b>Dr. Harsini, SpP(K)</b> MERS: a new member in corona virus
12.05-12.25	<b>Dr. Lely Saptawati, Sp.MK</b> Microbiology approach in Emerging infectious diseases
12.25-12.40	Discussion
12.40-13.10	Lunch
Symposia 5	Moderator : <b>Dr. Megantara, Sp.P</b>
Topic	Lung cancer: Where are we ?
13.10-13.30	<b>Dr. Ana Rima Setijadi, Sp.P(K)Onk</b> Primary care contribution in early detection and treatment of lung cancer
13.30-13.50	<b>Dr. Ahmad Hutomo, PhD</b> The importance of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) mutation status for lung cancer treatment
13.50-14.05	Discussion
Symposia 6	Moderator : <b>Dr. Jatu Aphridasari Sp.P(K)</b>
Topic	Obstructive Lung Diseases
14.05-14.25	<b>DR. Dr. Allen Widysanto Sp.P, TTS</b> Obstructive Sleep Apnea (OSA) : what is the impact ?
14.25-14.45	<b>Prof. DR. Dr. Faisal Yunus, Ph.D, Sp.P(K)</b> Acute asthma management in primary health care settings
14.45-15.05	<b>Prof. DR. Dr. M. Amin, Sp.P(K)</b> Smoking cessation in pulmonary diseases
15.05-15.20	Discussion

Symposia 7	Moderator : <b>Dr. Hadi Subroto, Sp.P(K), MARS</b>
Topic	Never-ending Tuberculosis
15.20-15.40	<b>Dr. Jatu Aphridasari, Sp.P(K)</b> Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus (HIV) : Both side of story
15.40-16.00	<b>Dr. Harsini, Sp.P(K)</b> Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB): management and referral system
16.00-16.20	<b>DR. Dr. Reviono, Sp.P(K)</b> Tuberculosis in molecular perspective: what's new ?
16.20-16.30	Discussion

### Symposium Day 2 ( Sunday April 12th, 2015 )

#### Meet The Experts + Plenary Lecture 1

Topic	Respiratory Disorders
08.00-08.45	<b>Prof. DR. Dr. Suradi, Sp.P(K),MARS</b> <b>Dr. Yusup Subagio Sutanto, Sp.P(K)</b> <b>DR. Dr. Reviono, Sp.P(K)</b> <b>Dr. Ana Rima Setijadi, Sp.P(K)Onk</b>
Topic	Evidence based medicine of respiratory cases in primary health care
08.45-09.15	<b>Prof. DR. Dr. Tjandra Yoga Aditama, Sp.P(K), MARS, DTM&amp;H, DTCE</b>

#### Symposia 8 Moderator : **Dr. Chrisianto Edi Nugroho, Sp.P**

Topic	Primary care physician: do controversies remain?
09.15-09.35	<b>Prof. DR. Dr. Hartono, Msi</b> Implication of primary care physician in recent medical education
09.35-09.55	<b>Dr. Rorry Hartono, Sp.F, M.H</b> Fraud in primary care physician
09.55-10.15	<b>Dr. Agus Purwono, MM, AAK</b> Jaminan Kesehatan Nasional (JKN): challenges and hopes
10.15-10.30	Discussion
10.30-10.45	Coffee Break

---

**Symposia 9** Moderator : **Dr. Kristanto Yuli Yarsa,Sp.B(K),Onk**

---

Topic Premetrexed for first line non small cell lung cancer (NSCLC) treatment

10.45-11.05 **Dr. Ana Rima Setijadi, Sp.P(K)Onk**  
Management of chemotherapy in NSCLC

11.05-11.25 **Dr. Hartono Salim**  
Alimta as 1st line therapy in NSCLC

11.25-11.40 Discussion

---

**Symposia 10** Moderator : **Dr. Enny S. Sardjono, Sp.P**

---

Topic : Emergency asthma management with therapy inhalation for better quality of life

11.40-12.00 **Prof. DR. Dr. Suradi, Sp.P(K), MARS**  
Asthma exacerbation management for quick and safety result

12.00-12.35 **Dr. Ana Rima Setijadi, Sp.P(K) Onk**  
Inhalation therapy in asthma management

12.35-12.35 Diskusi

12.35-13.15 Lunch

---

**Plenary Lecture 2**

---

13.15-13.35 **Prof. DR. Dr. Akmal Taher, Sp.U(K)**  
Roadmap Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) & primary care physician in respiratory diseases referral system

13.35-13.45 Discussion

---

**Symposia 11** Moderator : **Dr. Juli Purnomo, Sp.P**

---

Topic: The role of primary care physician in emergency Respiratory

13.45-14.05 **Dr. Yusup Subagio Sutanto, Sp.P(K)**  
Current management of hemoptysis in daily practice

14.05-14.25 **Dr. Kurniyanto, Sp.P**  
First aid in life threatening pneumothorax

- 14.25-14.45 **Dr. Farih Raharjo, Sp.P, Mkes**  
Early detection on non cardiogenic pulmonary edema
- 14.45-15.00 Discussion
- 15.00-15.15 Door prize
- 15.15-15.30 Closing
-



# BENEFIT OF RELIEVER CONTAINING CORTICOSTEROID IN ASTHMA CONTROL

Suradi, Risky I., Hendra A., Diana K.S.

Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNS/  
KSM Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta

---

## ABSTRAK

Asma adalah gangguan inflamasi kronik saluran napas yang melibatkan banyak sel dan elemennya. Interaksi faktor penjamu dan faktor lingkungan menjadi penting untuk asma. Terapi kortikosteroid merupakan pengobatan jangka panjang dan efektif untuk mengontrol asma. Kortikosteroid berfungsi menekan proses inflamasi dan mencegah gejala eksaserbasi pada penderita asma. Terapi asma terbaru menjadi lebih selektif dan mempunyai durasi waktu yang lebih baik. Standar terapi asma adalah inhaler kombinasi *long acting*  $\beta_2$  agonists (LABA) dengan glukokortikosteroid yang akan meningkatkan kontrol asma. Terapi kombinasi  $\beta_2$  agonis kerja lama dan glukokortikosteroid inhalasi saat ini adalah salmeterol/fluticasone propionate dan budesonide/formoterol. Formoterol menurunkan kejadian eksaserbasi dibandingkan salmeterol melalui efek proteksi bronkus.

## PENDAHULUAN

Asma merupakan salah satu masalah kesehatan di dunia. Jumlah penderita asma diperkirakan 300 juta orang dan terus meningkat setiap tahun sehingga diperkirakan terdapat pertambahan 100 juta penderita asma pada tahun 2025.<sup>1,2</sup> Asma adalah gangguan inflamasi kronik saluran napas yang melibatkan banyak sel dan elemennya. Inflamasi kronik menyebabkan peningkatan responsif jalan napas menimbulkan gejala episodik berulang berupa mengi, sesak napas, dada terasa berat dan batuk terutama malam atau dini hari.<sup>1,2</sup>



Asma terjadi karena interaksi faktor penjamu dan faktor lingkungan. Faktor penjamu yang mempengaruhi perkembangan asma antara lain faktor genetik yaitu gen predisposisi atopi dan gen predisposisi hiperresponsif saluran napas, obesitas serta jenis kelamin. Faktor lingkungan mempengaruhi individu yang mempunyai kecenderungan asma berkembang menjadi asma, menyebabkan eksaserbasi atau gejala asma menetap antara lain alergen, infeksi saluran napas, sensitisasi lingkungan kerja, asap rokok, polusi udara dan diet.<sup>1,2</sup>

Terapi kortikosteroid merupakan pengobatan jangka panjang dan efektif untuk mengontrol asma. Kortikosteroid berfungsi menekan proses inflamasi dan mencegah gejala eksaserbasi pada penderita asma. Penderita asma berat yang tidak respons dengan kortikosteroid inhalasi dosis tinggi membutuhkan rumatan kortikosteroid oral sebagai pengontrol. Penderita asma perokok dan bekas perokok menunjukkan efek resisten kortikosteroid lebih besar dibanding bukan perokok. Asap rokok merupakan stres oksidatif dan mempengaruhi fungsi kortikosteroid.<sup>2,3</sup>

Obat-obatan dan terapi asma saat ini telah berkembang dan berevolusi menjadi lebih efektif melalui penelitian-penelitian terbaru. Terapi asma terbaru menjadi lebih selektif dan mempunyai durasi waktu yang lebih baik. Standar terapi asma adalah inhaler kombinasi *long acting*  $\beta_2$  *agonists* (LABA) dan glukokortikosteroid yang akan meningkatkan kontrol asma.<sup>3</sup> Terapi kombinasi glukokortikosteroid dan LABA orang dewasa dan anak menurunkan angka eksaserbasi. Kombinasi glukokortikosteroid inhalasi dan LABA sebagai terapi *maintenance* asma tingkat menengah dan berat telah direkomendasikan pada *guidelines* asma terbaru.<sup>4,5</sup>

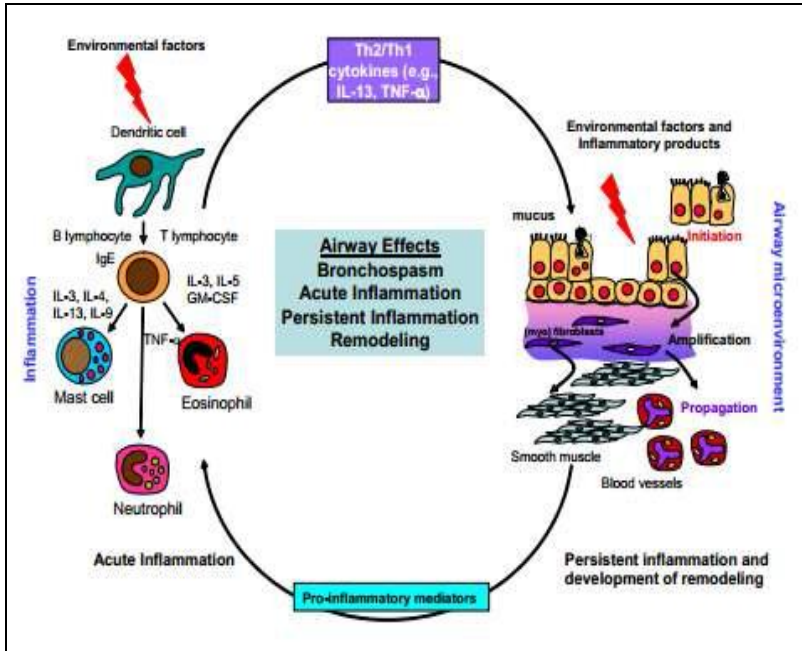
## **PATOGENESIS ASMA**

Asma disebabkan sejumlah faktor antara lain alergen, virus dan iritan yang menginduksi respons inflamasi akut terdiri dari reaksi asma tipe cepat dan tipe lambat. Reaksi asma tipe cepat berlangsung dalam hitungan menit mencapai puncak dalam 15 jam dan berkurang dalam

waktu 1 jam. Reaksi asma tipe lambat muncul 6-9 jam setelah terpajan dengan alergen.<sup>3</sup>

Inflamasi pada saluran napas penderita asma dimulai dari inflamasi sel limfosit T yang terdiri dari *cluster differentiation 4* (CD4+) atau T *helper* (Th). T *helper* yang berperan dalam patogenesis asma adalah Th2 mengeluarkan sitokin inflamasi seperti interleukin (IL) 4, IL-5, IL-6, IL-10 dan IL-13 yang berfungsi meningkatkan fungsi inflamasi saluran napas dan meningkatkan produksi imunoglobulin (Ig) E dan fungsi sel mast.<sup>2,3</sup>

Alergen yang terinhalasi akan mengaktifkan fungsi sel mast yang berikatan dengan IgE sehingga terjadi pelepasan mediator histamin, *tryptase*, *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$  dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Pelepasan mediator-mediator tersebut menyebabkan inflamasi sehingga terjadi kerusakan jaringan lokal dan menarik limfosit. Regulasi produksi IgE melibatkan interaksi antara *antigen presenting cells* (APC), limfosit B dan T. *Antigen presenting cells* yaitu makrofag dan sel dendritik akan mempresentasikan antigen pada sel CD4+. Mediator proinflamasi disintesis menjadi leukotrien, prostaglandin dan sitokin. Sel epitel yang terpapar antigen inhalasi akan melepaskan *stem-cell factor* (SCF). *Stem-cell factor* berfungsi mempertahankan sel mast tetap berada di permukaan mukosa saluran napas. Alergen merangsang sel dendritik mensekresi beberapa kemokin antara lain *chemokines ligand* (CCL) 17 dan CCL-22. Kemokin tersebut berikatan dengan *chemokine receptor* (CCR) 4 kemudian menarik sel Th2. Keberadaan sel dendritik dipertahankan oleh *thymic stromallymphopoietin* (TSLP) yang disekresi oleh sel epitel dan sel mast. Sel Th2 mensekresi IL-4 dan IL-13 yang merangsang sel B untuk mensekresi IgE, IL-5, dan IL-9. Interleukin-5 berfungsi merangsang inflamasi eosinofilik dan IL-9 merangsang proliferasi sel mast serta menghambat produksi *interferon gamma* (IFN- $\gamma$ ). Sel epitel saluran napas mensekresi CCL-11 yang berikatan dengan CCR-3 menyebabkan sekresi eosinofil ke dalam saluran napas.<sup>8,9,10</sup> Mekanisme patogenesis asma dijelaskan melalui gambar satu.



Gambar 1. Patogenesis asma

Keterangan: GM-CSF: *granulocyte macrophage colony stimulating factor*; IgE: *immunoglobulin E*; IL-3: *interleukin 3*; IL-4: *interleukin 4*; IL-5: *interleukin 5*; IL-9: *interleukin 9*; IL-13: *interleukin 13*; TNF- $\alpha$ : *tumor necrosis factor alpha* .

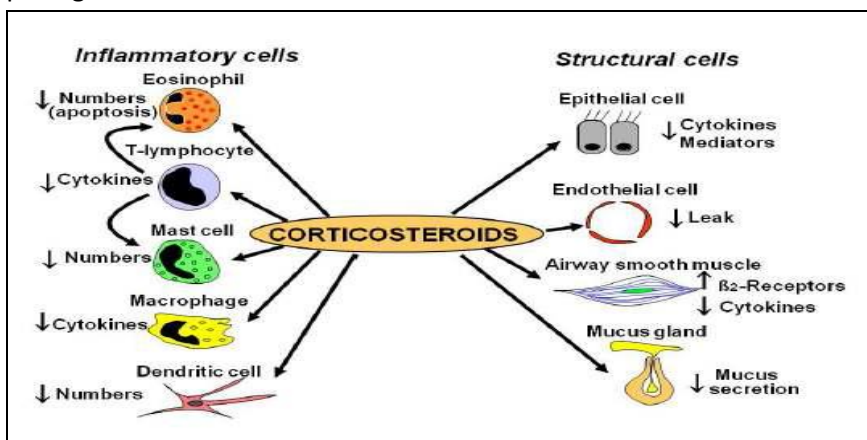
Dikutip dari (6)

## KORTIKOSTEROID

Kortikosteroid merupakan obat yang banyak digunakan untuk mengatasi gangguan imunitas atau inflamasi pada asma. Sejarah dimulai saat Solomon Solis- Cohen pada tahun 1900 dikutip dari 17 seorang dokter dari Amerika Serikat melaporkan manfaat pemberian ekstrak adrenal secara oral dengan efek yang sama dengan kandungan steroid dan adrenalin. Ekstrak adrenal akan dimetabolisme pada penyerapan saluran pencernaan. Dinding usus dan hati mengandung kadar tinggi monoamine oksidase yang menonaktifkan monoamine endogen termasuk katekolamin. Philip Hench *rheumatologist* Mayo Clinic dikutip dari 17 mengamati penderita *rheumatoid arthritis* yang diberikan injeksi ACTH menunjukkan perbaikan klinis. Boardley dkk. dikutip dari 17 dari *Johns Hopkins University* mengatakan bahwa perbaikan klinis juga

didapatkan pada penderita yang menderita asma. Mereka menggambarkan lima penderita asma yang pada awalnya memiliki banyak produksi sputum dengan pemberian suntikan intramuskular (IM) ACTH selama 3 minggu. Penelitian tersebut menunjukkan perbaikan dengan hilangnya sputum.<sup>17</sup> Perkembangan selanjutnya adalah penemuan kortikosteroid inhalasi yang kemudian menjadi terapi lini pertama dalam penatalaksanaan asma persisten.<sup>1,4,7</sup>

Kortikosteroid mengurangi jumlah sel inflamasi saluran napas pada tingkat seluler yaitu eosinofil, limfosit T, sel mast dan sel dendritik. Sel-sel tersebut menghambat perjalanan sel inflamasi ke dalam saluran napas dengan menekan produksi mediator kemotaktik dan molekul adhesi.<sup>7</sup> Mekanisme kerja kortikosteroid pada level seluler dijelaskan pada gambar dua.



Gambar 2. Mekanisme kerja kortikosteroid

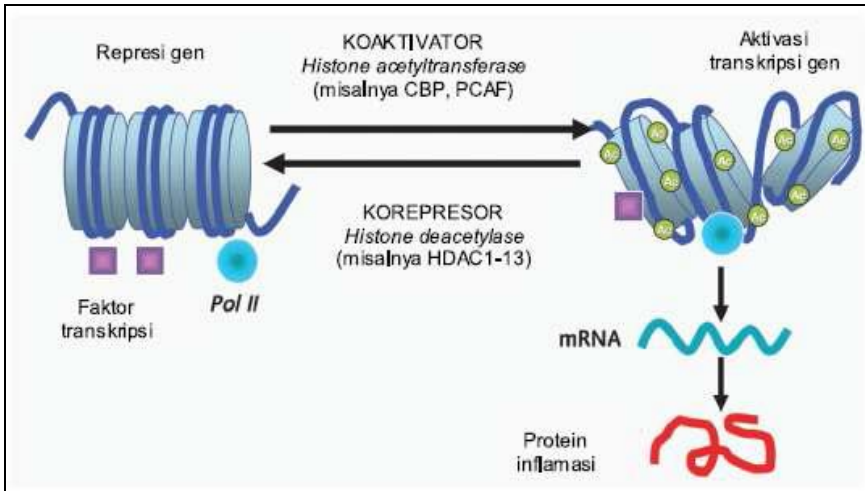
Dikutip dari (4)

Kortikosteroid pada asma memiliki efek antiinflamasi dengan menghambat mediator sel inflamasi. Mekanisme molekuler kortikosteroid adalah *remodelling* kromatin dan ekspresi gen, mekanisme pada reseptor glukokortikoid, aktivasi gen penanda protein antiinflamasi dan inaktivasi gen antiinflamasi.<sup>1,7</sup>

### 1. *Remodelling* kromatin dan ekspresi gen

Kromatin terdiri atas *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan histon merupakan protein dasar pembentuk struktur kromosom. Histon berperan mengaturrekspresi gen dan menentukan gen yang aktif dan

tidak aktif. Histon memiliki ujung N-terminal kaya residu lisin dan menjadi target asetilasi. *Deoxyribonucleic acid* terikat di sekeliling histon untuk mengaktifkan pembentukan *messenger-ribonucleic acid* (mRNA). *Histone acetyltransferase* (HAT) berperan sebagai koaktivator untuk mengaktifkan gen. *Histone deacetylase* (HDAC) berperan sebagai koreseptor menonaktifkan gen.<sup>6</sup> Aktivasi dan represi gen yang diatur oleh histon dijelaskan pada gambar tiga.



Gambar 3. Aktivasi dan represi gen yang diatur oleh histon

Keterangan : CBP : *cyclic adenosine monophosphate receptor element binding protein* ; PCAF: *P300 associated factor* ; HDAC 1-13: *histone deacetylase 1-13*; mRNA: *messenger ribonucleic acid*.

Dikutip dari (3)

## 2. Reseptor glukokortikoid

Kortikosteroid berdifusi secara langsung melewati membran sel dan berikatan dengan *glucocorticoid receptor* (GR) di dalam sitoplasma. *Glucocorticoid receptor alpha* (GR- $\alpha$ ) mengikat kortikosteroid sedang *glucocorticoid receptor beta* (GR- $\beta$ ) dapat berikatan dengan DNA tetapi tidak diaktivasi oleh kortikosteroid.<sup>3,7</sup>

## 3. Aktivasi gen penanda protein antiinflamasi.

Aktivasi gen oleh kortikosteroid berhubungan dengan asetilasi residu lisin 5 dan 6 pada histon 4 (H4) menyebabkan peningkatan transkripsi gen. Reseptor glukokortikoid teraktivasi berikatan dengan GRE pada daerah gen sensitif kortikosteroid dan berikatan dengan

molekul koaktivator misalnya *cyclic adenosine monophosphate receptor element binding protein* (CBP), *P300 associated factor* (PCAF), *steroid reseptor coactivator-1* (SRC-1) dan *GR interacting protein-1* (GRIP-1).<sup>3,7</sup>

#### 4. Inaktivasi gen inflamasi

Kortikosteroid sebagai pengontrol inflamasi bekerja menghambat sintesis protein proinflamasi melalui supresi gen. Penderita asma menunjukkan peningkatan ekspresi berbagai gen inflamasi antara lain sitokin, molekul adhesi enzim inflamasi dan reseptor inflamasi. Gen inflamasi akan diaktivasi oleh berbagai rangsangan inflamasi misalnya interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) atau TNF- $\alpha$ .<sup>3,6</sup>

### TERAPI KOMBINASI

Strategi baru terapi asma, baik pemakaian tunggal inhaler pengontrol dan pelega atau gabungan terapi pengontrol dan pelega menunjukkan manajemen asma secara individual. Terapi kombinasi asma dengan glukokortikosteroid inhalasi dan SABA, LABA atau *leukotriene reseptor antagonists* (LTRA) digunakan untuk mengontrol asma.<sup>8</sup>

#### 1. Beta-2 agonis kerja cepat dan antikolinergik

Beta-2 agonis kerja cepat bekerja pada otot polos saluran napas dengan menstimulasi reseptor  $\beta$ -2 meningkatkan *cyclic adenosine monophosphate* (c-AMP) dan bronkodilatasi. Efek bronkodilatasi timbul sekitar 5 sampai 15 menit, mencapai puncak pada 30-60 menit, dan berakhir sekitar 4-5 jam. Beta-2 agonis kerja cepat merupakan terapi untuk serangan akut asma dan tidak untuk pemakaian sehari-hari.<sup>9</sup>

Antikolinergik atau antimuskarinik diberikan pada kondisi akut. Antikolinergik bekerja pada reseptor muskarinik menghambat efek asetilkolin. Ipratropium bromide adalah salah satu dari antikolinergik, bekerja sekitar 6 jam tetapi kurang poten dibandingkan  $\beta$ -2 agonis kerja cepat.<sup>8,9</sup>

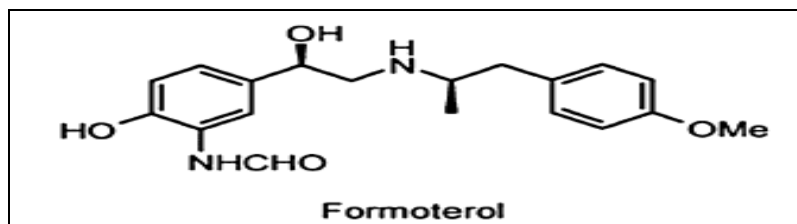
Efek samping terapi kombinasi antikolinergik dan SABA sama dengan pemakaian monoterapi masing-masing obat.<sup>21</sup> Salbutamol / albuterol dapat menimbulkan aritmia dan toleransi obat jika dipakai berulang.<sup>24</sup> Salbutamol mengalami metabolisme pre sistemik dalam mukosa usus dikongjugasi dalam hati membentuk metabolit aktif yang diekskresikan melalui urin. Sekitar 85-90% dosis aerosol ditelan, 10-15% dihisap sebagai obat bebas di saluran napas.<sup>10</sup>

Ipratropium mempunyai efek samping retensi urin akut pada pasien *Benign prostate hipertrophy* (BPH), dan glaukoma akut jika diberikan melalui *face mask*. Ipratropium sulit diabsorpsi secara sistemik dengan kadar  $T_{1/2}$  plasma sekitar 3-4 jam kemudian diekskresikan melalui urin dalam bentuk tidak aktif.<sup>10,11</sup>

## 2. Beta-2 agonis kerja lama dan glukokortikosteroid

Terapi kombinasi  $\beta_2$  agonis kerja lama dan glukokortikosteroid inhalasi saat ini adalah salmeterol / fluticasone propionate dan budesonide / formoterol. Salmeterol dan formoterol adalah  $\beta_2$  agonis kerja lama.<sup>12</sup> Onset bronkodilatasi 15-30 menit lebih lama dibandingkan salbutamol, sehingga pemakaian ditujukan untuk terapi jangka panjang.<sup>10</sup>

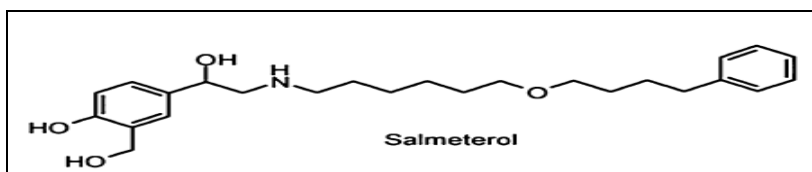
Formoterol merupakan relaksan otot polos poten, mempunyai afinitas dan selektivitas tinggi untuk  $\beta_2$  adreno reseptor. Sifat formoterol terlarut dalam air mempunyai ikatan sedang terhadap lemak berdifusi cepat pada  $\beta_2$ -adreno reseptor sel otot polos saluran napas mengakibatkan efek bronkodilator cepat hampir sama dengan albuterol/salbutamol.<sup>13</sup> Sifat lipofilik formoterol menyebabkan obat bertahan lama di dalam plasma mempengaruhi bersihan mukosilier.<sup>14</sup> Struktur kimiawi formoterol tampak pada gambar empat dibawah ini.



Gambar 4. Struktur kimia formoterol

Dikutip dari (10)

Salmeterol mempunyai efikasi dan onset aksi lebih rendah dibanding formoterol. Salmeterol berdifusi lambat terhadap  $\beta_2$ -adrenoreseptor karena berikatan kuat dengan lemak. Salmeterol tidak mempunyai hubungan antara dosis dan respons. Pemberian salmeterol 50mg dua kali sehari, dibandingkan formoteroldosis ganda memiliki efek proteksi bronkus dan mencegah eksaserbasi.<sup>10,14</sup> Struktur salmeterol tampak pada gambar lima dibawah ini.<sup>10</sup>



Gambar 5. Struktur kimiawi salmeterol

Dikutip dari (10)

Efek sistemik formoterol minimal dibandingkan salbutamol atau terbutalin. Salmeterol mempunyai efek sistemik lama dengan dosis berulang meningkatkan resiko efek samping sistemik  $\beta$  agonis yang persisten.<sup>14</sup>

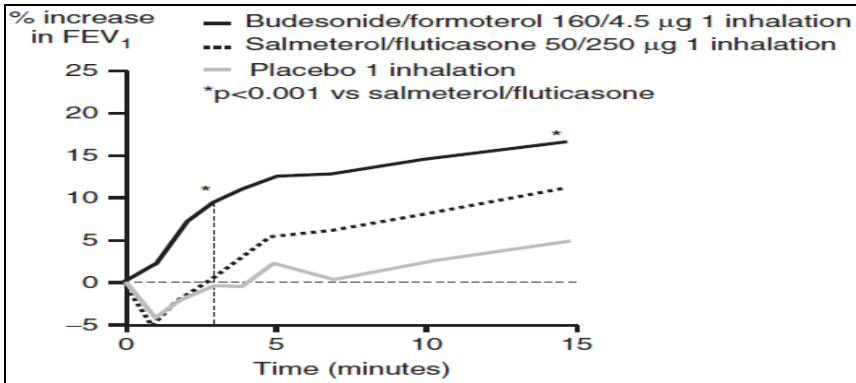
Fluticasone dan budesonide adalah obat antiinflamasi golongan kortikosteroid. Glukokortikosteroid menghambat adhesi molekul sel endotel untuk bermigrasi ke sel inflamasi di daerah peradangan. Fluticasone dan budesonide menghambat produksi sitokin dalam inflamasi sel, aktivasi, dan proliferasi. Glukokortikosteroid mempunyai sifat vasokonstriksi kuat, sehingga mengurangi permeabilitas kapiler daerah peradangan.<sup>13,14</sup>

Budesonide inhalasi mempunyai durasi lama pada jaringan saluran napas memberikan perbaikan signifikan pada fungsi paru.<sup>10,12</sup> Sifat budesonide larut dalam air, terurai di cairan mukosa, dan cepat diserap dalam jaringan saluran napas. Penyerapan budesonide ke dalam jaringan saluran napas tidak terpengaruh oleh fungsi paru. Budesonide terkonjugasi dengan asam lemak intraseluler memperpanjang retensi dosis obat dalam saluran napas.<sup>13</sup>



Kadar fluticasone dipengaruhi oleh fungsi paru pasien asma dan tidak mengalami perubahan intraselular sehingga tidak bertahan lama di saluran napas.<sup>13</sup>

Terapi kombinasi menunjukkan peningkatan fungsi paru dan penurunan angka eksaserbasi.<sup>4,15,25,26</sup> Perbedaan kenaikan nilai  $VEP_1$  terapi kombinasi antara salmeterol / fluticasone dan budesonide / formoterol tampak pada gambar enam dibawah ini.



Gambar 6. Onset aksi bronkodilator pada pemberian 1 kali dosis salmeterol/ fluticasone dan budesonide/formoterol (diukur dari peningkatan  $VEP_1$ )

Dikutip dari (13)

Formoterol menurunkan kejadian eksaserbasi dibandingkan salmeterol melalui efek proteksi bronkus. Beta 2 agonis kerja cepat mempunyai efek bronkodilatasi sementara dan tidak mempunyai efek anti inflamasi.<sup>19,26</sup> Salmeterol kombinasi dengan glukokortikosteroid inhalasi seperti beclometasone menunjukkan efek peningkatan fungsi paru pada pasien asma tidak terkontrol dibandingkan pemakaian tunggal beclometasone dengan peningkatan dosis.<sup>13,14</sup>

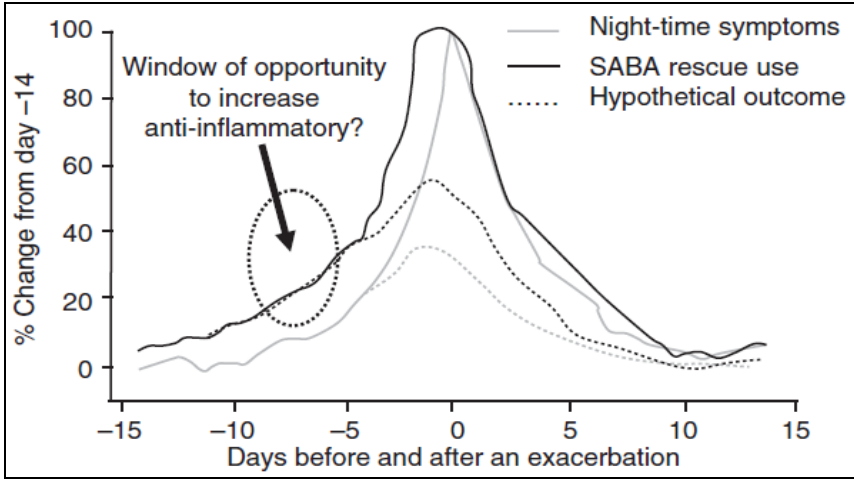
### 3. *Leukotriene modifier* (LTRAs) dan glukokortikosteroid

*Leukotriene modifier* (LTRAs) seperti montelukast atau zafirlukast, menghalangi reseptor *leukotriene* D4 diberikan dalam bentuk tablet secara oral, tetapi tidak lebih efektif dibandingkan glukokortikosteroid inhalasi. Obat ini menunjukkan sifat

bronkoprotektif, anti inflamasi, dan menurunkan hiperresponsifitas saluran napas. Terapi kombinasi LTRAs dengan glukokortikosteroid inhalasi dapat mengontrol gejala asma, meskipun diperlukan penelitian lebih jauh tentang LTRAs ini.<sup>15</sup> *Leukotrien* merupakan mediator lipid potensial dalam patofisiologi asma. Reseptor *cysteinyll leukotrienes* (CysLTs) ada dua yaitu CysLT1 dan CysLT2, efek patologi terbanyak disebabkan aktivasi dari reseptor CysLT1, Antagonis reseptor CysLT1 diberikan sebagai pengganti glukokortikosteroid inhalasi pada pasien asma persisten ringan. Efek antagonis reseptor CysLT1 menghambat dan memperbaiki perubahan struktur saluran napas.<sup>15</sup>

Terapi kombinasi pelega dan pengontrol dalam satu tempat seperti *Single maintenance and reliever therapy* (SMART) direkomendasikan sebagai metode peningkatan fungsi paru pada asma.<sup>28,29</sup> Rabe dan rekan dikutip dari <sup>30</sup> menyatakan terapi inhalasi budesonide / formoterol 2 kali sehari dibandingkan monoterapi budesonide inhalasi 2 kali sehari bersama terbutaline menunjukkan arus ekspirasi paksa (APE) harian meningkat, gejala malam, eksaserbasi asma, dan gangguan aktivitas karena asma menurun secara signifikan.<sup>16</sup>

Budesonide / formoterol menurunkan angka eksaserbasi asma dibandingkan pemakaian glukokortikosteroid inhalasi dosis tinggi sebagai terapi tunggal.<sup>15,26,27</sup> Pemakaian SABA sebagai obat tunggal pelega meningkat sekitar 5-7 hari sebelum eksaserbasi. Hal ini merupakan titik awal pemberian terapi bronkoproteksi dan anti inflamasi untuk mencegah terjadinya eksaserbasi asma, seperti yang tampak pada gambar tujuh dibawah ini.



Gambar 7. Eksaserbasi asma. Perkiraan pemberian anti inflamasi untuk mencegah asma eksaserbasi

Dikutip dari (13)

Data dari *Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy* (FACET) menunjukkan tanda awal terjadinya eksaserbasi asma ditandai dengan peningkatan pemakaian pelega/pengontrol dan penurunan APE pagi hari. Kombinasi formoterol sebagai  $\beta_2$  agonis aksi lambat dan glukokortikosteroid inhalasi dapat menghindari terjadinya eksaserbasi.<sup>15,28</sup> Pemilihan terapi kombinasi glukokortikosteroid inhalasi dan LABA atau glukokortikosteroid inhalasi dan LTRAs berdasarkan :<sup>15</sup>

1. Hasil akhir yang dicapai : peningkatan fungsi paru, bronkoproteksi, dan penurunan eksaserbasi.
2. Fenotip asma : adanya rinitis atau *exercise induce asthma*.

Nilai APE pada kombinasi glukokortikosteroid inhalasi dan LABA menunjukkan dampak lebih besar dibandingkan glukokortikosteroid inhalasi dan montelukast, tetapi tidak signifikan untuk penurunan gejala asma. Jumlah eosinofil darah menurun pada pemberian glukokortikosteroid inhalasi dan montelukast dibandingkan glukokortikosteroid inhalasi dan LABA. Efek proteksi bronkus montelukast pada *exercise induce asthma* memperbaiki fungsi paru. Pasien asma dengan rinitis atau perokok memperlihatkan perbaikan fungsi paru signifikan pada pemberian montelukast dan glukokortikosteroid inhalasi.<sup>1</sup>

## KESIMPULAN

1. Asma merupakan penyakit akibat gangguan inflamasi kronis saluran napas dengan proses kompleks dan melibatkan berbagai sel inflamasi.
2. Tujuan terapi asma adalah untuk mencapai dan mempertahankan asma terkontrol.
3. Terapi asma dibagi menjadi pelega dan pengontrol.
4. Terapi kombinasi asma dengan glukokortikosteroid inhalasi dan LABA merupakan pilihan untuk memperbaiki fungsi paru.
5. Terapi kombinasi asma glukokortikosteroid inhalasi dan LTRAs diberikan terutama untuk pasien asma dengan rinitis, *exercise induce asthma*, dan perokok.
6. Terapi kombinasi asma direkomendasikan untuk menekan angka rawat inap, gejala malam, dan eksaserbasi asma.
7. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menilai dan mendapatkan terapi asma yang lebih efisien guna meningkatkan kepatuhan pasien..

## DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Cape Town: GINA Executive Committee University of CapeTown Lung Institute; 2012. p. 1-79.
2. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Asma pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2006. p. 1-79.
3. Rozaliyani A, Susanto AD, Swidarmoko B, Yunus F. Mekanisme resisten kortikosteroid pada asma. J Respir Indonesia. 2011; 31(4):210-23.
4. Barnes JP. Drugs for asthma. British Journal of Pharmacology. 2006;147:297-303.
5. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, Ekström T, Bateman ED. Budesonide/Formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine. 2005; 171:129-36.

6. National Center Biotechnology Information. Definition, pathophysiology, and pathogenesis of asthma and natural history of asthma 2007. [cited 2013 February 2]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7223>.
7. Benowitz NL, Brunetta PG. Smoking hazards and cessation. In: Mason RJ, Murray JF, Broaddus VC, Nadel JA, editors. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2005. p. 827-35.
8. Bjermer L. Evaluating combination therapies for asthma : pros, cons, and comparative benefits reviews. *Therapy advances in respiratory disease*. 2008;2:149-61.
9. Norris SL, McNally TK, Thakurta S. Drugs class review quick-relief medications for asthma. Oregon Health and Science University. Portland. 2008. p. 17-30.
10. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Drugs used in asthma. In: Katzung BG, editors. *Basic And Clinical Pharmacology*. 11<sup>th</sup> ed. McGraw Hill Lange. 2009. p. 380-99.
11. Ipratropium/albuterol (salbutamol) - inhalation, Combivent. Medicinet.com. [cited 2013 March 3<sup>nd</sup>]. Available from : [http://www.medicinenet.com/albuterol\\_and\\_ipratropium\\_oral\\_inh\\_aler/article.htm](http://www.medicinenet.com/albuterol_and_ipratropium_oral_inh_aler/article.htm)
12. Larsson AM, Selroos O. Advances in asthma and copd treatment: combination therapy with inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ 2-agonists. *Current Pharmaceutical Design*. 2006;12:3261-79.
13. Ritter JM, Lewis LD, Mant Timothy GK, Ferro A. Therapy of asthma , chronic obstructive pulmonary disease (copd). *A text Book of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 5<sup>th</sup> ed. London: Hodder Arnold; 2008.p 233-44.
14. Lindmark B. Differences in the pharmacodynamics of budesonide / formoterol and salmeterol / fluticasone reflect differences in their therapeutic usefulness in asthma. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2008;2. 279-99.
15. Motuschi P. Role of leukotrienes and leukotriens modifier in asthma. *Pharmaceuticals journal*. 2010;3:1792-811.

16. Spahn JD, Cavar R. Glucokortikoid therapy in asthma. In: Lieberman P, Anderson JA. Current clinical practice: allergic diseases: diagnosis and treatment, 3<sup>rd</sup> Ed. Totowa: Humana Press; 2006. p. 385-401.

# ASTHMA COPD OVERLAP SYNDROME (ACOS)

Riana Sari

Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Surakarta

---

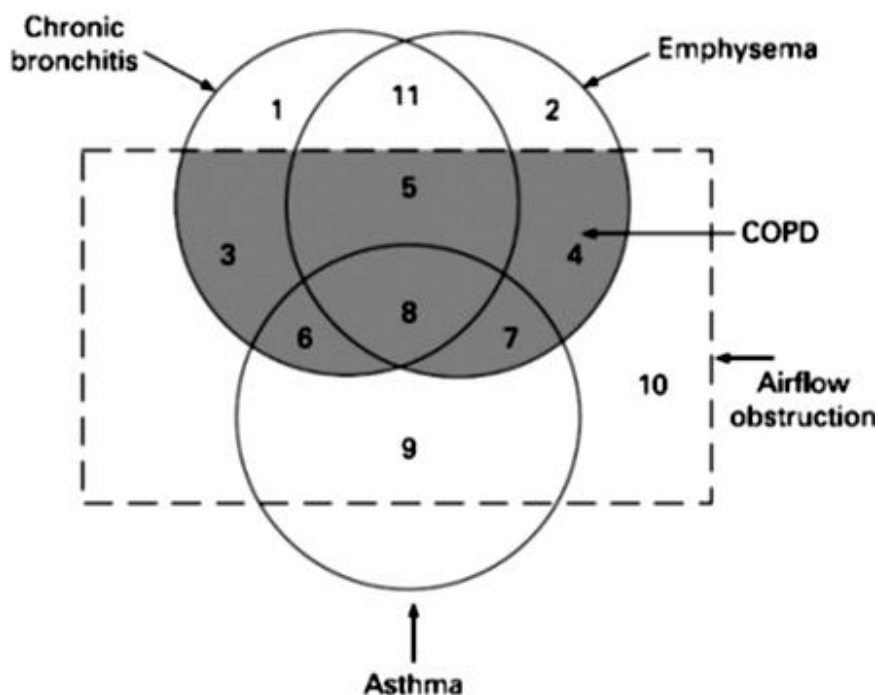
## A. PENDAHULUAN

Asma dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah penyakit saluran napas kronik yang sering terjadi pada populasi umum. Penyakit saluran napas obstruktif ini merupakan manifestasi inflamasi kronik yang terjadi pada saluran napas. Pada asma obstruksi seringkali bersifat intermitten dan reversible sedangkan pada PPOK obstruksi bersifat progresif dan ireversibel.<sup>1</sup> Beberapa kasus penyakit saluran napas kronik mempunyai gejala yang overlap antara asma dan PPOK, disebut dengan Asthma COPD Overlap Syndrome (ACOS).<sup>1</sup> Walaupun kejadian ACOS hanya sekitar 15% - 25% dari keseluruhan penyakit saluran napas obstruktif, tapi diperlukan perhatian karena pasien dengan ACOS mendapatkan terapi yang berbeda dibandingkan biasanya, terdapat overlap hasil pemeriksaan diagnostik antara asma dan PPOK, lebih sering mengalami eksaserbasi, mempunyai kualitas hidup yang buruk, mengalami penurunan fungsi paru dengan cepat dan mempunyai angka mortalitas yang tinggi dibandingkan pasien dengan asma atau PPOK saja.<sup>1</sup>

## B. DEFINISI

Asma adalah penyakit inflamasi saluran napas kronik dengan gejala respiratorik yaitu mengi, rasa berat di dada, batuk dan napas terasa pendek yang bervariasi dari waktu ke waktu yang ditandai dengan keterbatasan aliran udara yang bersifat reversible dengan atau tanpa pengobatan.<sup>3</sup> Penyakit Patu Obstruktif Kronik (PPOK) adalah penyakit yang dapat dicegah dan diobati dengan karakteristik keterbatasan aliran udara yang seringkali progresif dan berhubungan dengan respons inflamasi kronik pada saluran napas dan paru oleh partikel dan gas

berbahaya.<sup>4</sup> Asthma COPD Overlap Syndrome (ACOS) adalah penyakit dengan karakteristik keterbatasan aliran udara dengan beberapa gambaran menyerupai asma dan beberapa gambaran menyerupai PPOK. Jadi ACOS diidentifikasi dengan gambaran yang overlap antara asma dan PPOK.<sup>1-5</sup>



Gambar 1. Diagram Venn yang menunjukkan kondisi overlap pada pasien dengan penyakit saluran napas obstruktif (asma, PPOK, bronkitis kronik, emfisema)

Dikutip dari (1,2)

### C. ASMA versus PPOK

Terdapat 3 komponen patofisiologi yang mendasar pada penyakit saluran napas obstruktif (asma, PPOK dan ACOS) yaitu inflamasi saluran napas, obstruksi saluran napas dan hiperresponsif saluran napas. Inflamasi saluran napas kronik menjadi komponen utama penyakit saluran napas obstruktif. Inflamasi kronik menyebabkan obstruksi



saluran napas yang bersifat dinamis yang berhubungan dengan hiperresponsif saluran napas ditandai dengan kejadian bronkospasme dan bersifat statis yang ditandai dengan edema mukosa, mukus plug dan perubahan struktur saluran napas/ remodeling saluran napas.<sup>6</sup>

Berdasarkan teori sebelumnya asma dan PPOK merupakan dua penyakit yang berbeda. Pada PPOK obstruksi saluran napas bersifat progresif dan ireversibel atau reversibel parsial, sedangkan pada asma obstruksi saluran napas post bronkodilator bersifat reversibel. Perbedaan klinis yang lain adalah asma cenderung pada usia muda sedangkan PPOK lebih sering pada usia tua. Pasien PPOK biasanya mempunyai riwayat merokok sedangkan pasien asma biasanya adalah bukan perokok dan mempunyai riwayat atopi yang ditandai dengan peningkatan Ig E. Untuk gejala baik asma dan PPOK mempunyai gejala yang overlap yaitu batuk berdahak, sesak napas yang kambuh kambuhan dan mengi.<sup>1,6-8</sup>

Asma dan PPOK mempunyai perbedaan dalam hal sel-sel inflamasi yang berperan dan perubahan struktur saluran napas. Pada asma limfosit T yang berperan adalah Th<sub>2</sub>, CD<sub>4</sub>, ditemukan banyak eosinofil di saluran napas, peningkatan Ig E, penebalan membran basal dan hiperplasi otot polos. Pada PPOK ditemukan banyak neutrofil di saluran napas, limfosit T yang berperan adalah Th<sub>1</sub>, CD<sub>8</sub>, TGF menginduksi fibrosis saluran napas kecil, hiperplasi sel goblet dan kerusakan jaringan elastis MMP. Dalam hal terapi, pada asma terjadi reaksi inflamasi eosinofilik yang berhubungan dengan reaksi alergi yang menyebabkan obstruksi saluran napas yang bersifat reversibel yang sensitif terhadap kortikosteroid. Sedangkan pada PPOK terjadi inflamasi netrofilik yang disebabkan oleh pajanan iritan yang resisten terhadap kortikosteroid.<sup>3-8</sup>

#### **D. ASTHMA COPD OVERLAP SYNDROME (ACOS)**

Dalam melakukan pendekatan diagnosis baik itu pada pasien asma maupun PPOK dibutuhkan assesmen gejala dan fisiologi abnormalitas (tabel 1). Gejala menunjukkan proses perjalanan penyakit. Pada pasien dengan sindrom overlap, obstruksi saluran napas bersifat

reversibel parsial (mirip PPOK) yang dapat dideteksi dengan penurunan  $VEP_1$  post bronkodilator. Sebagai tambahan juga ditemukan peningkatan variabilitas yang ditunjukkan dengan peningkatan respon terhadap bronkodilator atau bronkial hiperresponsif. Untuk menilai bronkial hiperresponsif diperlukan rangsangan atau uji provokasi bronkus dengan adenosin, larutan saline hipertonik dan manitol. Dalam melakukan anamnesis perlu digali data tentang riwayat merokok, riwayat penyakit sebelumnya misalnya asma yang tidak terkontrol dan riwayat atopi.

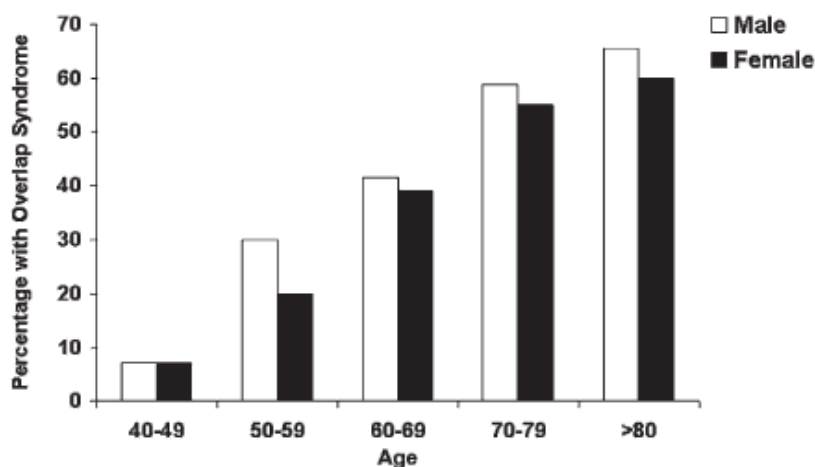
Tabel 1. Karakteristik klinis dan fisiologi pada pasien sindrom overlap

	<b>Asthma</b>	<b>Overlap syndrome</b>	<b>COPD</b>	<b>Healthy</b>
Symptoms	+	+	+	-
FEV <sub>1</sub> /FVC	≥70%	<70%	<70%	≥70%
FEV <sub>1</sub> % predicted*	>80%	<80%	<80%	>80%
AHR, PD <sub>15</sub> †	<12 ml	<12 ml	>12 ml	>12 ml

\* Postbronchodilator  
† PD<sub>15</sub>, provocation dose of hypertonic saline that induces a 15% fall in FEV<sub>1</sub>.  
AHR, airway hyper-responsiveness; COPD, chronic obstructive pulmonary disease;  
FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 s; FVC, forced vital capacity.

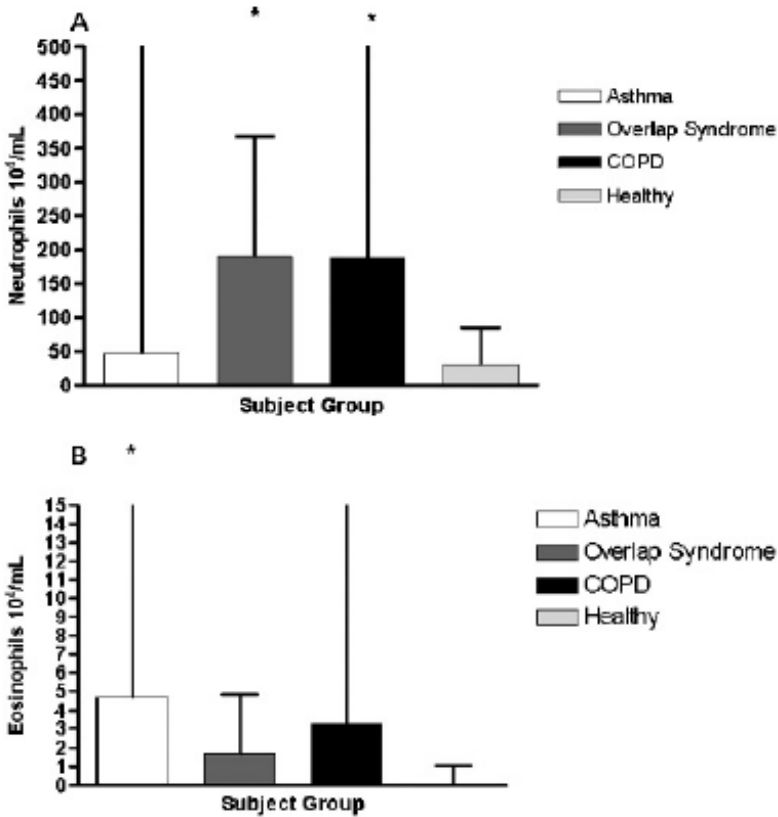
Dikutip dari (1)

Penelitian longitudinal menemukan 16% pasien asma terjadi keterbatasan aliran udara yang bersifat reversible parsial setelah 21-33 tahun follow up. Studi epidemiologi melaporkan terjadi peningkatan overlap diagnosis dengan bertambahnya umur. Kejadian ACOS meningkat > 50% pada pasien > 50 tahun. Dan sering ditemukan pada pasien asma perokok atau pasien asma yang tidak terkontrol yang mengalami progresifitas menjadi PPOK.<sup>1-11</sup>



Gambar 2. Persentase ACOS pada pasien dewasa laki laki dibanding perempuan  
Dikutip dari (2)

Secara natural fungsi paru semakin menurun dengan bertambahnya umur. Pasien asma usia tua memberikan gambaran obstruksi yang menetap dibandingkan pasien asma muda. Hipereaktivitas saluran napas juga semakin meningkat dengan bertambahnya umur. Merokok menyebabkan perubahan gambaran inflamasi dan respon terhadap steroid. Pasien asma perokok mengalami peningkatan jumlah netrofil di saluran napas dibandingkan jumlah eosinofil sehingga memberi gambaran mirip PPOK. Gambaran jumlah eosinofil dan netrofil pada perbandingan orang sehat, pasien asma, PPOK dan ACOS dapat dilihat pada gambar3. Inflamasi netrofilik menyebabkan resisten terhadap steroid. Ini juga terjadi pada pasien asma yang tidak terkontrol. Kejadian ekaserbasi akut pada PPOK menyebabkan peningkatan eosinofil di mukosa saluran napas yang memberikan gambaran seperti asma. Kemiripan respons inflamasi inilah yang menyebabkan overlap antara asma dan PPOK. Pasien dengan ACOS biasanya mempunyai fungsi paru yang buruk, gejala yang lebih berat, kualitas hidup yang lebih buruk dibandingkan pada pasien yang dengan asma atau PPOK saja.<sup>1,6-14</sup>



Gambar 3. Perbandingan jumlah sputum netrofil, eosinofi pada orang sehat, asma, PPOK dan ACOS

Dikutip dari (1)

## E. PENDEKATAN DIAGNOSIS PASIEN DENGAN GEJALA RESPIRASI

### Langkah 1. Apakah pasien dengan gejala penyakit saluran napas kronik?

#### a. Riwayat penyakit dahulu

- Riwayat batuk kronik berulang, produksi sputum, sesak napas, mengi atau kejadian infeksi saluran napas bawah berulang
- Diagnosis dokter sebelumnya asma atau PPOK
- Riwayat pemakaian obat inhalasi

- Riwayat merokok atau terpajan polutan di lingkungan atau tempat kerja

**b. Pemeriksaan fisik**

- Bisa normal atau abnormal (terdapat wheezing atau ronki, tanda tanda hiperinflasi)

**c. Radiologi**

- Bisa normal pada derajat awal penyakit
- Terdapat abnormalitas (hiperinflasi, hiperlusen, bulla atau emfisema)

**Langkah 2. Sindrom diagnosis asma, PPOK dan ACOS pada pasien dewasa**

Tabel 2. Gambaran asma , PPOK dan ACOS

	Asma	PPOK	ACOS
Onset	Usia dini, bisa juga terjadi di setiap usia	>40 tahun	≥40 tahun, bisa juga pada usia dini dan dewasa muda
Gejala respiratorik	Bervariasi, pemicu aktivitas, emosi, pajanan alergen	Kronik, gejala terus menerus memberat saat aktivitas	Gejala persisten tetapi sangat bervariasi
Fungsi paru	Uji bronkodilator reversibel Variabilitas harian (+)	VEP1/KVP < 0,7 VEP1 meningkat setelah terapi	Uji bronkodilator reversibel parsial Variabilitas harian (+)
Antara fungsi paru dan gejala	Bisa normal diantara gejala	Keterbatasan aliran udara persisten	Keterbatasan aliran udara persisten
Riwayat penyakit/ keluarga	Alergi/ atopi	Riwayat pajanan gas atau partikel berbahaya (rokok)	Riwayat diagnosis dokter dengan asma Riwayat alergi/ atopi dan atau terpajan gas atau partikel berbahaya

Perjalanan penyakit	Bervariasi, bisa membaik spontan dengan atau tanpa obat	Progresif	Gejala berkurang dengan pengobatan, bersifat progresif
Foto toraks	Normal	Hiperinflasi	Sama dengan PPOK
Eksaserbasi	Eksaserbasi berkurang setelah pengobatan	Eksaserbasi berkurang setelah pengobatan	Eksaserbasi sering terjadi dibanding PPOK, berkurang dengan pengobatan
Inflamasi saluran napas	Eosinofil dan atau netrofil	Netrofil	Eosinofil dan atau neutrofil

Dikutip dari (5)

### Langkah 3. Pemeriksaan spirometri

Tabel 3. Pengukuran spirometri pada asma, PPOK dan ACOS

Spirometric variable	Asthma	COPD	ACOS
Normal FEV <sub>1</sub> /FVC pre- or post BD	Compatible with diagnosis	Not compatible with diagnosis	Not compatible unless other evidence of chronic airflow limitation
Post-BD FEV <sub>1</sub> /FVC <0.7	Indicates airflow limitation but may improve spontaneously or on treatment	Required for diagnosis (GOLD)	Usually present
FEV <sub>1</sub> ≥80% predicted	Compatible with diagnosis (good asthma control or interval between symptoms)	Compatible with GOLD classification of mild airflow limitation (categories A or B) if post- BD FEV <sub>1</sub> /FVC <0.7	Compatible with diagnosis of mild ACOS
FEV <sub>1</sub> <80% predicted	Compatible with diagnosis. Risk factor for asthma exacerbations	An indicator of severity of airflow limitation and risk of future events (e.g. mortality and COPD exacerbations)	An indicator of severity of airflow limitation and risk of future events (e.g. mortality and exacerbations)
Post-BD increase in FEV <sub>1</sub> >12% and 200 ml from baseline (reversible airflow limitation)	Usual at some time in course of asthma, but may not be present when well-controlled or on controllers	Common and more likely when FEV <sub>1</sub> is low, but ACOS should also be considered	Common and more likely when FEV <sub>1</sub> is low, but ACOS should also be considered
Post-BD increase in FEV <sub>1</sub> >12% and 400ml from baseline (marked reversibility)	High probability of asthma	Unusual in COPD. Consider ACOS	Compatible with diagnosis of ACOS

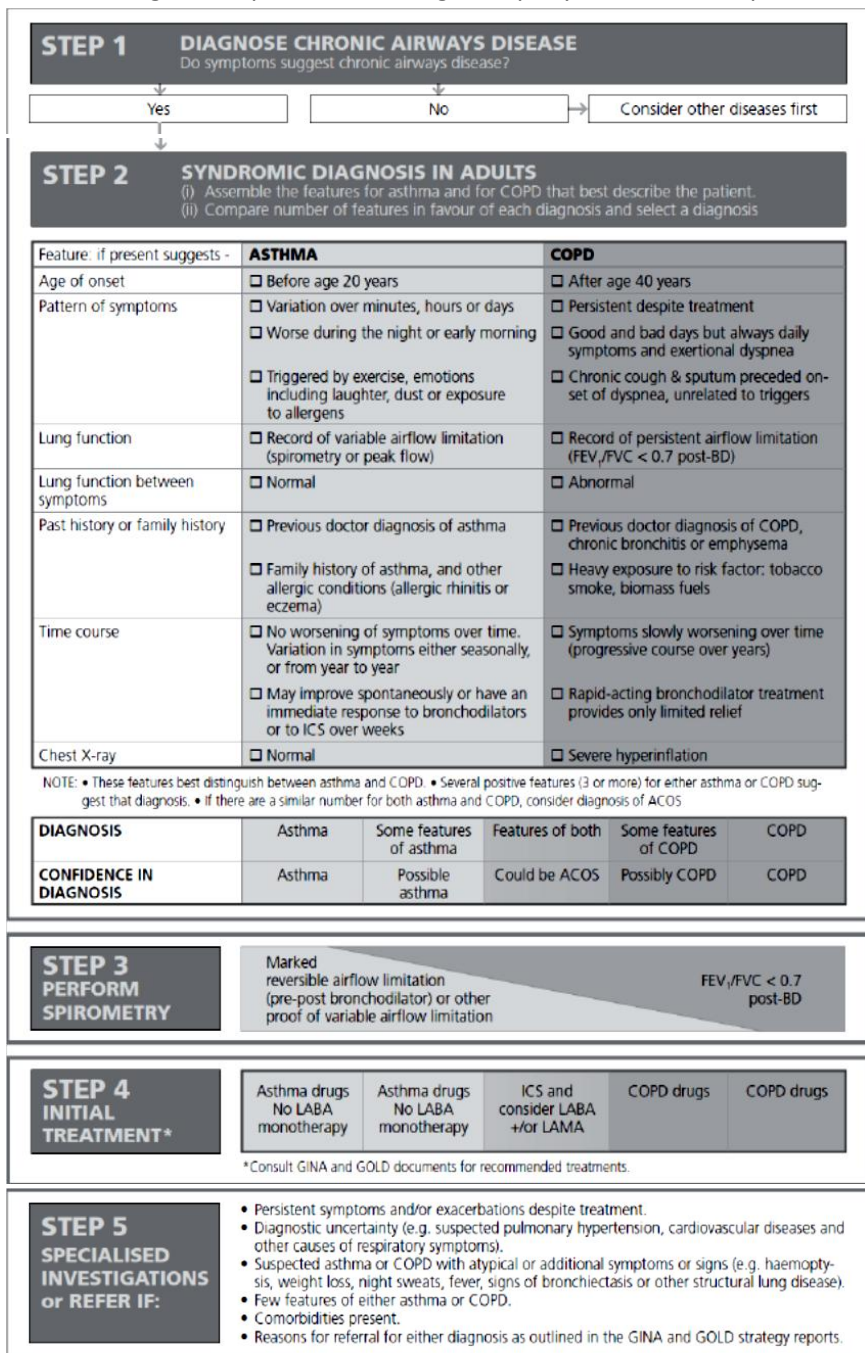
ACOS: asthma-COPD overlap syndrome; BD: bronchodilator; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; GOLD: Global Initiative for Obstructive Lung Disease.

Dikutip dari (5)

### Langkah 4. Pemberian terapi inisial

### Langkah 5. Merujuk ke layanan spesialisik

Tabel 4. Rangkuman pendekatan diagnosis penyakit saluran napas kronik



## **KESIMPULAN**

Asthma COPD Overlap Syndrome (ACOS) kadang ditemukan pada pasien dengan penyakit saluran napas obstruktif kronik. Diperlukan pendekatan diagnosis yang tepat sehingga memberikan penatalaksanaan optimal karena ACOS berbeda dalam hal terapi, lebih sering mengalami eksaserbasi, mempunyai kualitas hidup yang buruk, mengalami penurunan fungsi paru dengan cepat dan mempunyai angka mortalitas yang tinggi dibandingkan pasien dengan asma atau PPOK saja.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it. *Thorax* 2009; 64: 728-35.
2. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, et al. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease : two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003; 124:474-81.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Cape Town: GINA Executive Committee University of Cape Town Lung Institute; 2014.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2014
5. Asthma COPD and Asthma – COPD Overlap Syndrome (ACOS). Global strategy for asthma management and prevention and Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2014.
6. Nakawah MO, Hawkins C, Barbandi F. Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD), and the Overlap Syndrome. *JABFM* 2013; 26(4): 470-7.
7. Papaiwannou A, Zarogoulidis P, Porpodis K, et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review. *J Thorac Dis* 2014;6(S1):S146-51.



8. Barrecheuren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma–chronic obstructive pulmonary diseaseoverlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med* 2015, 21:74–9.
9. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroid in chronic asthma. *Am J Respir Crit care med* 2003; 168: 1308-11.
10. Boulet LP, Lemiere C, Archambault F, et al. Smoking and asthma: clinical and radiologic features, lung function, and airway inflammation. *Chest* 2006;129:661–8.
11. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CIM, et al. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003;58:322–7.
12. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:418–24.
13. Boulet LP, Turcotte H, Turcot O, et al. Airway inflammation in asthma with incomplete reversibility of airflow obstruction. *Respir Med* 2003;97:739–44.
14. Shaw DE, Berry MA, Hargadon B, et al. Association between neutrophilic airway inflammation and airflow limitation in adults with asthma. *Chest* 2007;132:1871–5.

# HOW TO DIAGNOSE CAP APPROPRIATELY AND HOW SHOULD WE DO

PRIYANTI Z SOEPANDI

Department of Respiratory Medicine Faculty of Medicine,  
University of Indonesia, Persahabatan Hospital Jakarta

---

## ABSTRACT

Pneumonia is defined as an acute lower respiratory tract infection, together with new radiographic shadowing in a patient who has acquired the infection in the community, as distinguished from hospital-acquired (nosocomial) pneumonia (HAP). A third category of pneumonia, designated healthcare-associated pneumonia (HCAP), is acquired in other healthcare facilities, such as nursing homes, dialysis centers, and outpatient clinics

Anybody can get pneumonia, although it is most common in elderly people. CAP is a common and potentially serious illness. It is associated with considerable morbidity and mortality, particularly in elderly patients and those with significant comorbidities

The clinical history of pneumonia may include one or more of: pleuritic chest pain, shortness of breath, cough, production of sputum, rigors or night sweats, confusion. On examination the signs may include ; raised respiratory rate, fever of  $> 38^{\circ}\text{C}$ , focal chest signs: decreased chest expansion, dullness on percussion, decreased entry of air, bronchial breathing, and crackles (none, some, or all of these may be present). In elderly people, fever may not be present and new onset of mental confusion is more common.

Patients sufficiently unwell to require hospital attendance require chest radiography. CAP may be suggested by the presence of consolidation, air bronchograms, cavitation or parapneumonic effusion. Routine blood tests should be performed, including full blood count, renal and hepatic indices and inflammatory markers. Oxygenation should be assessed by pulse oximetry and also arterial blood gases if saturations are below 94%

or there are features of severe pneumonia. Physical examination to detect rales or bronchial breath sounds is an important component of the evaluation but is less sensitive and specific than chest radiographs. Both clinical features and physical exam findings may be lacking or altered in elderly patients. All patients should be screened by pulse oximetry, which may suggest both

Patients with severe CAP, as defined above, should at least have blood samples drawn for culture, urinary antigen tests for *Legionella pneumophila* and *S. Pneumoniae* performed, and expectorated sputum samples collected for culture. For intubated patients, an endotracheal aspirate sample should be obtained

Pretreatment blood samples for culture and an expectorated sputum sample for Gram stain and culture (in patients with a productive cough) should be obtained from hospitalized patients with the clinical indications listed. Only 5–50% of patients with CAP have a microbiologically proven diagnosis

In recent years, a biomarker might also prove useful in diagnosis CAP such as procalcitonin (PCT) has emerged as a promising marker for the diagnosis of bacterial infections because higher levels are found in severe bacterial infections than in viral infections and nonspecific inflammatory diseases

Prediction rules have been developed to assist in the decision of site of care for CAP. The two most commonly used prediction rules are the Pneumonia Severity Index (PSI) and CURB-65

# COPD THE SILENT KILLER

Suradi, Hartanto

Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNS/  
KSM Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta

---

## ABSTRAK

Penyakit paru obstruktif kronik(PPOK) merupakan penyakit yang dapat dicegah dan diobati, ditandai oleh keterbatasan aliran udara persisten, bersifat progresif, dan disertai dengan respons inflamasi kronik pada saluran napas paru akibat gas atau partikel berbahaya. Eksaserbasi dan komorbid berkontribusi terhadap perburukan penyakit. World Health Organization (WHO) memperkirakan tahun 2030 PPOK akan menempati urutan ketiga penyebab mortalitas di seluruh dunia. Eksaserbasi merupakan penyebab morbiditas paling penting pada PPOK. Mortalitas pada pasien yang dirawat di rumah sakit karena eksaserbasi dengan hiperkapnia dan asidosis diperkirakan sebesar 10%. Mortalitas sebesar 40% pada pasien yang membutuhkan ventilasi mekanik 1 tahun setelah perawatan dan mortalitas sebesar 49% oleh karena berbagai sebab pada pasien 3 tahun setelah pasien pulang dari perawatan sebelumnya.

Penyakit paru obstruktif kronik ditegakkan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang menggunakan spirometri. Terapi PPOK eksaserbasi akut umumnya menggunakan tiga kelas pengobatan yaitu bronkodilator, kortikosteroid dan antibiotik. Komplikasi PPOK dapat berupa gagal napas, pneumotoraks, *cor pulmonale* dan beberapa manifestasi sistemik. PPOK juga berhubungan dengan banyak komorbiditas seperti penyakit jantung, diabetes mellitus, hipertensi, osteoporosis dan kelainan psikologis. Komorbiditas berupa kanker paru dan kardiovaskuler merupakan penyebab kematian terbanyak pada pasien PPOK.

**Kata kunci:** PPOK, morbiditas, komplikasi

## Definisi

Penyakit paru obstruktif kronik merupakan penyakit yang dapat dicegah dan diobati, ditandai oleh keterbatasan aliran udara persisten, bersifat progresif, dan disertai dengan respons inflamasi kronik pada saluran napas paru akibat gas atau partikel berbahaya. Eksaserbasi dan komorbid berkontribusi terhadap perburukan penyakit. Penyakit obstruktif paru kronik merupakan proses inflamasi paru kronik, termasuk bronkitis kronis dengan fibrosis disertai obstruksi saluran napas kecil, dan emfisema dengan pelebaran rongga udara disertai destruksi parenkim paru, penurunan elastisitas paru, dan obstruksi saluran napas kecil.<sup>1</sup>

World Health Organization (WHO) memperkirakan tahun 2030 PPOK akan menempati urutan ketiga penyebab mortalitas di seluruh dunia. Hasil survey penyakit tidak menular oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2004 di lima rumah sakit provinsi (Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, Lampung dan Sumatera Selatan) menunjukkan PPOK urutan pertama penyumbang angka kesakitan (35%) diikuti asma (33%), kanker paru (30%) dan lainnya (2%).<sup>2</sup>

PPOK berhubungan dengan prevalensi tinggi adanya kondisi komorbid yang selanjutnya akan berdampak negatif pada prognosis dan kualitas hidup. Eksaserbasi merupakan penyebab morbiditas paling penting pada PPOK. Sekali pasien datang ke instalasi rawat darurat atau menjalani perawatan di RS karena perburukan atau eksaserbasi maka akan berisiko tinggi untuk perawatan kembali dan terjadinya mortalitas.<sup>3</sup> mortalitas pada pasien yang dirawat di rumah sakit karena eksaserbasi dengan hiperkapnia dan asidosis diperkirakan sebesar 10%. Mortalitas sebesar 40% pada pasien yang membutuhkan ventilasi mekanik 1 tahun setelah perawatan dan mortalitas sebesar 49% oleh karena berbagai sebab 3 tahun setelah pasien pulang dari perawatan sebelumnya.<sup>1</sup>

## Diagnosis PPOK

Penyakit paru obstruktif kronik ditegakkan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang menggunakan

spirometri. Gejala klinis PPOK antara lain: sesak napas progresif, batuk, dan produksi dahak yang bertambah terutama saat eksaserbasi. Pemeriksaan fisis penderita PPOK didapatkan *emfisematous lung* dan hipertrofi otot bantu pernapasan. Pemeriksaan penunjang dengan spirometri menunjukkan obstruksi saluran napas ditandai dengan penurunan volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP<sub>1</sub>) < 70% setelah pemberian bronkodilator.<sup>1</sup>

Perubahan struktural saluran napas pada PPOK terjadi akibat mekanisme yang kompleks. Mekanisme tersebut adalah inflamasi, stress oksidatif, ketidakseimbangan protease-antiprotease dan apoptosis. Inflamasi saluran napas pasien PPOK merupakan modifikasi respons inflamasi terhadap iritasi kronik. Inflamasi kronik menimbulkan stres oksidatif. Stres oksidatif timbul karena ketidakseimbangan oksidan dan antioksidan. Saluran napas dan paru selalu terpajan oksidan baik eksogen maupun endogen sehingga sangat rentan terhadap stres oksidatif. Oksidan eksogen seperti asap rokok dan polusi udara. Oksidan endogen berasal dari reaksi metabolik fisiologis dan patologis berupa inflamasi.<sup>1,4</sup>

### **Klasifikasi PPOK**

Derajat keparahan PPOK menurut *Global Initiative for Chronic obstructive Lung Disease* (GOLD) tahun 2014 dibagi menjadi empat yaitu derajat ringan, sedang, berat, dan sangat berat. Ketidakesesuaian antara nilai VEP<sub>1</sub> dan gejala pasien menjadi pertimbangan untuk kemungkinan kondisi lain. Gejala sesak napas tidak bisa diprediksi dengan VEP<sub>1</sub>. Pengukuran sederhana untuk sesak napas seperti kuesioner *Modified British Medical Research Council* (mMRC) seperti dijelaskan pada tabel 1 pada masa lalu sudah dianggap cukup untuk menilai gejala dan memprediksi risiko mortalitas masa depan sebagaimana pengukuran status kesehatan lainnya. PPOK saat ini diketahui memiliki berbagai efek gejala beragam dan karena alasan ini maka penilaian gejala secara komprehensif direkomendasikan dibanding hanya penilaian sesak napas. Penilaian komprehensif *COPD Assessment Test* (CAT) dan *COPD Control Questionnaire* (CCQ) telah dikembangkan dan

sesuai untuk PPOK.<sup>1</sup>

Klasifikasi PPOK dijelaskan pada tabel dua.

Tabel 1. Skala sesak napas mMRC

Derajat	Deskripsi sesak napas
0	Saya hanya sesak napas dengan latihan berat.
1	Saya merasakan napas pendek ketika berjalan terburu-buru pada medan datar atau berjalan sedikit menanjak.
2	Saya berjalan pada medan datar lebih pelan daripada orang seusia karena sesak napas, atau harus berhenti untuk bernapas ketika berjalan dengan kecepatan saya sendiri.
3	Saya berhenti untuk mengambil napas setelah berjalan sekitar 100 meter atau setelah beberapa menit berjalan pada medan datar.
4	Saya terlalu sesak untuk meninggalkan rumah atau saya sesak napas ketika berpakaian.

Dikutip dari (1)

Tabel 2. Klasifikasi beratnya hambatan jalan napas pada PPOK (VEP 1 berdasarkan post bronkodilator)

Derajat	Faal Paru
Derajat I PPOK ringan	VEP/KVP < 70% VEP ≥ 80% Prediksi
Derajat II PPOK Sedang	VEP/KVP < 70% 50% < VEP1 < 80% Prediksi
Derajat III PPOK Berat	VEP <sub>1</sub> /KVP < 70% 30% < VEP <sub>1</sub> < 50% prediksi
Derajat IV PPOK Sangat Berat	VEP <sub>1</sub> /KVP < 70% VEP <sub>1</sub> < 30% prediksi

Keterangan: VEP/KVP: volume ekspirasi paksa / kapasitas vital paksa; VEP: volume ekspirasi paksa; VEP1/KVP: volume ekspirasi paksa detik 1/ kapasitas vital paksa; VEP1: volume ekspirasi paksa

Dikutip dari (1)

### **Kriteria PPOK stabil dan eksaserbasi akut**

Penyakit paru obstruktif kronik memiliki siklus stabil dan eksaserbasi. Penderita PPOK dikatakan stabil apabila memenuhi kriteria sebagai berikut:

1. Kondisi tidak dalam gagal napas akut pada gagal napas kronik.
2. Kondisi gagal napas kronik dengan hasil analisis gas darah menunjukkan pH normal.
3. Tekanan karbondioksida arteri ( $PCO_2$ )  $> 60$  mmHg dan tekanan oksigen arteri ( $PO_2$ )  $< 60$  mmHg.
4. Sputum tidak berwarna atau jernih.
5. Aktivitas terbatas tidak disertai sesak napas sesuai derajat berat PPOK.
6. Penggunaan bronkodilator sesuai rencana pengobatan dan tidak ada penggunaan bronkodilator tambahan.

Penyakit paru obstruktif kronik eksaserbasi akut didefinisikan sebagai keadaan akut ditandai oleh perburukan gejala respiratori diluar variasi normal harian dan menyebabkan perburukan pengobatan. Gejala-gejala eksaserbasi yaitu sesak bertambah, produksi sputum meningkat, dan terjadi perubahan warna sputum. Eksaserbasi disebabkan oleh iritan lingkungan, bakteri, dan virus. Eksaserbasi ditandai dengan peningkatan mediator inflamasi. Penyakit paru obstruktif kronik eksaserbasi akut menunjukkan hiperinflasi dan *air trapping* dengan penurunan aliran udara ekspirasi. Risiko eksaserbasi meningkat secara signifikan pada PPOK derajat berat dan derajat sangat berat.<sup>1,2</sup>

### **Terapi**

Laporan GOLD terakhir menyatakan bahwa penanganan PPOK direkomendasikan hanya berdasarkan hasil spirometri, karena sebagian besar percobaan klinis tentang manfaat pengobatan PPOK terbukti hanya berpusat pada kisaran batas VEP1. Namun hanya dengan VEP1 saja bukan penanda yang baik untuk status penyakit dan untuk penatalaksanaan PPOK juga mempertimbangkan gejala dan



kemungkinan munculnya eksaserbasi. Penanganan individual terangkum pada tabel tiga.<sup>1</sup>

Tabel 3. Model gejala/ evaluasi risiko PPOK. Ketika menilai gejala pilih risiko tertinggi berdasar derajat GOLD atau riwayat eksaserbasi (satu atau lebih perawatan di rumah sakit karena PPOK eksaserbasi dianggap risiko tinggi).

Kategori pasien	karakteristik	Klasifikasi berdasarkan spirometri	Eksasbasi peretahun	CAT	mMRC
A	Resiko rendah, minimal gejala	GOLD 1-2	≤1	< 10	0-1
B	Resiko rendah, banyak gejala	GOLD 1-2	≤1	≥10	≥2
C	Resiko tinggi, minimal gejala	GOLD 3-4	≥2	<10	0-1
D	Resiko tinggi, banyak gejala	GOLD 3-4	≥2	≥10	≥2

Dikutip dari (1)

Klasifikasi obat-obatan yang sering digunakan untuk PPOK tampak pada Tabel empat. Pemilihan golongan tergantung ketersediaan obat dan responnya pada pasien. Pengobatan awal pada PPOK disesuaikan berdasarkan gejala dan risiko eksaserbasi dibahas di tabel tiga.<sup>1</sup>

Tabel 4. Manajemen farmakologi awal pada PPOK.

KELOMPOK PASIEN	REKOMENDASI PERTAMA OBAT PILIHAN	PILIHAN ALTERNATIF	PENGOBATAN
A	Antikolinergik aksi cepat atau Beta agonist aksi cepat	Antikolinergik aksi cepat atau beta agonist aksi lama atau beta2 agonist aksi cepat dan antikolinergik aksi cepat	Theophilline
	Antikolinergik aksi	Antikolinergik aksi	Beta2 agonis aksi

B	lama atau beta agonist aksi lama	lama atau beta agonist aksi lama	cepat dan atau antikolinergik aksi cepat Theophilline
C	Kortikosteroid inhalasi + beta 2 agonis aksi lama atau antikolinergik aksi lama	Antikolinergik aksi lama dan beta2 agonis aksi lama atau antikolinergik aksi lama dan fosfodiesterase-4 atau beta2 aksi lama dan inhibitor fosphodiesterase-4	Beta2 agonist aksi cepat dan atau antikolinergik aksi cepat. Theophilline
D	Kortikosteroid inhalasi + beta2 agonis aksi lama dan atau antikolinergik aksi lama	Kortikosteroid inhalasi + beta2 agonis aksi lama dan antikolinergik aksi lama atau kortikosteroid inhalasi + beta2 aksi lama dan phofodiesterase-4 inhibitor atau antikolinergik aksi lama dan beta2 agonist aksi lama atau antikolinergik aksi lama dan fosfodiesterase-4 inhibitor	Cabocystein Beta2 agonis aksi cepat dan atau Antkolinergik aksi cepat Theophillin

Dikutip dari (1)

Terapi PPOK eksaserbasi akut umumnya menggunakan tiga kelas pengobatan yaitu bronkodilator, kortikosteroid dan antibiotik.  $\beta$ -2 agonis kerja singkat dengan atau tanpa antikolinergik kerja singkat biasanya merupakan pilihan terapi bronkodilator untuk eksaserbasi akut. Kortikosteroid pada PPOK eksaserbasi akut mempersingkat waktu penyembuhan, meningkatkan fungsi paru (VEP1) dan hipoksemia arterial

(PaO<sub>2</sub>) dan mengurangi risiko kambuh lebih awal, kegagalan terapi dan lama perawatan. Dosis prednisone 40 mg sehari selama 5 hari direkomendasikan meskipun masih sedikit data untuk konfirmasi durasi optimal terapi kortikosteroid untuk PPOK eksaserbasi akut. Terapi dengan prednisolone oral lebih diutamakan. Penggunaan antibiotik untuk PPOK eksaserbasi akut masih kontroversial. Antibiotik dapat diberikan pada pasien dengan PPOK eksaserbasi akut dengan tiga gejala cardinal yaitu peningkatan sesak, volume sputum dan purulensi sputum, memiliki dua gejala cardinal jika peningkatan purulensi sputum merupakan salah satu gejala atau pada pasien yang membutuhkan ventilasi mekanik (invasif ataupun noninvasif). Lama terapi antibiotik biasanya 5-10 hari.<sup>1</sup>

## **Komplikasi PPOK**

*Follow up* rutin penting untuk dilakukan pada pasien PPOK. Fungsi paru seiring waktu dapat diprediksi semakin memburuk bahkan dengan perawatan terbaik yang tersedia. Gejala dan pemeriksaan obyektif hambatan jalan napas harus dimonitor untuk menentukan kapan harus melakukan modifikasi terapi dan untuk mengidentifikasi komplikasi yang mungkin berkembang. Beberapa komplikasi PPOK diantaranya:<sup>5-7</sup>

### **1. Gagal napas**

Gagal napas pada pasien PPOK dapat terjadi akut, kronis ataupun *acute on chronic*. Hiperinflasi paru merupakan faktor utama terjadinya gagal napas hiperkapnik selain adanya gangguan ventilasi/perfusi. Gagal napas berhubungan dengan pendataran diafragma dan mengurangi efisiensi otot dan meningkatkan konsumsi energi. Onset gagal napas akut pada PPOK umumnya merupakan tanda serius perubahan status klinis dan penyebab paling banyak perawatan gawat darurat dan ICU. Gagal napas akut juga berhubungan dengan mortalitas yang meningkat baik selama perawatan dan bulan-bulan setelah pasien pulang dari rumah sakit.<sup>8</sup>

Hiperkapnia kronik sekunder karena hipoventilasi alveolar dapat dianggap sebagai respons adaptif penyakit obstruksi paru dengan menurunkan kerja napas, mencegah kelelahan otot napas dan memungkinkan untuk mengurangi sensasi sesak. Efek samping dari hiperkapnia kronik adalah berkembangnya hipoksia alveolar dan berakibat hipertensi pulmoner. Pendekatan hiperkapnia kronis adalah dengan penggunaan suplementasi oksigen pada konsentrasi terkontrol. Oksigen konsentrasi terkontrol dengan masker ventura lebih diutamakan daripada nasal kanul pada pasien yang sensitif dengan oksigen. Ventilasi nokturnal efektif mengurangi hiperkapnia siang pada pasien dengan penyakit neuromuskuler dan kifoskoliosis.<sup>5</sup>

## 2. Pneumothoraks

Pneumothoraks spontan pada pasien dengan paru normal memberikan sedikit gejala dan gangguan pada paru. Pneumothoraks karena komplikasi PPOK bagaimanapun dapat mengakibatkan sesak berat dan gagal napas akut dan mengancam jiwa. Pada pasien PPOK yang hanya memiliki cadangan fungsi paru sedikit, adanya pneumothoraks kecil dapat mengakibatkan gangguan respirasi berat. Pneumothoraks dapat sulit diatasi karena kadang disertai kebocoran udara persisten antara paru dan rongga pleura (fistula bronkopleural). Pneumothoraks harus dicurigai pada pasien PPOK dengan sesak napas berat yang mendadak. Penurunan atau hilangnya suara napas pada saat auskultasi merupakan tanda klinis paling penting namun mungkin sulit untuk terdeteksi karena suara napas kadang menurun pada emfisema berat. Diagnosis dapat ditegakkan dengan radiografi thoraks; film diambil saat ekspirasi atau dengan CT scan memiliki sensitifitas diagnosis lebih tinggi. Bula yang besar kadang mirip dengan pneumothoraks. Pemeriksaan radiografi thoraks dapat membantu membedakan hal ini.<sup>6,7</sup>

Pasien pneumothoraks kecil dengan gejala ringan atau tanpa gejala dapat diatasi dengan observasi serial namun dengan adanya emfisema lebih baik dipasang *chest tube* dengan katup satu arah. *Tension pneumothorax* atau pneumothoraks luas memerlukan pemasangan *chest tube dengan water seal drainage*. Sebagian besar fistula bronkopleura menutup setelah beberapa hari terapi dengan *tube*

*thoracostomy* meskipun kadang diperlukan tekanan negatif sampai dengan 30 cmH<sub>2</sub>O atau lebih diberikan pada system WSD untuk mengembungkan paru. Penutupan kebocoran udara bersama dengan pleurodesis atau *parietal pleurectomy* diindikasikan jika terjadi kegagalan penutupan fistula spontan dalam 48-72 hari karena kegagalan penutupan fistula spontan sering gagal setelah interval 48-72 jam. *Thoracoscopic* lebih diutamakan bila memungkinkan.<sup>6</sup>

### 3. Cor Pulmonale

*Chronic cor pulmonale* (CPC) adalah pembesaran ventrikel kanan (hipertrofi atau dilatasi) karena peningkatan afterload ventrikel kanan karena penyakit pada paru atau sirkulasi pulmonal. Rerata tekanan arteri pulmonalis dapat meningkat sampai 30-40 mmHg pada pasien dengan PPOK berat dibandingkan pada angka normal 10-18 mmHg. Rerata tekanan selama aktivitas dapat meningkat 50-60 mmHg atau lebih.<sup>6</sup>

#### a. Patofisiologi

Emfisema berakibat hilangnya *pulmonary vascular bed* namun bagaimanapun kasus terbanyak peningkatan resistensi vascular paru pada pasien PPOK adalah karena hipoksia alveolar. *Remodeling* pembuluh darah paru dengan hipertrofi medial dari otot arteri pulmonalis sejalan dengan munculnya otot polos pada sirkulasi paru yang secara normal adalah pembuluh darah tanpa otot. Hipoksemia saat tidur yang berat sendiri tanpa hipoksemia non kritikal pada kondisi sadar mengakibatkan hipertensi pulmonal pada beberapa pasien. *Acidemia* meningkatkan vasokonstriksi hipoksia dan dapat berperan pada peningkatan sementara tekanan darah paru selama episode eksaserbasi PPOK akut.<sup>6,7</sup>

Peningkatan tekanan intratoraks sebagai akibat hambatan aliran udara dengan *air trapping* juga dapat meningkatkan resistensi vaskular paru melalui kompresi pembuluh darah paru. Peningkatan viskositas darah yang terjadi sekunder karena hipoksemia juga dapat berperan dalam terjadinya hipertensi pulmoner meskipun faktor ini kurang begitu penting dibandingkan *hypoxic pulmonary vasoconstriction*. Volume darah dapat meningkat pada pasien dengan CPC sebagai bagian dari

kelemahan ekskresi air dan sodium dan dengan peningkatan *cardiac output* yang terjadi sebagai respons terhadap hipoksemia dapat berkontribusi pada tingginya tekanan rerata arteri pulmonalis dengan adanya hambatan *pulmonary vascular bed*. Pasien PPOK cenderung mengalami penyakit tromboemboli paru kronik dan diagnosis ini harus dipikirkan ketika beratnya hipertensi pulmoner tidak sesuai dengan penyakit paru yang mendasari dan hipoksemia arterial.<sup>6</sup>

### **b. Diagnosis**

Deteksi hipertensi pulmoner dan pembesaran ventrikel kanan dengan cara non invasif sulit dilakukan. Deteksi hipertensi pulmoner paling baik dengan echocardiografi dua dimensi khususnya dengan transducer esophageal. Cara lain yang dapat dilakukan untuk mengukur tekanan rerata arteri pulmonalis dan fungsi ventrikel kanan adalah *pulsed Doppler* dengan echocardiografi.<sup>6</sup>

Temuan fisik impuls sistolik menonjol sepanjang batas sternal kiri bawah, aksentuasi komponen pulmonal dari bunyi jantung dua, murmur dari insufisiensi katup trikuspid atau pulmonal dan gallop ventrikel kanan sulit terdeteksi pada pasien dengan emfisema karena overdistensi paru interposisi antara jantung dan tulang iga. Peningkatan jarak bayangan jantung pada radiografi toraks serial khususnya bila disertai perambahan bayangan jantung pada ruang retrosternal sangat mendukung CPC. Lebar cabang descenden arteri pulmonalis kanan 20mm atau lebih dan pengukuran rasio hilar cardiothoracic adalah metode screening penting untuk mendeteksi hipertensi pulmonal. Temuan EKG mencakup R atau R' lebih atau sama dengan gelombang S di V1, gelombang R kurang dari amplitude gelombang S di V6 dan deviasi aksis ke kanan lebih dari  $110^{\circ}$  tanpa RBBB mendukung diagnosis CPC. Skintigrafi jantung jarang dibutuhkan meskipun kateterisasi jantung kadang diperlukan untuk mengkonfirmasi dan evaluasi hipertensi pulmonal.<sup>6</sup>

### **c. Terapi**

Keberhasilan pengobatan CPC pada pasien dengan PPOK dimulai dengan pengelolaan yang optimal dari keterbatasan aliran udara yang mendasari. Koreksi hipoksemia menggunakan terapi oksigen jangka

panjang sangat penting meskipun hemodinamik paru dengan terapi oksigen jangka panjang meningkat hanya sedikit, Kelangsungan hidup pasien meningkat secara substansial. Proses mengeluarkan darah jarang diperlukan untuk mengurangi kekentalan darah dan volume darah setelah pasien menggunakan suplementasi oksigen selama 1 sampai 2 bulan tetapi dapat digunakan pada pasien PPOK dekompensasi akut ketika hematokrit melebihi 60%. Terapi diuretik mungkin berguna untuk mengurangi volume intravaskular dan mengendalikan edema tetapi membutuhkan kehati-hatian untuk menghindari hipokalemia yang disebabkan diuretik dan alkalosis hipokloremik. Penggunaan vasodilator paru dengan berbagai agen terbukti mengecewakan, dengan tidak ada perbaikan berkelanjutan dalam hemodinamik atau *survival*.<sup>6,7</sup>

#### **4. Manifestasi sistemik**

PPOK ditandai oleh manifestasi sistemik. Manifestasi sistemik tidak hanya konsekuensi dari perubahan fungsi paru namun mencerminkan manifestasi dari penyakit sistemik. Karakteristik paling baik ditandai dengan kelemahan otot skelet yang lebih berhubungan dengan jarak berjalan pada pasien PPOK dibandingkan dengan VEP1. Jarak berjalan merupakan prediktorstatus kesehatan (kualitas hidup) yang lebih baik dibandingkan VEP1. Pentingnya manifestasi PPOK ini yang kemungkinan tidak berhubungan dengan hambatan jalan napas telah memicu terbentuknya sistem skoring multidimensi, yaitu BODE index seperti dijelaskan pada tabel lima yang sepertinya lebih baik untuk memprediksi mortalitas dibandingkan dengan pengukuran hambatan jalan napas saja. Nilai BODE lebih dari 7 berhubungan dengan 30% 2 tahun mortalitas, 5-6 berhubungan dengan 15% 2 tahun mortalitas. Angka mortalitas 2 tahun sebesar < 10% pada nilai BODE kurang dari 5.<sup>6,7</sup>

Tabel 5. BODE Index untuk penderajatan PPOK

Parameter	BODE	Index for	Staging	COPD
	<i>0 Points</i>	<i>1 Point</i>	<i>2 Points</i>	<i>3 Points</i>
Body: BMI	>21	<21		
Obstruction: FEV <sub>1</sub> (% predicted)	>65%	50–64%	36–49%	<35%
Dyspnea: MMRC score	0–1	2	3	4
Exercise: 6 minute walk distance (meters)	>350	250–349	150–249	<149

BMI, body mass index; MMRC, Modified Medical Research Council score.

Diadaptasi dari Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al: The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 350:1005–1012, 2004.

Dikutip dari (7)

Mekanisme yang bertanggung jawab terhadap manifestasi sistemik PPOK masih belum jelas. Penurunan berat badan sebagai contoh, akibat dari perubahan metabolic. Sitokin sirkulasi yang terbentuk dari inflamasi pada paru diduga berperan dalam penurunan berat badan. Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) sebagai contoh dapat berperan dalam penurunan massa tubuh dan disfungsi otot skelet. Interleukin-6 (IL-6) bertanggung jawab terhadap peningkatan kadar fibrinogen dan hiperkoagulabilitas. Perubahan renin-angiotensin telah diduga berperan pada polisitemia. Sitokin seperti granulosit/macrophage colony-stimulating factor juga berperan dalam polisitemia. Sitokin seperti granulosit/macrophage colony-stimulating factor juga mempengaruhi baik keseimbangan garam dan bersihan cairan serta mempengaruhi permeabilitas vaskular sehingga edema pada pasien PPOK mungkin merupakan manifestasi penyakit sistemik serta mewakili perubahan hemodinamik.<sup>6</sup>

### Komorbiditas

PPOK berhubungan dengan banyak komorbiditas seperti penyakit jantung, diabetes mellitus, hipertensi, osteoporosis dan



kelainan psikologis.<sup>9</sup> komorbiditas muncul pada sebagian besar pasien PPOK. Penelitian menunjukkan bahwa 94% pasien PPOK memiliki sedikitnya satu penyakit komorbid dan 46% memiliki tiga atau lebih komorbid. Pasien PPOK dengan penyakit komorbid cenderung untuk memiliki status kesehatan yang buruk dan gangguan fungsional bahkan setelah dilakukan koreksi usia, jenis kelamin dan riwayat merokok. Munculnya tiga atau lebih komorbiditas merupakan prediktor yang lebih baik untuk penurunan status kesehatan dibandingkan variable demografik ataupun klinis lain. Komorbiditas berupa kanker paru dan kardiovaskuler merupakan penyebab kematian terbanyak dan bertanggungjawab terhadap kematian dua dari tiga pasien PPOK derajat sedang sampai berat sementara gagal napas hanya dominan pada PPOK derajat berat.<sup>9-11</sup>

Inflamasi sistemik merupakan kunci keterkaitan antara PPOK dengan sebagian besar komorbiditas. Mekanisme PPOK dapat menyebabkan penyakit jantung belum tegak namun adanya inflamasi sistemik dapat berperan pada patogenesis aterosklerosis. Hiperkoagulabilitas karena infeksi sistemik dapat bertanggungjawab terhadap meningkatnya risiko thrombosis vena dalam dan emboli paru yang terjadi pada pasien PPOK.<sup>7,9-11</sup>

### **Daftar Pustaka**

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Capetown: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease Inc; 2014.
2. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Pedoman praktis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2011. p. 1-88.
3. Ställberg B, Janson C, et al. Management , morbidity and mortality of COPD during an 11-year period : an observational retrospective epidemiological register study in Sweden (PATHOS ). Prim care Respir j. 2014;23(1):38-45.
4. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels R. Chronic obstructive pulmonary disease: Molecular and cellular mechanisms. Eur Respir J. 2003;22:672-688.

5. Gonzalez NC. Obstructive Lung disease. In: Ali, juzard; Summer, Warren R; Lewitzky MG, editor. Pulmonary Pathophysiology Third ed. Louisiana; 2010. P. 85-149.
6. Fishman, Alfred P.; Elias, Jack A.; Fishman JA. Obstructive lung diseases. In: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Fourth ed. Pennsylvania: Mc. Graw-Hill; 2008. p. 693-763.
7. Steven D. Shapiro, Gordon L. Snider, Stephen I. Rennard. Obstructive diseases. In: Mason R.J., Murray J.F, Broaddus V.C., Nadel J.A., editors. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Fourth ed. Philadelphia: ElsevierSaunders; 2005.
8. Budweiser S, Jörres R a., Pfeifer M. Treatment of respiratory failure in COPD. *Int J COPD*. 2008;3(0):605-618.
9. Chatila WM, Thomashow BM, Minai O a, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:549-555.
10. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J COPD*. 2014;9:871-888.
11. Franssen FME, Rochester CL. Comorbidities in patients with COPD and pulmonary rehabilitation: Do they matter?. *Eur Respir Rev*. 2014;23:131-141.

## UPDATE : EBOLA HEMORRAGIC FEVER

Dhani Redhono

Divisi Tropik Infeksi Bagian Ilmu Penyakit Dalam  
FK UNS – RS dr. Moewardi

---

### ABSTRAK

Ebola adalah salah satu penyakit zoonosis yang saat ini merupakan masalah serius terutama di daerah endemi, yaitu di Afrika Barat. Data dari WHO sampai bulan Maret 2015, telah lebih dari 25.000 kasus yang dilaporkan, dengan 10.000 kasus meninggal. Para petugas kesehatan yang merawat pasien Ebola, sebanyak 852 kasus juga telah terinfeksi virus ini.

Penyakit ini dapat menular dari hewan ke hewan, atau dari hewan ke manusia atau dari manusia ke manusia, melalui kontak langsung dengan darah atau cairan tubuh seseorang yang terinfeksi, cairan tubuh tersebut antara lain air liur, lendir, muntah, feses, keringat, air mata, air susu ibu, urin dan air mani. Penularan yang sangat cepat antar manusia ini yang menyebabkan penyakit ini berkembang sangat pesat dengan jumlahnya dengan angka kematiannya mencapai 50 – 90%.

Keluhan yang sering muncul adalah demam tinggi mendadak diatas 38.3 °C, anoreksia, mialgia, *arthralgia*, sakit kepala, sakit pada tenggorokan, mual, muntah, diare dan nyeri perut hingga terjadi perdarahan dan syok.

Tata laksana spesifik pada penyakit ini belum ada, sehingga perawatan yang dapat dilakukan adalah pemberian terapi rehidrasi oral atau cairan intravena dan dirawat di ruang isolasi. Oleh karena itu upaya pencegahan merupakan cara terbaik dalam mengurangi jumlah kasus yang terjadi di daerah endemi Ebola.

## PENDAHULUAN

Ebola yang disebut juga *Ebola virus disease* (EVD) atau *Ebola hemorrhagic fever* (EHF), dengan code ICD-10 A98.4 atau ICD-9 078.89, merupakan salah satu *Viral hemorrhagic fever* (VHF) yang disebabkan oleh *Ebola virus* (EBOV) yaitu virus RNA yang merupakan famili *Filoviridae*.<sup>(1)</sup> Manifestasi klinis yang sering terjadi adalah demam, nyeri telan, nyeri pada otot, sakit kepala, mual diare dan *rash*, yang dapat menyebabkan penurunan tekanan darah akibat kehilangan cairan dalam waktu 6 hingga 16 hari setelah gejala muncul, gangguan multi organ dan sering menyebabkan syok dengan angka mortalitasnya mencapai lebih dari 90%. Penyakit ini dapat terjadi pada manusia dan hewan primata.<sup>(1,2)</sup> Hal ini terjadi karena adanya *vascular instability, cytokine storm dan disseminated intravascular coagulation* <sup>(2,3)</sup>

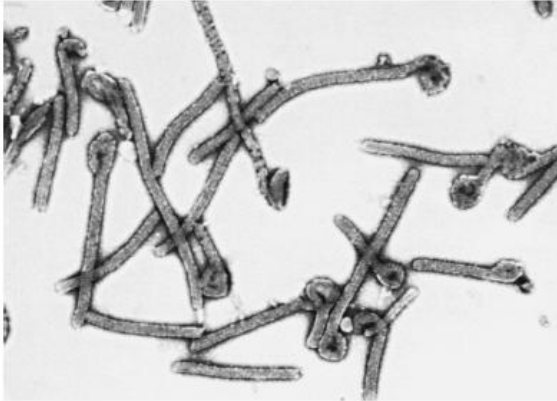
Penyakit ini ditularkan melalui infeksi langsung yang masuk ke pembuluh darah manusia atau karena cairan infeksius yang dibawa oleh monyet atau kelelawar buah. <sup>(1,4,5)</sup>

## VIRUS EBOLA

Virus ini termasuk dalam keluarga *Filoviridae*, yang dapat dibagi menjadi dua generasi yaitu MARV dan EBOV. Genus MARV merupakan spesies tunggal sedangkan genus EBOV terdiri dari lima spesies yang berbeda, yaitu : <sup>(1,6)</sup>

- *Bundibugyo Ebola Virus* (BDBV)
- *Zaire Ebolavirus* (EBOV)
- *Reston Ebolavirus* (RESTV)
- *Sudan Ebolavirus* (SUDV)
- *TAI Forest Ebolavirus* (TAFV)

Bentuk virus dapat dilihat dengan mikroskop elektron pembesaran 38.750 kali ( gambar 1)



Gambar 1. Bentuk virus Ebola yang dilihat dengan mikroskop elektron (Courtesy T. W. Geisbert.)

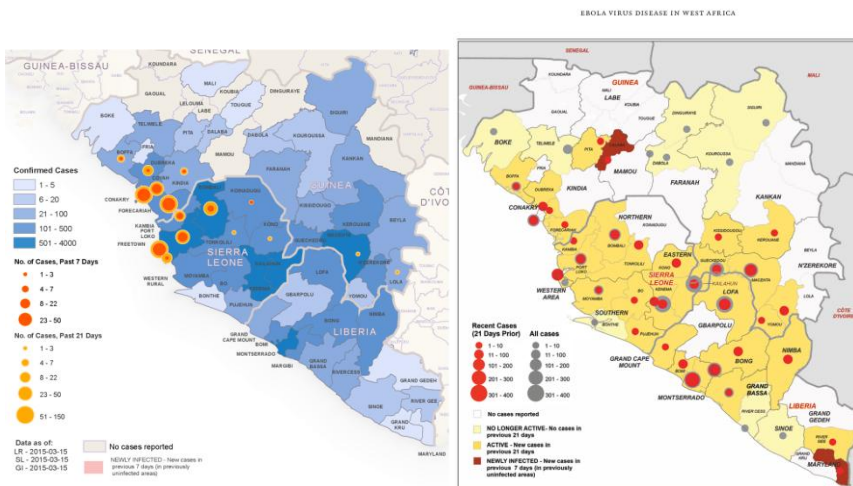
*Filoviruses* adalah jenis virus RNA, *nonsegmented*, untai negatif, bentuknya dapat bermacam-macam, dari yang melingkar hingga yang berbentuk filamen lurus prototipe. Partikel MARV rata-rata mendekati 800 nm, sedangkan EBOV virion sekitar 1  $\mu\text{m}$ . Diameter semua partikel filovirus sama, sekitar 80 nm. Lima partikel Filovirus mengandung genom tidak menular sekitar 19-kb yang mengkodekan tujuh protein struktural, dengan urutan gen dari 3 nukleoprotein (NP), protein virion 35 (VP35), VP40, glikoprotein (GP), VP30, VP24, tergantung RNA RNA polimerase L protein, dan 5 'Trailer. Empat dari protein ini berkaitan dengan RNA virus genom di kompleks ribonucleoprotein: NP, VP30, VP35, dan protein L. Beberapa protein dari ribonucleoprotein yang kompleks memiliki fungsi tambahan.<sup>(1,2)</sup>

## EPIDEMIOLOGI

Ebola pertama kali terjadi di daerah terpencil Afrika Tengah dengan kasus terbanyak terjadi di Zaire (sekarang Republik Demokratik Kongo) pada tahun 1976, dengan 318 kasus.<sup>(7)</sup> Kasus ini pernah terjadi pada anak usia 2 tahun di Guinea yang kemungkinan tertular penyakit itu setelah terpapar kelelawar buah yang terinfeksi dan meninggal pada 6 Desember 2013. Ebola (EBOV) juga terjadi di Afrika Barat, dimulai dengan laporan 49 kasus di Guinea pada tanggal 22 Maret 2014.<sup>(7)</sup>

Guinea, Liberia, dan Sierra Leone yang paling terkena dampak dan terus melaporkan peningkatan jumlah kasusnya. (gambar 2) Menurut data dari WHO sampai 29 Oktober 2014, virus Ebola telah menginfeksi 13.676 orang (7606 dari yang dikonfirmasi laboratorium) dan telah menyebabkan 4.910 kematian. Hal ini terjadi karena fasilitas medis, sanitasi yang buruk, dan praktik penguburan yang tidak aman. Tradisi di Afrika Barat selalu menyentuh dan mencuci tubuh orang yang meninggal sebelum penguburan, sehingga meningkatkan risiko penularan terhadap keluarga, teman-teman dan anggota masyarakat.<sup>(8)</sup>

Data terakhir dari WHO pada 15 Maret 2015 telah terjadi lebih dari 25.000 kasus yang dilaporkan sebagai *confirmed*, *probable* dan *suspected cases* di Guinea, Liberia dan Sierra Leone, dengan lebih dari 10.000 kematian yang dilaporkan. Sebanyak 95 kasus merupakan *confirmed* baru yang dilaporkan di Guinea, dan 55 di Sierra Leone dalam waktu 7 hari. Kejadian infeksi pada petugas kesehatan telah dilaporkan di Guinea, Liberia, dan Sierra Leone sebanyak 852 kasus dengan angka kematian 492 kasus, dengan rincian kasus *Confirmed* sebanyak 14.603, kasus *Probable* sebanyak 2.561 dan kasus meninggal 10.179.<sup>(9)</sup> *Suspected* sebanyak 7.502, total seluruh kasus 24.666

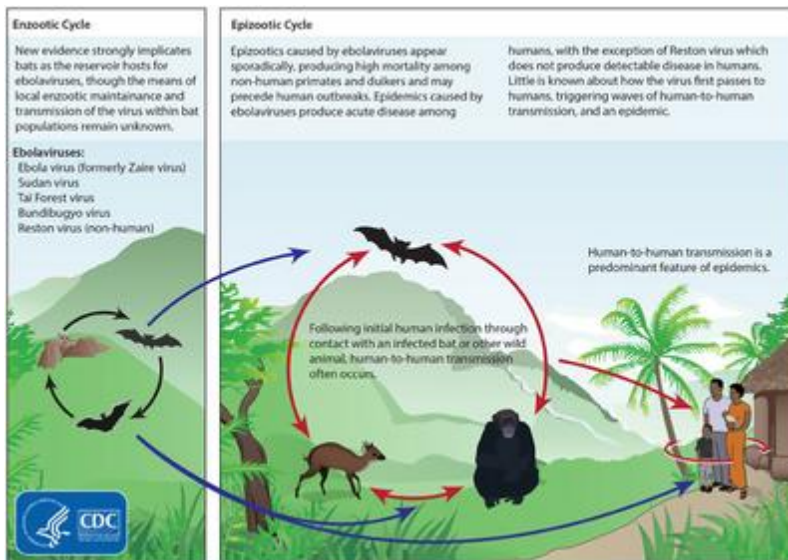


Gambar 2. Peta daerah kejadian confirmed (A), Peta daerah berdampak setelah 21 hari (B)

## TRANSMISI PENULARAN

Ebola dapat menular melalui kontak langsung dengan darah atau cairan tubuh seseorang yang terinfeksi, cairan tubuh tersebut antara lain air liur, lendir, muntah, feses, keringat, air mata, air susu ibu, urin dan air mani.<sup>(3,9)</sup> Virus ini sering menular melalui darah, feses dan muntah. Kontak dengan permukaan atau benda yang terkontaminasi oleh virus, terutama jarum suntik, juga dapat menularkan virus ini. Karakteristik virus Ebola adalah mampu bertahan pada suatu benda selama beberapa jam dalam keadaan kering dan dapat bertahan selama beberapa hari dalam cairan tubuh.<sup>(9,10)</sup>

Virus ini dapat bertahan hingga 8 minggu dalam air mani setelah sembuh, sehingga dapat menularkan melalui hubungan seksual. Hal ini juga terjadi pada ASI dari wanita setelah sembuh, sehingga tidak diketahui kapan waktu yang aman untuk menyusui lagi.<sup>(8)</sup> Penularan juga dapat terjadi pada saat menguburkan mayat, hal ini terjadi karena adanya ritual pemakaman tradisional atau proses pembalseman. Petugas kesehatan merupakan orang yang berisiko terutama pada saat merawat penderita tanpa menggunakan alat pelindung diri seperti masker, gaun, sarung tangan, pelindung mata, atau pada saat menangani pakaian yang terkontaminasi secara tidak benar.<sup>(11)</sup>



Gambar 3 Siklus penularan Virus Ebola (11)

Binatang pembawa virus adalah kelelawar buah yang ini dapat menularkan ke binatang lain seperti babi atau kera yang kemudian dapat menular ke manusia. (gambar 3) Penularan melalui udara belum dilaporkan terjadi selama wabah ebola, transmisi udara antar manusia diyakini karena rendahnya jumlah virus yang ada di paru-paru dan bagian lain dari sistem pernapasan primata, yang tidak cukup untuk menularkan infeksi. Penularan dari babi ke primata bisa terjadi tanpa kontak langsung karena pada babi yang terinfeksi terdapat konsentrasi virus yang sangat tinggi di paru-paru mereka, dan tidak pada aliran darahnya. Oleh karena itu babi dengan EVD dapat menyebarkan penyakit melalui tetesan di udara atau di tanah ketika mereka bersin atau batuk. Sebaliknya, pada manusia atau primata lainnya virus berada dalam darah dan sedikit pada paru-paru mereka. Penyebaran melalui air, atau makanan selain daging satwa liar, belum diamati. Belum ada laporan penularan oleh nyamuk atau serangga lain.<sup>(11,12)</sup>

## **PATOGENESIS INFEKSI EBOLA**

EBOV dapat menginfeksi manusia melalui kontak dengan selaput lendir atau melalui kulit yang luka. Sel endotel (sel yang melapisi bagian dalam pembuluh darah), sel hati, sel imun seperti makrofag, monosit dan sel dendritik adalah target utama infeksi. Setelah masuk, virus menuju kelenjar getah bening terdekat. Kemudian virus dapat memasuki aliran darah dan sistem limfatik dan menyebar ke seluruh tubuh.<sup>(2,12)</sup>

Sel endotel yang telah akan rusak sehingga terjadi cedera pada pembuluh darah, hal ini terjadi karena sintesis Ebola virus glikoprotein (GP), menyebabkan kerusakan sel hati, dan menyebabkan gangguan pada proses pembekuan. Pendarahan luas dapat terjadi dan dapat mengakibatkan syok karena kehilangan volume darah.<sup>(2,13)</sup>

Setelah infeksi, glikoprotein yang disekresi, *small soluble glycoprotein* (SGP atau GP) disintesis. Replikasi EBOV menguasai sintesis protein sel yang terinfeksi dan pertahanan kekebalan inang. GP membentuk *trimeric complex*, ke sel-sel endotel. SGP membentuk *dimeric protein* yang mengganggu sinyal neutrofil, sehingga virus dapat terhindar dari sistem kekebalan tubuh. Adanya virus dan kerusakan sel



menyebabkan pelepasan sitokin (seperti TNF- $\alpha$ , IL-6 dan IL-8), yang memacu munculnya demam dan peradangan. <sup>(2,13)</sup>

## MANIFESTASI KLINIS

Masa inkubasi ebola antara 2 sampai 21 hari, dengan rata-rata antara 4 sampai 10 hari. Walaupun demikian, terdapat 5% masa inkubasi yang mencapai lebih dari 21 hari. <sup>(12,13)</sup>

Keluhan yang sering muncul adalah mirip gejala influenza, yaitu demam, lemah, anoreksia, mialgia, arthralgia, sakit kepala dan sakit pada tenggorokan. Demam tinggi mendadak diatas 38.3 °C (100.9 °F) yang disertai muntah, diare dan nyeri perut bagian atas dan bawah. Kemudian nafas menjadi pendek, nyeri dada dan adanya edema serta penurunan kesadaran. Sekitar separuh kasus, penderita mengalami *maculopapular rash* pada kulit yang terjadi 5 sampai 7 hari, setelah gejala pertama terjadi. <sup>(13,14)</sup>

Pada beberapa kasus, pendarahan dalam dan luar dapat saja terjadi, 5 sampai 7 hari, setelah gejala pertama terjadi. Pendarahan dapat terjadi dari selaput mulut, hidung dan tenggorokan serta dari bekas lubang suntikan terjadi pada 40-50% kasus, yang dapat berlanjut hingga muntah darah, batuk darah dan berak darah. Pendarahan pada kulit dapat berupa petechiae, purpura, ecchymoses atau hematomas terutama sekitar tempat injeksi. Perdarahan dapat terjadi juga pada mata sehingga tampak merah. <sup>(14,15)</sup>

Perbaikan klinis terjadi antara 7 sampai 14 hari, setelah gejala pertama terjadi. Kematian, biasanya antara 6 sampai 16 hari, setelah gejala pertama terjadi, dan sering melanjut menjadi syok karena penurunan tekanan darah akibat kekurangan cairan. Seringkali penderita mengalami koma, sebelum kematiannya. Penderita yang selamat seringkali mengalami sakit otot dan sendi secara terus menerus, pembengkakan hati, berkuangnya pendengaran, dan mungkin mengalami hal-hal sebagai berikut : merasa capai, lemas berkelanjutan, berkurangnya nafsu makan, dan kesulitan mencapai berat semula sebelum sakit. Antibodi terbentuk untuk sampai 10 tahun, tetapi belum jelas apakah penderita yang selamat akan kebal terhadap infeksi

berulang atau apakah seseorang yang telah sembuh tidak akan menyebarkan penyakit lagi? <sup>(11,16)</sup>

## DIAGNOSIS

Diagnosis Ebola dibagi menjadi tiga kategori, tergantung pada manifestasi klinis pasien dan data epidemiologi, yaitu : <sup>(1,2,17)</sup>

- *Suspect*, adalah orang dengan demam dan riwayat kontak. Orang dengan perdarahan yang tidak dapat dijelaskan, atau demam ditambah tiga atau lebih dari gejala berikut: sakit kepala, muntah, kehilangan nafsu makan, diare, lemah atau berat kelelahan, nyeri perut, nyeri tubuh atau nyeri sendi, kesulitan menelan, kesulitan bernapas, dan cegukan, dan setiap orang yang telah mati dari penyebab yang tidak diketahui.
- *Probable*, adalah kasus yang memenuhi kriteria sebelumnya, dinilai dan dilaporkan oleh dokter.
- *Confirmed*, adalah kasus yang memenuhi definisi kasus surveilans, dan pasien memiliki hasil tes positif untuk antigen virus Ebola, dengan mengisolasi virus, mendeteksi RNA atau protein, atau mendeteksi antibodi terhadap virus dalam darah seseorang, dengan *Polymerase Chain Reaction (PCR)*.

Pemeriksaan *Enzim-linked Immunosorbent Assay (ELISA)* adalah metode yang digunakan pada tahap awal penyakit, yaitu pemeriksaan antibodi IgM yang terdeteksi dua hari setelah onset gejala dan antibodi IgG yang dapat dideteksi pada 6 sampai 18 hari setelah timbulnya gejala. <sup>(2,18)</sup>

Diagnosis bandingnya adalah : **Marburg virus disease, Malaria**, Demam **lassa**, Demam tifoid, Meningitis, Influenza, *shigellosis, rickettsial diseases*, Kolera, Sepsis, Borreliosis, EHEC enteritis, Leptospirosis, *Scrub typhus*, Q fever, Candidiasis, Histoplasmosis, Trypanosomiasis, Leishmaniasis, Measles dan hepatitis virus. <sup>(19,20)</sup>

Diagnosis banding non infeksi adalah leukemia akut promyelocytic, sindrom uremik hemolitik, bisa ular, gangguan faktor pembekuan, trombotik trombotopenik purpura, hemorrhagic telangiectasia, penyakit Kawasaki dan keracunan warfarin. <sup>(18,19)</sup>

## **PENATALAKSANAAN**

Sampai saat ini belum ada pengobatan khusus untuk penyakit ini, upaya yang dapat dilakukan adalah pemberian terapi rehidrasi oral atau cairan intravena dan dirawat di ruang isolasi. Angka mortalitasnya sangat tinggi, antara 50% hingga 90%.<sup>(2,3,21)</sup> Perawatan medis ini bertujuan untuk mempertahankan hidrasi, serta mengatasi perdarahan dengan transfusi.<sup>(2,22)</sup>

## **PENCEGAHAN**

Upaya pencegahan dapat dilakukan dengan menghindari paparan risiko tinggi, seperti : konsumsi daging, gigitan kutu, atau kontak dekat dengan kasus yang diduga tanpa APD yang sesuai standar. Selain itu upaya mengurangi penyebaran penyakit dari monyet dan babi yang terinfeksi ke manusia juga harus dilakukan, yaitu dengan rutin memeriksa hewan berisiko terhadap infeksi, serta membunuh dan membuang hewan yang terpapar virus ebola. Memasak daging dengan benar dan mengenakan pakaian pelindung ketika mengolah daging. Penggunaan pakaian pelindung dan mencuci tangan ketika berada di sekitar orang yang menderita penyakit ebola merupakan pencegahan penyebaran dari sesama manusia. Sampel cairan dan jaringan tubuh dari penderita penyakit harus ditangani dengan sangat hati-hati.<sup>(18,23)</sup>

## **PENGENDALIAN INFEKSI**

Kasus *suspect* Ebola harus diisolasi di satu ruangan dengan satu kamar mandi khusus, bila terjadi kontak maka segera cuci tangan dan menggunakan alat pelindung diri (APD) yang khusus, yaitu :<sup>(23,24)</sup>

- Sarung tangan ganda
- Celemek plastik (apron)
- Penutup kepala seperti topi bedah
- Sepatu bedah
- Pelindung wajah penuh atau kacamata

## REFERENSI

1. Thomas W. Geisbert. Marburg and Ebola Hemorrhagic Fevers (Filoviruses). In : John E. Bennett, Raphael Dolin and Martin J. Blaser. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8<sup>th</sup> ed. Saunders; 2015 : 1995-1999.
2. Daniel G. Bausch. Viral Hemorrhagic Fevers. In : Lee Goldman and Andrew I. Schafer. Goldman's Cecil Medicine. 24<sup>th</sup> ed. Saunders; 2012 : 2147-2156.
3. Rima Khabbaz et all. Emerging and Reemerging Infectious Disease Threats. In : , Raphael Dolin and Martin J. Blaser. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8<sup>th</sup> ed. Saunders ; 2015 : 158-177.
4. Nancy J. Sullivan, Hugues Fausther-Bovendo, Gary J. Nabel. Ebola vaccine. In : Stanley A. Plotkin, Walter A. Orenstein, Vaccines, 6<sup>th</sup> ed. Saunder ; 2013 : 1060-1067.
5. Michael T. Osterholm et all. Transmission of Ebola Viruses: What We Know and What We Do Not Know. Journal Infectious Diseases. March/April 2015 ; 6 (2): 15-17
6. Caoimhe Nic FhogartaighA and Emma AaronsB. Viral haemorrhagic fever. In: Clinical Medicine. 2015 ; 15(1) : 61–66
7. World Health Organization, Why the Ebola outbreak has been underestimated (World Health Organization, 2014). Available from : [www.who.int/mediacentre/news/ebola/22-august-2014/en](http://www.who.int/mediacentre/news/ebola/22-august-2014/en).
8. Eileen M. Burd. Ebola Virus: a Clear and Present Danger. Journal of Clinical Microbiology January 2015 ; 53(1) : 45-55.
9. World Health Organization, WHO: Ebola Response Roadmap Update—18 March 2015. 1–21 (World Health Organization, 2015). Available from : <http://apps.who.int/ebola/current-situation/ebola-situation-report-18-march-2015>.
10. World Health Organization, WHO: Ebola Response Roadmap Update—15 October 2014. 1–(World Health Organization, 2014). Available from : <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136508/1/roadmapsitre15Oct2014.pdf?ua=1>.

11. Eric Leroy, Gail J. Harrison. Marburg and Ebola Virus Fevers. In : James D. Cherry, Gail J. Harrison, Sheldon L. Kaplan, William J. Steinbach and Peter J. Hotez. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7<sup>th</sup> ed. Saunders ; 2014 : 2478-2486.
12. Sylvain Baize, Ph.D., Delphine Pannetier, Ph.D. Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 1418-25.
13. Elhadj Ibrahima Bah, M.D., Marie-Claire Lamah, M.D. Clinical Presentation of Patients with Ebola Virus Disease in Conakry, Guinea. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 40-7.
14. Abhishek Pandey, Katherine E. Atkins, Jan Medlock, Natasha Wenzel, Jeffrey P. Townsend, James E. Childs, Tolbert G. Nyenswah, Martial L. Ndeffo-Mbah, Alison P. Galvani. Strategies for containing Ebola in West Africa. *SCIENCE*. November 2014 ; 346 : 12
15. Anita K. McElroy, Bobbie R. Erickson, Timothy D. Flietstra, Pierre E. Rollin, Stuart T. Nichol, Jonathan S. Towner, and Christina F. Spiropoulou. Ebola Hemorrhagic Fever: Novel Biomarker Correlates of Clinical Outcome. *The Journal of Infectious Diseases* 2014 ; 210 : 558–66.
16. John W King, MD; Chief Editor: Pranatharthi Haran Chandrasekar, MBBS, MD. Ebola Virus Infection. Available from : <http://emedicine.medscape.com/article/216288-clinical>.
17. Mark G. Kortepeter, Daniel G. Bausch and Mike Bray. Basic Clinical and Laboratory Features of Filoviral Hemorrhagic Fever. *The Journal of Infectious Diseases* 2011; 204 : S810–S816.
18. G. Marshall Lyon, M.D. Clinical Care of Two Patients with Ebola Virus Disease in the United States. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 2402-9.
19. WHO Ebola Response Team. Ebola Virus Disease in West Africa — The First 9 Months of the Epidemic and Forward Projections. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 1481-95.
20. Feldmann H, Sanchez A, Geisbert TW. Filoviridae: Marburg and Ebola viruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013:923-956.
21. Basler CF, Wang X, Muhlberger E, et al. The Ebola virus VP35 protein functions as a type I IFN antagonist. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:12289-12294.

22. Wong G, Kobinger GP, Qiu X. 2014. Characterization of host immune responses in Ebola virus infections. *Expert Rev Clin Immunol* 10:781–790. Available from : <http://dx.doi.org/10.1586/1744666X.2014.908705>.
23. MacNeil A, Reed Z, Rollin PE. 2011. Serologic cross-reactivity of human IgM and IgG antibodies to five species of Ebola virus. *PLoS Negl Trop Dis* 5:e1175. Available from : <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001175>.
24. Sobarzo A, Ochayon DE, Lutwama JJ, Balinandi S, Guttman O, Marks RS, Kuehne AI, Dye JM, Yavelsky V, Lewis EC, Lobel L. Persistent immune responses after Ebola virus infection. *N Engl J Med* 2013; 369 : 492–493.

# MERS : A NEW MEMBER IN CORONA VIRUS

Harsini

Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNS/  
KSM Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta

---

## ABSTRAK

Penyebaran infeksi akibat virus merupakan ancaman yang berarti di bidang penyakit, sosial dan ekonomi masyarakat. Pada Juni 2012 di Arab Saudi dan beberapa negara Timur Tengah ditemukan virus korona baru yang disebut *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV). Kasus MERS-CoV belum pernah terjadi di Indonesia namun kewaspadaan tetap dilakukan oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

MERS-CoV berbeda dari virus korona yang menyebabkan SARS. Virus ini menginfeksi manusia dengan menembus epitel bronkus melalui reseptor di permukaan sel. Laporan di Riyadh menyimpulkan adanya pola transmisi manusia ke manusia dan zoonotik sporadis dari penyakit ini. Penatalaksanaan terpenting adalah pemberian terapi suportif secara umum.

Prinsip pencegahan dan pengendalian infeksi MERS-CoV sama dengan pencegahan infeksi pada penyakit flu burung dan *Emerging Infectious Disease* lain. WHO meminta bahwa setiap kasus probabel dan konfirmasi dilaporkan dalam 24 jam melalui *Regional Contact Point for International Health Regulations*.

## PENDAHULUAN

Penyebaran infeksi akibat virus merupakan ancaman yang berarti di bidang penyakit, sosial dan ekonomi masyarakat. Contoh penyebaran infeksi penyakit berpotensi menjadi pandemik adalah *Black Death* yang terjadi pada abad ke 14, penyebaran influenza tahun 1918, flu burung merupakan penyakit pernapasan yang disebabkan oleh virus influenza tipe H5N1 dan SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) di

akhir tahun 2002. SARS pertama kali muncul pada November 2002 di Provinsi Guangdong, Tiongkok. Penelitian melaporkan bahwa SARS disebabkan oleh virus korona.<sup>1-3</sup>

Virus korona pertama kali ditemukan oleh Tyrrell pada tahun 1968. Virus korona berasal dari bahasa Yunani yang berarti mahkota (corona). Virus korona di bawah mikroskop elektron terlihat bermahkota seperti tancapan paku yang terbuat dari S (spike) glikoprotein. Struktur inilah yang terikat pada sel inang dan dapat menyebabkan virus dapat masuk ke dalam sel inang.<sup>1,4</sup>

Virus korona merupakan virus RNA (ribo nucleid acid) *strand* positif terbesar. Virus korona menginfeksi manusia dan hewan sebagai penyebab penyakit pernapasan dan saluran pencernaan. Virus korona pada manusia menyebabkan infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) dan gastroenteritis pada bayi. Virus korona diidentifikasi sebagai penyebab SARS disebut *SARS corona virus* (SARS Co-V). SARS-CoV mempunyai patogenesis tersendiri serta menyebabkan infeksi pernapasan bagian atas dan bawah sekaligus serta dapat menyebabkan gastroenteritis.<sup>1</sup>

## MORFOLOGI VIRUS

Virus korona merupakan partikel berselubung, berukuran 80-160 nm yang mengandung genom tak bersegmen dari RNA berantai tunggal (27-30 kb; BM 5-6 x10<sup>6</sup>), genom terbesar di antara virus RNA. Nukleokapsid heliks berdiameter 9-11 nm. Terdapat tonjolan berbentuk gada atau daun bunga dengan panjang 20 nm yang berjarak lebar pada permukaan luar selubung, menyerupai korona matahari. Protein struktural virus meliputi protein nukleokapsid terfosforilasi 50-60K, glikoprotein 20-30K (E1) yang bertindak sebagai protein matriks yang tertanam dalam lapisan ganda lipid selubung dan berinteraksi dengan nukleokapsid, dan glikoprotein E2 (180-200K) yang membentuk peplomer berbentuk daun bunga. Beberapa virus mengandung glikoprotein ketiga (E3; 120-140K) yang menyebabkan hemaglutinasi dan mempunyai aktivitas asetilesterase.<sup>5</sup>

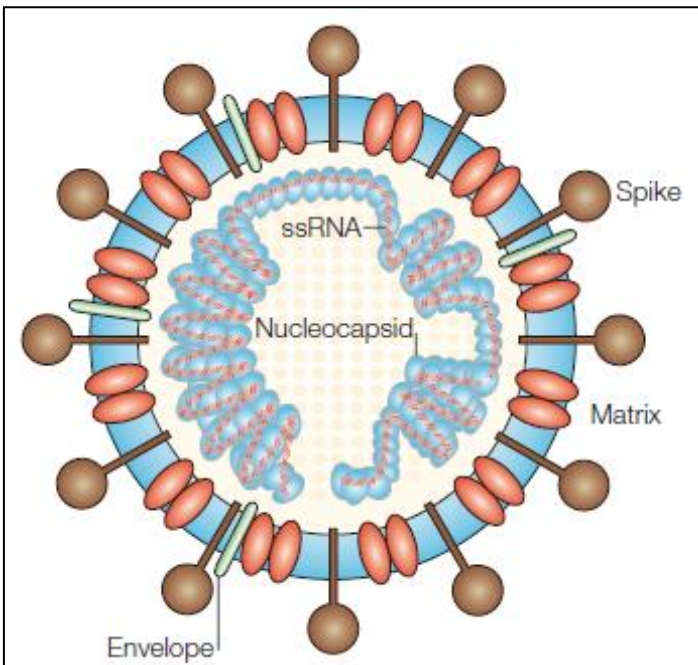


### Genom

RNA berantai tunggal linear tak bersegmen, protein struktural virus meliputi protein nukleokapsid terfosforilasi dan mengandung dua glikoprotein (bertindak sebagai protein matriks yang teranam dalam lapisan ganda lipid selubung dan berinteraksi dengan nukleokapsid), satu fosfoprotein terselubung serta mengandung duri besar/daun bunga yang menyebabkan hemaglutinasi dan mempunyai aktivitas asetil esterase.

### Protein virus korona

Terdapat beberapa bagian protein pada virus korona seperti yang dijelaskan pada gambar 1 dibawah ini.



Gambar 1. Bagian virus korona.

Dikutip dari (7)

### Protein S (spike)

Protein S dapat mengikat asam salisilat (9-O-acetyl neuraminic acid) pada permukaan membran sel inang yang member kemampuan

virus untuk hemaglutinasi sehingga antibodi manusia yang melawan protein S dinetralisasi.<sup>6,8</sup>

#### Protein HE (hemaglutinin-esterase)

Protein hemaglutinin-esterase hanya terdapat pada virus korona. Bentuk protein ini juga seperti paku (lebih kecil dari S protein) pada permukaan virus. Protein ini juga dapat mengikat asam salisilat. Aktivitas esterase protein HE dapat memecah asam salisilat dari rantai gula, yang dapat membantu virus untuk masuk dalam sel inang dan bereplikasi. Antibodi yang melawan protein HE juga akan dinetralisasi oleh virus.<sup>6</sup>

#### Protein M (membran)

Protein ini membantu perlekatan nukleokapsid ke membran dari struktur internal seperti badan Golgi dan tidak ditemukan pada membran sel plasma.<sup>6</sup>

#### Protein E (envelope)

Protein E terdapat pada membran virus, pada sel yang terinfeksi protein ini ditemukan di sekitar nukleus dan permukaan sel.<sup>6</sup>

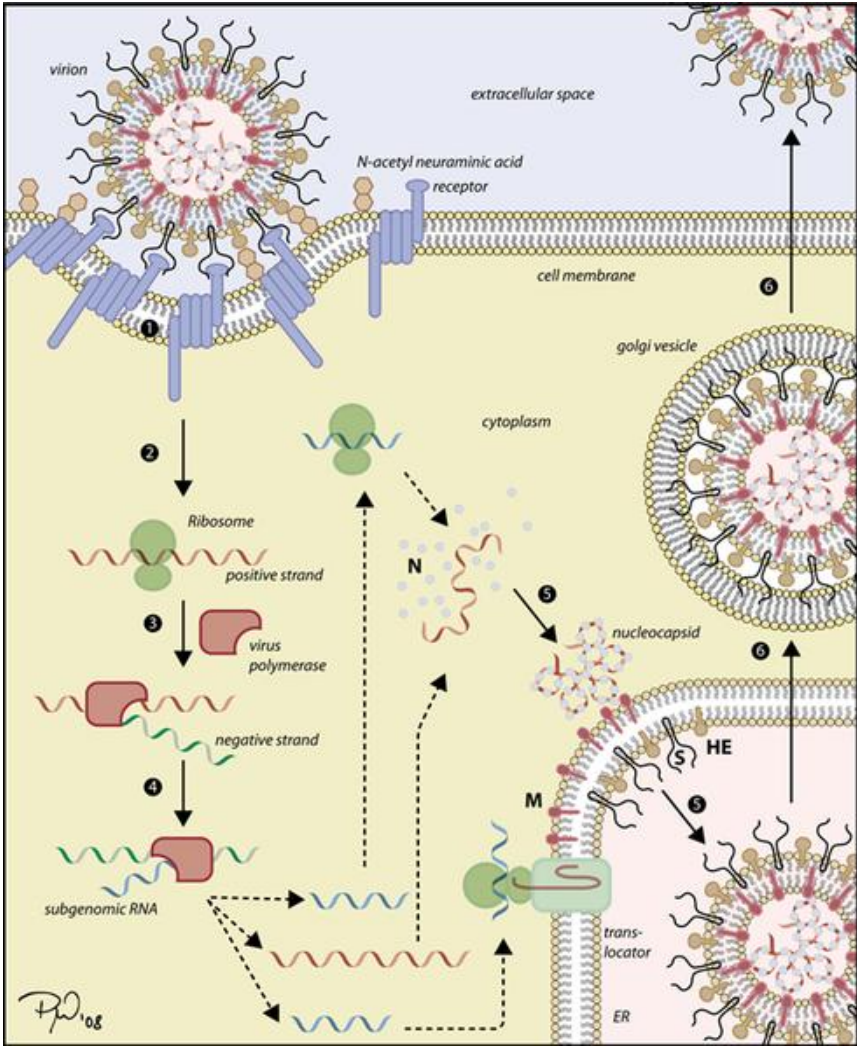
#### Protein N (Nukleokapsid)

Protein nukleokapsid mengikat genom RNA didahului dengan beberapa rangkaian dan menuju protein M pada permukaan dalam membran virus. Protein N merupakan protein terfosforilasi., Virus korona tidak seperti virus RNA lainnya. RNA polimerase tidak bergabung dengan partikel virus. Polimerase dibuat setelah infeksi dengan menggunakan genom RNA positif sebagai mRNA.<sup>6</sup>

### **Replikasi**

Replikasi virus korona dimulai saat virus korona mengambil tempat dalam sitoplasma. Virus korona melekat pada reseptor sel target melalui duri glikoprotein pada selubung virus (melalui E2 atau E3). Reseptor untuk virus korona manusia adalah N aminopeptidase, sedangkan *isoform* majemuk dari antigen karsinoembrionik yang berkaitan dengan famili glikoprotein, bertindak sebagai reseptor untuk virus korona. kemudian partikel diinternalisasi melalui endositosis

absorptif. Glikoprotein E2 dapat menyebabkan penyatuan selubung virus dengan membran sel.<sup>9</sup> Gambaran replikasi virus korona dijelaskan pada gambar 2.



Gambar 2. Replikasi virus korona

Dikutip dari (9)

Peristiwa pertama setelah pelepasan selubung adalah sintesis polimerase RNA yang bergantung pada RNA virus spesifik yang merekam RNA komplementer (untai minus) dengan panjang penuh yang bertindak sebagai cetakan untuk suatu set kumpulan dari 5-7 mRNA subgenomik, dengan diterjemahkannya masing-masing mRNA subgenomik ke dalam

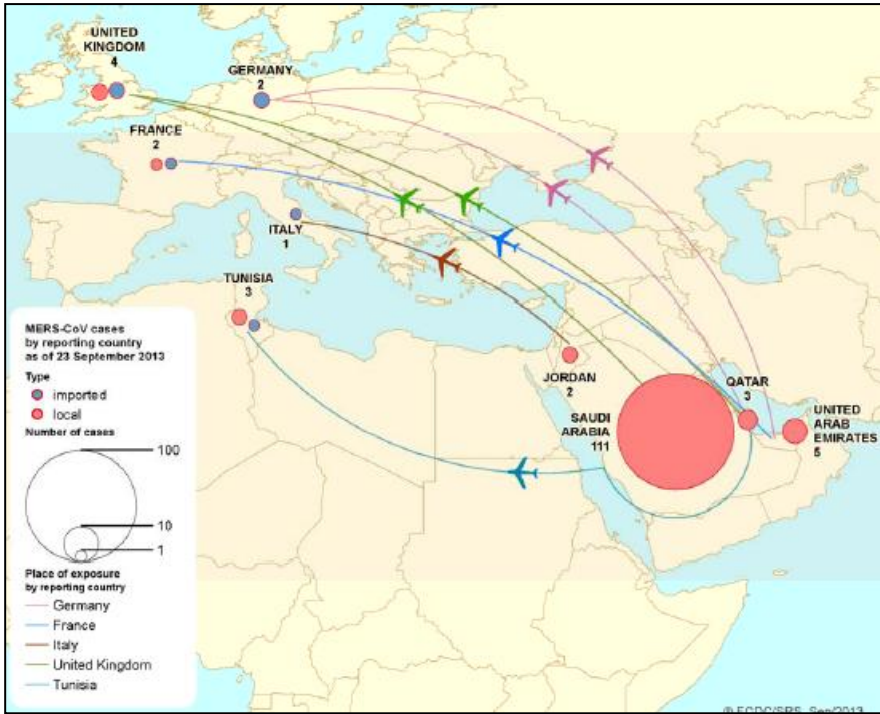
polipeptida tunggal. Prekursor poliprotein tidak lazim pada infeksi koronavirus. RNA genomik menyandi suatu poliprotein besar yang diolah untuk menghasilkan polimerase RNA virus.<sup>9</sup>

Molekul RNA genomik baru disintesis dalam sitoplasma berinteraksi dengan protein nukleokapsid membentuk nukleokapsid heliks. Nukleokapsid bertunas melalui selaput retikulum endoplasmik kasar dan apparatus Golgi pada daerah yang mengandung glikoprotein virus. Virus matang kemudian dibawa dalam vesikel ke bagian tepi sel untuk keluar atau menunggu hingga sel mati untuk dilepaskan. Virion tidak dibentuk melalui pertunasan pada selaput plasma. Sejumlah besar partikel dapat terlihat pada permukaan luar sel yang terinfeksi dan kemungkinan diabsorpsi setelah virion dilepaskan. Virus *corona* lebih sering menimbulkan infeksi sel yang menetap daripada sitosidal.<sup>9</sup>

### **MIDDLE EAST RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS (MERS-CoV)**

Virus korona baru (novel coronavirus) yang ditemukan di beberapa negara Timur Tengah pada Juni 2012 sebuah kasus penyakit respirasi berat di Arab Saudi pada seorang laki-laki umur 60 tahun dan penyebabnya teridentifikasi adalah virus korona baru yang disebut *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV). Hasil investigasi diketahui kasus pertama terjadi pada April 2012 di Yordania yang berhubungan dengan klaster dalam kasus nosokomial. Perkembangan MERS-CoV yang telah dilaporkan 133 kasus sampai akhir September 2013. Semua kasus terjadi di Timur Tengah atau berhubungan langsung dengan kasus primer di Timur Tengah.<sup>13,14</sup>

Arab Saudi melaporkan 111 kasus dengan 49 kematian, Yordania 2 kasus dengan 2 kematian, Qatar dengan 3 kasus dengan 2 kematian dan Uni Emirat Arab sebanyak 5 kasus dengan 1 kematian. 12 kasus terjadi di luar Timur Tengah yaitu Inggris (4), Itali (1), Perancis (2), Jerman (2) dan Tunisia (3) seperti yang dijelaskan pada gambar 6.<sup>5</sup> Kasus MERS-CoV belum pernah dilaporkan terjadi di Indonesia namun kewaspadaan tetap dilakukan oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia terutama bagi jamaah haji dan umrah yang mengunjungi Arab saudi.<sup>11, 15</sup>



Gambar 6. Distribusi kasus *confirm* MERS-CoV dari April 2012-24 September 2013.

Dikutip (6)

MERS-CoV harus dibedakan dari virus korona yang menyebabkan SARS yang terjadi pada tahun 2003 ataupun virus endemik *human coronaviruses* (HCoV) OC43, 229E, HKU1, dan NL63. Penyebab MERS-CoV adalah genus *Betacoronavirus* (subkeluarga *Coronaviridae*) dan beberapa virus ini terdeteksi pada kelelawar di Eropa dan Cina. Analisa beberapa penelitian menyatakan MERS-CoV dapat menginfeksi manusia dengan menembus epitel bronkus melewati reseptor di permukaan sel, reseptor MERS-CoV berbeda dengan reseptor virus korona penyebab SARS.<sup>13</sup>

Kasus di klaster Al Ahsa (Arab Saudi) ditemukan transfer zoonotik yang berkontribusi pada transmisi manusia ke manusia dan laporan di Riyadh Oktober 2012 menyimpulkan adanya pola transmisi manusia ke manusia dan zoonotik sporadis. Penelitian tentang lingkungan di sekitar penderita MERS-CoV menyatakan MERS-CoV

mempunyai masa hidup yang lebih panjang di permukaan benda di sekitar lingkungan penderita dibanding virus korona penyebab SARS sehingga meningkatkan risiko kontak dan transmisi ke manusia melewati udara pada MERS-CoV karena mempunyai kemampuan transmisi lewat aerosol.<sup>13</sup>

Peningkatan jumlah kasus pada manusia telah teridentifikasi pada 8 negara berbeda dengan rata-rata angka kematian 50-60% sejak MERS-CoV ditemukan. kluster terbesar di Saudi Arabia. MERS-CoV mempunyai kemampuan bertahan lebih lama di lingkungan bila dibandingkan dengan virus H1N1 hingga 48 jam pada kondisi tertentu. MERS-CoV sangat stabil pada bentuk aerosol pada suhu 20°C dengan kelembaban 40%, sedangkan SARS-CoV dapat bertahan lebih dari 5 hari pada suhu 22-25°C dengan kelembaban 40-50%. MERS-CoV dan SARS-CoV mempunyai karakteristik yang sama yaitu tidak bertahan seiring dengan peningkatan suhu dan peningkatan kelembaban lingkungan. Kemampuan bertahan MERS-CoV dalam bentuk aerosol menjelaskan kemampuan transmisi infeksi MERS-CoV secara manusia ke manusia dan zoonotik pada ruang terbuka.<sup>16</sup>

Hewan sumber penularan MERS-CoV atau transmisi zoonotik belum teridentifikasi dengan jelas, beberapa penelitian awal melaporkan persamaan MERS-CoV dengan virus korona yang ditemukan satu sampel positif pada kelelawar spesies *Taptozous perforates* di Bisha (Arab Saudi), dengan data ini dimungkinkan kelelawar sebagai sumber infeksi MERS-CoV. Mengacu pengalaman penanganan SARS, mengindikasikan tidak diperlukan pemaparan langsung dari hewan sumber penularan, tetapi dapat melewati lingkungan yang telah terkontaminasi atau melewati hewan perantara.<sup>13,14</sup>

Penelitian antibodi MERS-CoV di Oman, Canary Islands dan Mesir menyatakan adanya kontak unta berpunuk dengan MERS-CoV ataupun virus yang mirip MERS-CoV. Informasi genetik tentang virus mirip MERS-CoV yang menginfeksi unta berpunuk masih belum didapatkan. Penularan dari hewan ke manusia (transmisi zoonotik) masih belum jelas, beberapa penelitian menyatakan kemungkinan transmisi dari kelelawar ke manusia dimana manusia bisa terinfeksi dengan menghirup partikel virus pada debu yang terkontaminasi.<sup>12</sup>

Sumber dan tempat berkembang MERS-CoV sampai saat ini belum diketahui tetapi penularan dari manusia ke manusia telah dibuktikan dengan beberapa kasus yang telah dilaporkan yaitu dengan kontak langsung di fasilitas kesehatan Al Ahsa (Arab Saudi). Transmisi nosokomial menjadi acuan pada MERS-CoV yang meliputi *airborne*, droplet atau kontak langsung.<sup>12</sup>

### **Rekomendasi WHO mengenai *Surveilans Interim* untuk Infeksi Virus Korona Baru (*novel coronavirus*) pada Manusia**

Virus korona baru telah dikonfirmasi di tiga negara sejak April 2012. Keseluruhan infeksi di ketiga negara tersebut merupakan infeksi dapatkan setempat. Pasien secara umum datang dengan pneumonia, meskipun sejumlah pasien mengalami gagal ginjal. Infeksi terjadi pada sebuah klaster, satu keluarga di Riyadh (Arab Saudi) dan satu petugas kesehatan di sebuah rumah sakit di dekat Amman (Yordania). Asal virus, luas sebaran geografis, spektrum dari penyakit, dan mode transmisi dari virus ini saat ini masih belum diketahui. Dibawah ini harus diselidiki dengan seksama dan diuji untuk virus korona baru sesuai dengan klasifikasi kasus *suspect*<sup>17</sup>

#### **A. Pasien dalam penyelidikan**

Seseorang dengan penyakit saluran nafas akut, yang dapat mencakup riwayat demam atau demam terukur  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  dan batuk.

**dan**

Kecurigaan dari penyakit parenkim paru (pneumonia) atau ARDS berdasar pada bukti klinis dan radiologis yang menunjukkan konsolidasi.

**dan**

Penduduk atau memiliki riwayat bepergian ke Semenanjung Arab atau negara tetangga dalam 10 (sepuluh) hari sebelum onset dari penyakit.

**dan**

Belum dapat ditentukan jenis infeksi atau etiologi lainnya termasuk setelah dilakukannya semua tes dengan indikasi klinis

untuk pneumonia komunitas (*community acquired pneumonia*) sesuai dengan panduan tatalaksana setempat. Pemeriksaan virus korona baru tidak perlu menunggu hasil dari keseluruhan tes untuk patogen lainnya.<sup>17</sup>

## B. Kontak Sakit

Seseorang dengan penyakit saluran pernapasan akut pada semua derajat keparahan yang dalam 10 hari sebelum onset penyakit memiliki kontak erat dengan seorang kasus *probable* atau konfirmasi infeksi virus korona pada saat kasus tersebut sedang sakit.<sup>17</sup>

Seseorang yang memiliki kontak erat dengan seorang kasus probabel atau konfirmasi pada saat kasus tersebut sedang sakit harus dimonitor dengan seksama untuk kemunculan gejala pernafasan. Gejala yang muncul dalam waktu 10 hari setelah kontak, seseorang tersebut harus dianggap sebagai “pasien dalam penyelidikan”, terlepas dari keparahan penyakit serta diselidiki dengan seksama.<sup>17</sup>

## C. Klaster

Setiap klaster dari *severe acute respiratory infection* (SARI), khususnya klaster pasien yang memerlukan perawatan intensif, tanpa mempertimbangkan lokasi tinggal dan riwayat perjalanan.

**dan**

Belum dapat ditentukan jenis infeksi atau etiologi lainnya, termasuk setelah dilakukannya semua tes dengan indikasi klinis untuk pneumonia komunitas (*community acquired pneumonia*) sesuai dengan panduan tatalaksana setempat.

Contoh dari etiologi lainnya mencakup *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type B, *Legionella pneumophila*, pneumonia bakterial primer lainnya, influenza dan *respiratory syncytial virus*.<sup>17</sup>

Kontak erat didefinisikan sebagai :

- Seseorang yang memberikan perawatan pada pasien mencakup petugas kesehatan atau anggota keluarga, atau seseorang yang memiliki kontak erat serupa.



- Seseorang yang tinggal di tempat yang sama (misal: tinggal bersama, berkunjung) dengan kasus probabel atau terkonfirmasi ketika kasus sedang sakit.

Klaster didefinisikan sebagai dua atau lebih pasien dengan SARI, dengan onset gejala dalam periode dua minggu yang sama dan yang memiliki kaitan dengan penempatan spesifik seperti dalam sebuah ruang kelas, tempat bekerja, rumah tangga, keluarga jauh, rumah sakit, institusi perumahan, barak militer atau tempat rekreasi.<sup>17</sup>

*Severe Acute Respiratory Infection* (SARI) didefinisikan sebagai infeksi saluran nafas akut dengan:

- Riwayat demam atau demam terukur  $\geq 38\text{ C}^\circ$  ( $100.4^\circ\text{F}$ ) dan batuk.
- Onset dalam tujuh hari terakhir.
- Memerlukan rawat inap.<sup>17</sup>

#### D. Petugas kesehatan

Petugas kesehatan dengan pneumonia yang telah merawat pasien dengan *Severe Acute Respiratory Infection* (SARI), khususnya pasien yang memerlukan perawatan intensif, tanpa mempertimbangkan lokasi tinggal dan riwayat perjalanan.

**dan**

Belum dapat ditentukan jenis infeksi atau etiologi lainnya, termasuk setelah dilakukannya semua tes dengan indikasi klinis untuk pneumonia komunitas (community acquired pneumonia) sesuai dengan panduan tatalaksana setempat.<sup>24</sup>

Definisi pasien dengan kasus *probable* adalah<sup>17</sup>:

- “Pasien dalam penyelidikan”, dengan bukti klinis, radiologis, atau histopatologis parenkim paru (pneumonia atau ARDS) tetapi tidak ada kemungkinan untuk mendapatkan konfirmasi secara laboratoris disebabkan pasien atau sampel yang tidak ada atau tes yang tidak tersedia untuk memeriksa infeksi saluran pernafasan lainnya;
- **dan** kontak erat dengan pasien terkonfirmasi secara laboratorik;

- **dan** belum dapat ditentukan jenis infeksi atau etiologi lainnya, termasuk setelah dilakukannya semua tes dengan indikasi klinis untuk pneumonia komunitas.

Definisi kasus *probable* dengan kriteria klinis, epidemiologis dan laboratoris:

- Seseorang menderita demam  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , gejala infeksi saluran napas akut (ISPA) lainnya dengan bukti klinis/radiologis/histopatologis pneumonia atau ARDS yang memiliki hubungan langsung dengan kasus konfirmasi MERS-CoV dalam waktu 14 hari sebelum sakit dan tidak tersedia pemeriksaan untuk MERS-CoV atau pada satu kali pemeriksaan spesimen yang tidak adekuat hasilnya negatif.
- Seseorang menderita demam  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , gejala ISPA lainnya dengan bukti klinis /radiologis/histopatologis pneumonia atau ARDS yang melakukan perjalanan ke salah satu negara terjangkit infeksi MERS-CoV dalam waktu 14 hari sebelum timbul sakit dan hasil pemeriksaan laboratorium MERS-CoV yang tidak meyakinkan (satu pemeriksaan skrining positif tanpa konfirmasi).
- Seseorang menderita demam  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , gejala ISPA lainnya dengan berbagai derajat keparahan yang memiliki hubungan epidemiologis langsung dengan kasus konfirmasi MERS-CoV dan hasil pemeriksaan laboratorium MERS-CoV yang tidak meyakinkan (satu pemeriksaan skrining positif tanpa konfirmasi)

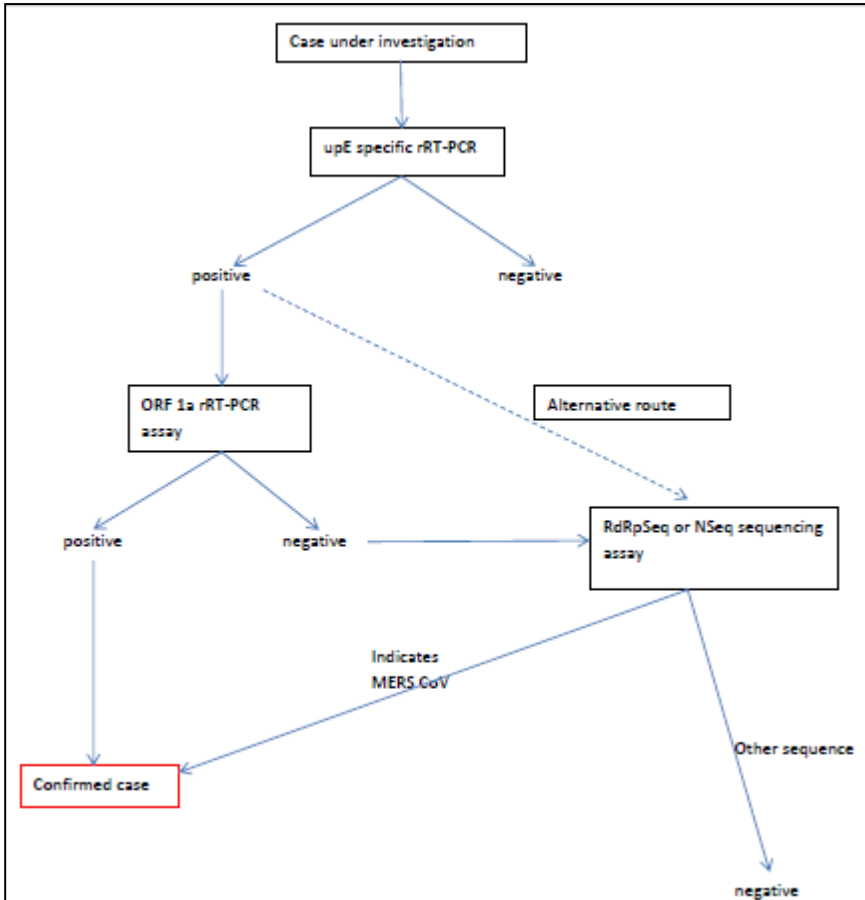
Definisi kasus MERS-CoV terkonfirmasi adalah seorang yang menderita infeksi MERS-CoV dengan konfirmasi laboratorium sesuai standar pemeriksaan WHO.<sup>17</sup>

### **TES LABORATORIUM MERS-CoV**

Bukti bahwa spesimen dari saluran napas bawah seperti *bronchoalveolar lavage* (BAL), sputum dan aspirasi trakea yang mengandung virus korona tinggi secara eviden belum terbukti hingga saat ini. Laporan terbaru kasus infeksi MERS-CoV di Arab Saudi menunjukkan pentingnya spesimen dari saluran napas atas seperti

nasofaringeal/orofaringeal swab untuk mendeteksi virus korona penyebab MERS-CoV. Direkomendasikan mengambil spesimen saluran napas atas dan bawah bila dimungkinkan dalam kasus dengan kecurigaan MERS-CoV.<sup>18,19</sup>

Sampel serum dapat diambil agar meningkatkan deteksi MERS-CoV. Sampel serum harus diambil 14-21 hari, pengambilan sampel serum pada minggu pertama onset gejala penyakit dan bila hanya satu sampel serum yang diambil maka pengambilan terbaik adalah 14 hari setelah gejala infeksi MERS-CoV timbul. Konfirmasi deteksi rutin dari kasus infeksi MERS-CoV berdasarkan untaian unik dari RNA virus dengan *real time reverse transcription polymerase chain reaction* (rRT-PCR) dengan koinfirmasi dengan asam nukleat bila dibutuhkan. Genom dari virus korona baru dibutuhkan untuk membantu konfirmasi setelah teridentifikasi yaitu *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp) dan (N) *genes*.<sup>25,27</sup> Gambar 7 menunjukkan algoritma tes untuk investigasi dari kasus suspek MERS-CoV dengan rRT-PCR.



Gambar 7. Algoritma tes untuk investigasi kasus suspek MERS-CoV dengan rRT PCR.

Dikutip dari (18)

Terdapat 4 *human coronaviruses* (hCoVs) sebagai penyebab infeksi saluran napas dari ringan hingga sedang yaitu virus betakorona hCoV-OC43 dan hCoV-HKU1 serta virus alfa korona hCoV-229E dan hCoV-NL63. Pemeriksaan PCR multipel di laboratorium swasta untuk patogen respirasi dapat mendeteksi virus korona, sehingga hasil yang positif dari laboratorium swasta harus dibedakan dengan virus korona baru penyebab MERS-CoV.<sup>25</sup> Hasil negatif dari serangkaian pemeriksaan tidak secara langsung menghilangkan kemungkinan infeksi virus korona karena beberapa faktor dapat menyebabkan hasil negatif palsu karena:

- Kualitas spesimen yang buruk
- Spesimen yang diambil terlalu awal atau terlambat saat gejala infeksi terjadi
- Spesimen tidak ditangani dengan baik dan pengiriman tidak tepat
- Alasan teknis karena ketidakcocokan tes oleh sebab mutasi virus atau inhibisi PCR<sup>25</sup>

Sebuah kasus dikatakan terkonfirmasi secara laboratorium bila satu dari kondisi dibawah ditemukan:

- ✓ Hasil PCR positif paling tidak dengan 2 target spesifik yang berbeda pada genom MERS-CoV.  
atau
- ✓ Satu hasil PCR positif pada satu target spesifik pada genom MERS-CoV dengan penambahan hasil PCR positif pada produk lain yang terkonfirmasi dari untaian MERS-CoV.

Kasus dengan hasil PCR positif pada satu target spesifik tanpa tes lain tetapi mempunyai riwayat potensial terpapar dan tanda klinis konsisten dimasukkan sebagai kasus *probable*.<sup>18</sup>

## **PENATALAKSANAAN MERS-CoV**

Rekomendasi penatalaksanaan dan sarana pendukung dalam penanganan MERS-CoV dipublikasikan oleh ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium) pada Juli 2013 berdasarkan pengalaman dalam penanganan kasus SARS. Rekomendasi terpenting adalah pemberian terapi suportif secara umum yang diberikan dengan berbagai pilihan terapi seperti penggantian plasma, imunoglobulin intravena, interferon, ribavirin, kortikosteroid, nitazoxanid dan terapi kombinasi.<sup>14,21</sup>

Antivirus spektrum luas paling umum dipakai adalah ribavirin, terdapat 7 laporan penggunaan ribavirin pada pasien SARS dengan rata-rata angka mortalitas tidak konsisten yaitu antara 5% sampai 42% dari jumlah pasien. Permasalahan utama dari penggunaan ribavirin adalah hemolisis yang dilaporkan terjadi 68% kasus. Waktu dimulai pemberian agen antivirus penting dalam penatalaksanaan infeksi virus. Pemberian terbaik ribavirin adalah 48 jam setelah mondok atau segera setelah

diagnosis SARS ditetapkan, dibandingkan pemberian ribavirin yang dimulai setelah 6-14 hari setelah timbulnya gejala SARS menyebabkan hasil yang buruk. Penelitian menyebutkan tidak ada perbedaan berarti antara oseltamivir dan ribavirin.<sup>14</sup>

### **Terapi oksigen pada pasien ISPA berat /SARI<sup>17</sup>**

- Berikan terapi oksigen pada pasien dengan tanda depresi napas berat, hipoksemia ( SpO<sub>2</sub> <90%) atau syok.
- Mulai terapi oksigen dengan 5 L / menit lalu titrasi sampai SpO<sub>2</sub> ≥ 90% pada orang dewasa yang tidak hamil dan SpO<sub>2</sub> ≥ 92-95% pada pasien hamil.
- Pulse oximetri, oksigen, selang oksigen dan masker harus tersedia di semua tempat yang merawat pasien ISPA berat/SARI.

### **Berikan antibiotik empirik untuk mengobati Pneumonia<sup>17</sup>**

Pasien pneumonia komunitas dan diduga terinfeksi MERS CoV, dapat diberikan antibiotik secara empirik secepat mungkin sampai tegak diagnosis, kemudian disesuaikan berdasarkan hasil uji kepekaan.

### **Gunakan manajemen cairan konservatif pada pasien ISPA berat/SARI tanpa syok<sup>24</sup>**

- Pasien ISPA berat/SARI harus hati-hati dalam pemberian cairan intravena, karena resusitasi cairan secara agresif dapat memperburuk oksigenasi, terutama dalam situasi terdapat keterbatasan ventilasi mekanis.
- Jangan memberikan kortikosteroid sistemik dosis tinggi atau terapi tambahan lainnya untuk pneumonia virus diluar konteks uji klinis
- Pemantauan secara ketat pasien dengan ISPA berat/SARI bila terdapat tanda-tanda perburukan klinis, seperti gagal nafas, hipoperfusi jaringan, syok dan memerlukan perawatan intensif.

## **PENCEGAHAN DAN PENGENDALIAN INFEKSI MERS-CoV**

Prinsip pencegahan dan pengendalian infeksi MERS-CoV sama dengan pencegahan infeksi pada penyakit flu burung dan *Emerging Infectious Disease* lain yang mengenai saluran napas antara lain<sup>17</sup>:

- pencegahan transmisi droplet.
- pencegahan standar pada setiap pasien yang diketahui atau dicurigai memiliki infeksi pernapasan akut, termasuk pasien dengan dicurigai, *probable* atau terkonfirmasi MERS-CoV
- dimulai dari triase pada pasien dengan gejala infeksi pernapasan akut yang disertai demam.
- pengaturan ruangan dan pemisahan tempat tidur minimal 1 meter antara setiap pasien yang tidak menggunakan APD.
- pastikan triase dan ruang tunggu berventilasi cukup.
- terapkan etika batuk.
- pencegahan *airborne* digunakan untuk prosedur yang menimbulkan penularan aerosol (intubasi trakea, pemasangan ventilasi non-invasif, tracheostomi dan bantuan ventilasi dengan *ambu bag* sebelum intubasi).

**Anjuran bagi masyarakat yang mengunjungi negara-negara di Timur Tengah adalah<sup>13</sup>:**

- Hindari kontak dengan binatang dan kotorannya.
- Batasi kontak dengan orang lain bila menderita gangguan saluran napas dan jaga etika batuk (jaga jarak, tutupi mulut saat batuk/bersin dengan tissue atau sapu tangan, dan cuci tangan)
- Hindari kontak erat dengan orang sakit terutama penderita infeksi saluran napas.
- Praktekkan *hand hygiene* dengan baik, terutama jika tanda infeksi saluran napas terjadi dan setelah kontak langsung dengan penderita infeksi saluran napas dan lingkungannya.

### **Rekomendasi untuk meningkatkan surveilan MERS-CoV<sup>13</sup>:**

- Penyedia layanan kesehatan harus segera melaporkan kepada otoritas nasional melalui jalur pelaporan yang berlaku setiap individu/pasien yang memenuhi kriteria investigasi diatas.
- Mengikuti protokol yang berlaku untuk surveilans penyakit saluran nafas yang mencakup investigasi terhadap klaster dan kejadian penyakit saluran pernafasan yang tidak biasa.
- Berdasarkan informasi terkini dari kasus konfirmasi, WHO tidak merekomendasikan skrining khusus pada pintu-pintu masuk maupun pembatasan perjalanan/perdagangan (travel/trade restrictions) berkenaan dengan kejadian ini.
- Negara anggota yang memiliki kemampuan dapat mempertimbangkan untuk melakukan pemeriksaan pada:
  - Pasien dengan pneumonia dengan kondisi tidak biasa atau sangat parah dengan etiologi yang tidak diketahui, tanpa mempertimbangkan lokasi tinggal dan riwayat perjalanan.
  - Pemeriksaan retrospektif terhadap simpanan spesimen saluran nafas dari pasien dengan pneumonia yang tidak diketahui etiologinya.

### **PELAPORAN MERS-CoV**

WHO meminta bahwa setiap kasus probabel dan konfirmasi dilaporkan dalam 24 jam melalui *Regional Contact Point for International Health Regulations* pada kantor WHO Regional.<sup>17</sup>

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Lisa E, Armand B, Sophia J. Mechanism of severe acute respiratory syndrome coronavirus induced acute lung injury. *Mbio*. 2013;4:1-13.
2. World Health Organization. Severe acute respiratory syndrome (SARS). *Wkly Epidemiol Rec*. 2003;78:81-3.



3. Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yam LYC, Lim W et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003;361:1319-25.
4. Wege H, Siddell S, Meulen V. The biology and pathogenesis of coronaviruses. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 1982;165-89.
5. Stanley P, Jason N. Coronaviruses post SARS update on replication and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*. 2009;7:439-50.
6. Ruth M, Burtram CF. The role of severe acute respiratory syndrome (SARS)-coronavirus accessory protein in virus pathogenesis. *Viruses*. 2012;4:2902-23.
7. Stanley P, Ajai AD. Immunopathogenesis of coronavirus infections. *Nature Reviews Microbiology*. 2005;5:917-27.
8. Dong YJ, Bojian Z. Roles of spike protein in the pathogenesis of SARS coronavirus. *Research Fund for the Control of Infectious Diseases*. 2007;6:1-19.
9. Lai MM, Cavanagh D. The molecular biology of corona virus. *Adv Virus Res*. 1997;48:1-100.
10. World Health Organization. Infection prevention and control of epidemic and pandemic prone acute respiratory diseases in healthcare. WHO Interim Guidelines. [cited 2014 January 25]. Available from: [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/infectioncontrol1/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/infectioncontrol1/en/index.html).
11. Bagian Humas Sekretaris Jenderal Departemen Kesehatan RI. 8 tambahan kasus baru MERS-CoV di Saudi Arabia. [cited 2014 February 20]. Available from: <http://www.pppl.depkes.go.id>.
12. Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:1967-76.
13. Cornelia A, Andrew AG, Elizabeth B, Josep J, Kaja K, Peter K, et al. Seventh update of the rapid risk assessment of the MERS-CoV outbreak. *ECDC*. 2013;1-17.
14. Hisham M, Khurram M, Alimuddin Z, Ziad AM, Jaffar A. Therapeutic option for MERS-CoV possible lessons from a systematic review of

- SARS-CoV therapy. *International Journal of Infection Diseases*. 2013;17:792-8.
15. Bagian Humas Sekretaris Jenderal Departemen Kesehatan RI. Menurut WHO 11 wilayah merupakan daerah terjangkit SARS. [cited 2014 February 20]. Available from: <http://depkes.go.id/index.php?vw=2&id=508>.
  16. Doremalen N, Bushmaker T, Munster J. Stability of middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) under different environmental conditions. *Eurosurveillance*. 2013;181-4.
  17. World Health Organization. Interim surveillance recommendations for human infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus as of 27 June 2013. [cited 2014 February 20]. Available from: [http://www.who.int/csr/disease/coronavirus\\_infections/InterimRevisedSurveillanceRecommendations\\_nCoVinfection\\_27Jun13.pdf](http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/InterimRevisedSurveillanceRecommendations_nCoVinfection_27Jun13.pdf).
  18. World Health Organization. Laboratory Testing for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. [cited 2014 January 25]. Available from: [http://www.who.int/csr/disease/coronavirus\\_infections/NovelCoronavirus\\_InterimRecommendationLaboratoryBiorisk\\_190213/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/NovelCoronavirus_InterimRecommendationLaboratoryBiorisk_190213/en/index.html).
  19. Corman VM, Muller MA, Costabel U, Timm J, Binger T, Meyer B, et al. Assays for laboratory confirmation of novel human coronavirus (hCoV-EMC) infections. *Euro Surveill*. 2012;17:49.
  20. Corman VM, Eckerle I, Bleicker T, Zaki A, Landt O, Eschbach-Bludau M, et al. Detection of a novel human coronavirus by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction. [cited 2014 February 20]. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20285>.
  21. Colin B, Gail C, Meera C. Treatment of MERS-CoV. *International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium*. 2013;1-21.

# PERAN MIKROBIOLOGI DALAM PENGENDALIAN *EMERGING INFECTIONS DISEASES (EIDs)* KHUSUSNYA EBOLA DAN MERS-CoV

Leli Saptawati

Staf pengajar Lab. Mikrobiologi FK UNS  
Ka. Inst. Lab. Mikrobiologi Klinik RSDM

---

## ABSTRAK

*Emerging infections Diseases (EIDs)* adalah suatu kasus infeksi yang baru ditemukan di masyarakat atau suatu kasus yang sebenarnya sudah lama ada namun angka kejadiannya meningkat secara tajam, baik dalam hal insiden maupun peningkatan luasnya cakupan area geografis. Angka kejadian EIDs meningkat secara signifikan dari waktu ke waktu. Puncak insiden terjadi pada tahun 1980-an seiring dengan terjadinya pandemi HIV. Kejadian EIDs didominasi oleh zoonosis (60.3%), dimana sebagian besar dari kasus zoonosis ini (71,8%) berasal dari binatang liar (misal *severe acute respiratory virus* dan Ebola virus). Suatu penelitian menemukan bahwa 54,3% kasus EIDs juga disebabkan oleh bakteri atau Rickettsia yang disertai dengan angka kejadian resistensi antimikroba yang tinggi. Sementara *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)* pertama kali ditemukan dan dilaporkan kepada WHO pada bulan September 2012.

Terkait dengan kasus EIDs khususnya *Ebola Virus Diseases (EVD)* dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)* bidang mikrobiologi banyak memegang peranan dalam hal pelaksanaan pemeriksaan penunjang melalui teknik PCR guna membantu penegakan diagnosis. Selain itu mikrobiologi juga berperan dalam memberikan prosedur pengambilan spesimen, pengiriman spesimen, prosedur penggunaan alat pelindung diri (APD), serta kegiatan pengendalian transmisi infeksi. Pengendalian kasus EIDs dapat dilakukan melalui kegiatan surveilans serta terus melakukan penelitian guna menemukan metode surveilans yang efektif, metode diagnostik baru, penemuan vaksin, dan terapi medikamentosa.

Kata kunci : *Mikobiologi, Ebola Virus Disesase (EVD), Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)*.

Email : llsapt\_md@yahoo.co.id

## **Pendahuluan**

*Emerging infections Diseases (EIDs)* didefinisikan sebagai suatu kasus infeksi baru di masyarakat atau suatu kasus yang sebenarnya sudah lama ada namun angka kejadiannya meningkat secara tajam, baik dalam hal insiden maupun peningkatan luasnya cakupan area geografis. *Emerging infections diseases* menjadi beban yang cukup signifikan bagi ekonomi global dan merupakan masalah yang berat di bidang kesehatan masyarakat. Penyebarluasannya diduga dipicu terutama oleh kondisi sosial ekonomi serta faktor lingkungan dan ekologi.

Kasus EIDs akan terus meluas dan menyebabkan terjadinya epidemik yang sulit untuk diprediksi serta akan menjadi tantangan yang sulit bagi kalangan kedokteran komunitas maupun di bidang mikrobiologi serta pakar lain di bidang kesehatan. Bidang mikrobiologi banyak memegang peranan dalam hal pelaksanaan pemeriksaan penunjang guna membantu penegakkan diagnosis, mulai dari *handling specimen*, pengiriman spesimen, pengerjaan spesimen di laboratorium, dan prinsip penggunaan APD (alat pelindung diri) selama bekerja dengan spesimen. Selain itu mikrobiologi juga berperan dalam mencegah transmisi infeksi serta turut melakukan kegiatan surveilans dalam rangka membantu mengendalikan meluasnya kasus EIDs.

Angka kejadian EIDs terus meningkat secara signifikan dari waktu ke waktu. Puncak insiden terjadi pada tahun 1980-an seiring dengan terjadinya pandemi HIV. Kejadian EIDs didominasi oleh zoonosis (60.3%), sebagian besar di antaranya (71,8%) berasal dari binatang liar (misal pada kasus *severe acute respiratory virus* dan Ebola virus). Suatu penelitian lain menemukan bahwa 54,3% kasus EIDs disebabkan oleh bakteri atau rickettsia dengan angka kejadian resistensi antimikroba yang tinggi. *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)* pertama kali ditemukan dan dilaporkan kepada WHO pada bulan September 2012.

## ***Ebola Virus Disease (EVD)***

Virus Ebola merupakan suatu virus RNA yang masuk dalam family *Filoviridae*. Virus Ebola dapat menyebabkan terjadinya *viral hemorrhagic fever* yang berat dengan risiko kematian yang tinggi. Hingga

saat ini telah diketahui lima spesies virus Ebola yang termasuk dalam genus *Ebolavirus*, yaitu empat spesies yang dapat menyebabkan *Ebola virus disease (EVD)* pada manusia dan satu spesies yang hanya dapat menyebabkan infeksi pada primata lain. *Ebola hemorrhagic fever (EHF)* merupakan suatu syndrome infeksi virus akut yang ditandai dengan adanya panas serta perdarahan. Angka mortalitas sangat tinggi. Infeksi virus ini juga dapat menyebabkan terjadinya kerusakan mikrovaskuler serta perubahan permeabilitas pembuluh darah. Terjadinya kerusakan platelet dan sel-sel endotel mengakibatkan gangguan keseimbangan cairan dan homeostasis. Outbreak EVD pada tahun 2014 di Afrika barat yang disebabkan oleh virus Ebola (spesies *Zaire ebolavirus*), merupakan outbreak terbesar sepanjang sejarah EVD. Virus Ebola dapat ditransmisikan melalui kontak langsung dengan darah, cairan tubuh atau kulit pasien yang terinfeksi EVD maupun pasien terinfeksi EVD yang sudah meninggal.

Pemeriksaan penunjang mikrobiologi yang dapat dilakukan untuk membantu penegakkan diagnosis adalah pemeriksaan RT-PCR, serologi maupun isolasi virus. Virus Ebola pada umumnya dapat dideteksi pada spesimen darah pada saat pasien panas dan pada saat mulai munculnya gejala, walaupun titer RNA pada saat itu sangat rendah (hampir mendekati batas minimal kemampuan deteksi), bahkan pada beberapa pasien tidak dapat terdeteksi pada 3 hari pertama sakit. Level RNA dalam darah meningkat secara logaritmik selama fase akut dan pada saat ini pasien sangat infeksius. Berdasarkan pengamatan pada pasien yang selamat, level RNA virus Ebola akan turun selama fase *recovery*. Selain pada darah, virus Ebola juga dapat dideteksi pada cairan tubuh yang lain seperti saliva, kulit (swab tangan), *breast milk*, feses, air mata (*conjunctival swab*), dan cairan semen. Berdasarkan berbagai penelitian diketahui bahwa RNA virus Ebola pada semen masih dapat terdeteksi hingga 101 hari sejak munculnya gejala, pada swab vagina hingga 33 hari, pada rectal hingga 29 hari, pada urine hingga 23 hari, dari swab conjunctiva hingga 22 hari, dari darah hingga 21 hari, dari breast milk hingga 15 hari, dari saliva hingga 8 hari dan dari kulit hingga 6 hari.

*Ebola virus disease* dapat ditularkan melalui kontak langsung dengan penderita dan kontak langsung dengan cairan tubuh penderita.

Banyak petugas kesehatan yang bertugas merawat pasien EVD tertular infeksi tersebut. Berdasarkan hasil penelusuran diketahui bahwa para petugas tersebut tidak menggunakan alat pelindung diri (APD) dengan baik. Sementara >300 petugas kesehatan lainnya yang menggunakan APD dengan baik ternyata tidak tertular infeksi. Hal ini menunjukkan bahwa kepatuhan terhadap prosedur kewaspadaan standard dapat menurunkan risiko terjadinya transmisi infeksi di RS (infeksi nosokomial). Penelitian juga menunjukkan bahwa prosedur penyuntikan yang tidak aman (misal penggunaan ulang jarum suntik) dapat menyebabkan terjadinya transmisi infeksi dari manusia ke manusia, begitu pula dengan paparan perkutan. Pada manusia infeksi virus ini tidak terbukti dapat ditransmisikan melalui aerosol, walaupun pada primata lain dapat menjadi jalur transmisi.

*Centre for disease control (CDC)* merekomendasikan untuk menerapkan prosedur kewaspadaan standard, kewaspadaan kontak dan kewaspadaan terhadap droplet untuk mencegah terjadinya transmisi dari manusia ke manusia. Selama dilakukan penelitian belum pernah ditemukan adanya kasus transmisi melalui airborne, namun hipotesis mengenai kemungkinan terjadinya transmisi melalui airborne semakin meningkat.

### ***Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS Co-V)***

Coronaviruses (CoVs) merupakan virus RNA yang antara lain dapat menginfeksi sebagian besar jenis mamalia termasuk manusia. Pada umumnya infeksi hanya terjadi secara lokal pada saluran nafas, saluran cerna dan atau system syaraf, walaupun ditemukan juga kasus infeksi sistemik. Dewasa ini berkembang 2 spesies Coronavirus yang dapat menyebabkan infeksi saluran nafas bawah yang berat bahkan hingga menimbulkan kematian, yaitu *Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV)* dan *severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV)*. MERS-CoV pertama kali ditemukan dan dilaporkan ke WHO pada September 2012. Hingga 23 Januari 2015 WHO mencatat terdapat 956 kasus infeksi MERS-CoV yang sudah terkonfirmasi dengan pemeriksaan laboratorium, dimana 351 di antaranya mengalami kematian. Semua kasus yang dilaporkan terkait langsung maupun tidak langsung dengan riwayat

perjalanan ke 9 negara yaitu Saudi Arabia, Uni Emirat Arab, Qatar, Jordan, Oman, Kuwait, Yaman, Libanon, dan Iran.

Semua human CoVs bersumber dari binatang. SARS-CoV dan MERS-CoV sumber transmisinya masing-masing berasal dari kelelawar dan unta. Penularan dari manusia ke manusia tidak terbukti terjadi secara efektif, walaupun terdapat laporan outbreak MERS-CoV di RS. Sebagian besar outbreak terjadi di unit hemodialisis, ICU atau di bangsal perawatan dimana terdapat pasien dengan infeksi MERS-CoV. Outbreak yang terjadi antar petugas kesehatan disebabkan karena prosedur pengendalian infeksi dan prosedur kewaspadaan standar yang tidak adekuat. Saat merawat pasien yang terinfeksi MERS-CoV harus memperhatikan prosedur kewaspadaan standar, kewaspadaan kontak dan kewaspadaan sebagai *airborne disease*.

Penegakkan diagnosis dilakukan melalui teknik RT-PCR untuk mendeteksi ada tidaknya MERS-CoV pada sampel. Sebelum dilakukan pengambilan spesimen harus dipastikan terlebih dahulu bahwa pasien memenuhi kriteria sebagai “patient under investigation” (PUI) untuk MERS-CoV. Untuk meningkatkan keakuratan hasil maka CDC merekomendasikan mengirimkan lebih dari 1 jenis spesimen yang diambil dari tempat yang berbeda dalam waktu yang berbeda dan diambil setelah munculnya gejala. Jenis spesimen yang direkomendasikan adalah spesimen yang diambil dari saluran nafas bawah. Akan tetapi sangat dianjurkan pula untuk mengambil spesimen dari nasofaring, orofaring, feses atau serum. Spesimen saluran nafas harus diambil sesegera mungkin setelah muncul gejala, idealnya dalam 7 hari pertama dan sebelum diberikan terapi antivirus. Namun apabila telah lebih dari 7 hari dan pasien masih menunjukkan gejala infeksi maka perlu dilakukan pengambilan spesimen kembali, terutama spesimen dari saluran nafas bawah dimana virus-virus saluran nafas masih bisa dideteksi dengan rRT-PCR. Untuk tujuan penelitian dan surveilans dapat dilakukan pemeriksaan serologi, namun metode ini tidak dianjurkan digunakan untuk penegakkan diagnosis.

Pada saat melakukan pemeriksaan spesimen, petugas laboratorium harus menggunakan alat pelindung diri (APD) meliputi sarung tangan, jas lab, respirator (N-95 atau level yang lebih tinggi atau

*powered air-purifying respirator* (PAPR) yang dilengkapi dengan *high-efficiency particulate air* (HEPA) filter), dan kaca mata *google*. Semua prosedur yang berpotensi menghasilkan aerosol (misal vortex) harus dilakukan di dalam *Biological Safety Cabinet* (BSC) kelas II. Peralatan laboratorium yang digunakan untuk sentrifugasi harus dapat ditutup rapat. Setelah pemrosesan spesimen selesai permukaan meja kerja harus didekontaminasi. Untuk proses pengepakan, pengiriman dan transportasi spesimen pasien yang diduga terinfeksi MERS-CoV dilakukan sesuai standard *International Air Transport Association (IATA) Dangerous Goods Regulations* (UN 3373 Biological Substance, Category B). Apabila spesimen belum dapat dikirim dalam waktu 72 jam maka harus disimpan pada suhu  $-70^{\circ}\text{C}$  dan dikirim dalam dry ice. Untuk pengiriman jarak jauh atau skala internasional sangat direkomendasikan untuk menggunakan kombinasi *dry ice* dan *gel ice-packs*.

## **Pengendalian**

Kegiatan surveilans dan tindak lanjut hasil surveilans merupakan elemen kunci untuk mengendalikan kejadian EIDs. Namun demikian kegiatan surveilans saja tidak dapat menurunkan angka kejadian EIDs secara signifikan. Pengendalian infeksi juga harus didukung dengan penggalakan penelitian guna menemukan metode surveilans yang efektif, diagnostik test, penemuan vaksin, dan terapi medikamentosa. Penelitian-penelitian tersebut harus selalu dilakukan dan dikembangkan. Dengan demikian perlu ada kerjasama yang baik antara bidang kedokteran komunitas dengan bidang ilmu kedokteran dasar maupun kedokteran klinik.

## **Referensi**

- Anonim. (2015). Update on the Epidemiology of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) Infection, and Guidance for the Public, Clinicians, and Public Health Authorities. *Weekly* 64(03);61-62
- Brand Judith MA, Smith SL, Haagmans BL. (2015). Pathogenesis of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Pathol*; 235: 175–184.



- Casillas AM, Nyamathi AM, Sosa A, Wilder CL, Sands H. (2003). A Current Review of Ebola Virus: Pathogenesis, Clinical Presentation, and Diagnostic Assessment. *Biological Research for Nursing* Vol. 4, No. 4, 268-275. [brn.sagepub.com](http://brn.sagepub.com)
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2014). Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Patients Under Investigation (PUIs) for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) - Version 2. <http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/guidelines-clinical-specimens.html>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2014). Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Hospitalized Patients with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). [www.cdc.gov/coronavirus/mers/infection-prevention-control.html](http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/infection-prevention-control.html)
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2014). Review of Human-to-Human Transmission of Ebola Virus. [www.cdc.gov/ebola](http://www.cdc.gov/ebola).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2014). MERS Clinical Features.
- Chowell, Nishiura. (2014). Transmission dynamics and control of Ebola virus disease (EVD): a review. *BMC Medicine*, 12:196 <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/196>
- McIntosh K. (2015). Middle East respiratory syndrome coronavirus. *UptoDate*.
- Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. (2004). The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature*, vol. 430. [www.nature.com/nature](http://www.nature.com/nature)
- Salazar DM. (2014). Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Medscape*.

# KONTRIBUSI DOKTER PELAYANAN PRIMER TERHADAP DETEKSI DINI & PENATALAKSANAAN KANKER PARU

**Ana Rima, Eddy Surjanto**

Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNS/  
KSM Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta

---

## **Abstrak**

Kecenderungan meningkatnya kasus keganasan rongga toraks masih terus berlanjut terutama di rumah sakit rujukan. Di bangsal paru Rumah Sakit Dr. Moewardi tahun 2014 tercatat 118 kasus kanker paru. Kanker paru adalah salah satu jenis penyakit paru yang memerlukan penanganan & tindakan yang cepat dan terarah.

Penegakan diagnosis penyakit ini membutuhkan ketrampilan dan sarana yang tidak sederhana dan memerlukan pendekatan multi disiplin kedokteran. Penyakit ini membutuhkan kerjasama yang erat dan terpadu antara ahli paru dengan ahli radiologi diagnostik, ahli patologi anatomi, ahli radioterapi, ahli bedah toraks, ahli rehabilitasi medik dan ahli-ahli lainnya.

Pengobatan atau penatalaksanaan penyakit ini sangat bergantung pada kecekatan ahli paru untuk mendapatkan diagnostik pasti. Penemuan kanker paru pada stadium dini akan sangat membantu penderita. Penemuan diagnosis dalam waktu yang lebih cepat memungkinkan penderita memperoleh kualitas hidup yang lebih baik dalam perjalanan penyakitnya meskipun tidak dapat menyembuhkannya.

Peran dokter pelayanan primer sangat menentukan dalam penemuan penderita dengan kecurigaan keganasan paru. Sebagian besar penderita sudah berpindah pindah dokter atau sudah menjalani pengobatan alternatif, bahkan lebih dari 30% sudah mendapat terapi OAT > 2 bulan. Diagnosis TB paru BTA negatif harus dievaluasi kembali apabila setelah pemberian obat terapi OAT 1 bulan belum ada perbaikan klinis. Pastikan kepatuhan minum obat sudah terjamin dan faktor

komorbid dapat dikendalikan. Apabila faktor diatas sudah terpenuhi, pikirkan kemungkinan suatu keganasan.

Kecurigaan kerarah keganasan lebih diperkuat pada penderita laki-laki, umur lebih dari 40 tahun dan perokok. Foto toraks ulang perlu dibuat apabila setelah terapi OAT satu bulan belum ada perbaikan klinis, dan segera dirujuk untuk memastikan diagnosis guna menghindari keterlambatan penatalaksanaan kanker paru.

Saat ini penderita kanker paru perempuan diberbagai pusat rujukan cenderung meningkat. Di Rumah Sakit Dr.Moewardi tahun 2014 penderita kanker paru perempuan mencapai 42%, oleh karena itu kepatuhan dokter pelayanan primer untuk menjalankan *ISTC (International Standart for Tuberculosis Care)* adalah suatu keharusan, selain dapat meningkatkan pencapaian keberhasilan program penanggulangan *Tuberculosis* , *ISTC* juga berperan untuk menemukan diagnosis kanker paru lebih dini.

# THE IMPORTANCE OF EGFR MUTATION STATUS FOR LUNG CANCER TREATMENT

Ahmad R. H. Utomo, Ph.D

Fakultas Kedokteran UNS

---

## ABSTRACT

Mutation of EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) gene drives lung cancer growth as shown in several transgenic animal models. The importance of EGFR mutation has been demonstrated in lung cancer patients treated with Tyrosine Kinase Inhibitors (erlotinib, gefitinib, afatinib). While treatment of TKI monotherapy in unselected patients yield merely 10-15% response rate, pre-selected patients bearing EGFR mutation may improve response rate up to 60-70%. This huge rate differences prompts mandatory EGFR mutation testing prior to TKI prescription as first line treatment. Interestingly, next generation TKI such as afatinib has shown higher response and survival rate in patients harboring insertion/deletion mutation of exon 19 of EGFR gene than that of exon 21 mutation. Nevertheless, resistance to TKI has also emerged due to appearance of resistance mutation typically in exon 20 of EGFR gene or mutation in KRAS gene. The importance of genotyping lung cancer patients is also linked to quality assurance of laboratories performing EGFR tests. Recent report released by European Molecular Genetic Quality Network in 2014 described that only 70% of laboratories worldwide pass proficiency testing with 90% accuracy. Since both false negatives and positives EGFR test results may cause harm to patients, adherence to strict compliance to international guidelines is critical to ensure accurate genotyping results.

# PENATALAKSANAAN ASMA AKUT DI PUSKESMAS

Faisal Yunus

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran  
Universitas Indonesia - Rumah Sakit Persahabatan, Jakarta

---

## Abstrak

Penatalaksanaan asma bertujuan untuk menjadikan asma terkontrol, yaitu keadaan asma yang memenuhi beberapa kriteria. Kriteria untuk asma terkontrol adalah tidak ada gejala, tidak ada gejala malam hari, faal paru normal, tidak ada keterbatasan aktivitas, tidak ada penggunaan obat pelega, tidak ada eksaserbasi dan tidak ada kunjungan ke unit gawat darurat. Beberapa keadaan bisa menyebabkan terjadi eksaserbasi akut asma yang dicetuskan oleh berbagai faktor pencetus seperti inhalasi alergen, inhalasi bahan iritan, infeksi saluran napas, aktivitas fisis, perubahan cuaca dan alergen makanan. Beratnya asma eksaserbasi dibagi atas serangan ringan sampai sedang, serangan berat dan serangan mengancam jiwa. Serangan ringan sampai sedang ditandai oleh pasien berbicara frasa, posisi duduk, frekuensi napas meningkat, nadi antara 100-120 kali per menit, saturasi oksigen antara 90-95% dan nilai arus puncak ekspirasi (APE) lebih besar dari 50% nilai prediksi atau nilai terbaik. Serangan berat ditandai oleh berbicara kata demi kata, kesadaran agitasi, posisi pasien duduk membungkuk ke depan, pemakaian otot bantu napas, frekuensi napas lebih dari 40 kali per menit, nadi lebih dari 120 kali per menit, saturasi oksigen kurang dari 90% dan arus puncak ekspirasi kurang dari 50% nilai prediksi atau nilai terbaik. Serangan asma yang mengancam jiwa ditandai oleh pasien tidak sadar, pernapasan torako-abdominal yang paradoks, nadi bradikardi, mengi tidak terdengar, dan tidak ada pulsus paradoksus.

Penatalaksanaan asma akut di Puskesmas tergantung pada beratnya serangan. Pada serangan yang ringan sampai sedang, pemberian terapi awal yaitu oksigen sampai saturasi di atas 90%, inhalasi agonis beta-2 terus menerus selama satu jam, atau terapi

alternatif dengan injeksi subkutan dengan adrenalin 0,2-0,3 mg atau injeksi terbutalin subkutan sebanyak 0,5 mg yang bisa diberikan 3 kali selama satu jam. Sesudah pengobatan awal selama satu jam keadaan pasien bias membaik, tetap dalam serangan sedang atau memburuk. Bila serangan membaik dan bertahan satu jam serta memenuhi kriteria pulang yaitu keadaan tidak ada sesak, saturasi lebih dari 90%, nilai APE lebih dari 70%, dan tidak ada kecemasan, pasien bisa dipulangkan dengan pemberian obat agonis beta-dua inhalasi atau oral yang digunakan bila perlu. Bila pasien tetap dalam serangan sedang diberikan kortikosteroid sistemik yaitu oral atau intravena, inhalasi agonis beta-dua dilanjutkan tiap jam dan dapat diberikan injeksi aminofilin dan pasien diamati selama 1-3 jam. Bila pasien membaik dan memenuhi kriteria pulang, pasien dapat dipulangkan dan diberi pengobatan. Bila pasien tetap dalam serangan, maka pasien dirawat di Puskesmas bila ada fasilitas perawatan atau dirujuk bila tidak ada fasilitas perawatan. Bila pasien sudah terapi awal keadaannya memburuk, pasien diberikan kortikosteroid sistemik lalu dirujuk.

Bila pasien datang ke Puskesmas dengan serangan akut berat atau mengancam jiwa, maka pertolongan di Puskesmas adalah memberikan oksigen sampai saturasi di atas 90%, diberikan kortikosteroid sistemik dan pasien dirujuk ke rumah sakit.

## HIGH DOSE N-ACETYLCYSTEINE IN COPD: FOCUS ON SMALL AIRWAYS FUNCTION

Muhammad Amin

Faculty of Medicine Airlangga University

---

### Abstract

COPD is one of the leading causes of death worldwide and the age-adjusted mortality for this disease has risen significantly over the past 30 years. The hallmark of COPD is expiratory flow limitation, which is slowly progressive and irreversible. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) disorder characterized by dysfunction of the small and large airways, as well as destruction of the lung parenchyma and its vasculature in highly variable combinations. There is also increasing evidence that the inflammatory processes of COPD are closely associated with oxidative stress. Proinflammatory cytokines and growth factors stimulate production of reactive oxygen species. The resulting imbalance between oxidants and antioxidants triggers signaling cascades for a variety of transduction pathways and gene expression, leading in turn to altered expression of proinflammatory factors. Small conducting airways, usually defined as airways  $\leq 2$  mm in internal diameter without cartilage, are major sites of airflow limitation in both asthma and COPD. Small airways function can be detected by lung function test such as forced expiratory flow at 25% to 75% FVC ( $FEF_{25\%-75\%}$ ) and forced oscillation technique (FOT). Both are simple, noninvasive tools for assessing small airways function.  $FEF_{25\%-75\%}$  is a low-cost technique measuring average flow at the midportion of lung volume; FOT is a convenient tool for measuring respiratory mechanics (resistance and reactance) by applying external oscillatory pressure during tidal breathing. In contrast to traditional spirometry (like  $FEV_1$ ), which predominantly identifies airflow limitations in large airways, FOT can differentiate airflow in small and large airways by varying oscillation frequency (multifrequency FOT). In addition, FOT has been

demonstrated to be more sensitive to therapeutic intervention than spirometry. N-acetylcysteine (NAC) is an effective mucolytic agent that reduces sputum viscosity and elasticity. The modulation of the inflammatory response and direct/indirect anti-oxidant properties may be more important than mucolysis itself for long-term COPD management. The NAC thiol-group serves both as a direct antioxidant and as a cysteine-donor for glutathione-synthesis in the cell resulting in indirect antioxidant activity. The antioxidant effects of NAC are well documented both in *in vitro* and *in vivo* studies. The importance of recognizing and managing COPD exacerbations has been emphasized in recent COPD guideline statements. The reduction in exacerbations was reported in many studies, such as the PEACE (carbocysteine 1500 mg/d vs placebo), ISOLDE (Fluticasone 1000 ug/d vs placebo) and UPLIFT (Tiotropium 18ug/d vs placebo), with the exception of patients treated concomitantly with NAC and ICS in the BRONCUS study (NAC 600mg/d vs placebo). On the other hand, the decline in lung function, such as FEV<sub>1</sub>, was explored also in BRONCUS, UPLIFT and many other COPD clinical trials, but none of these studies achieved positive results, indicating that such a decline in FEV<sub>1</sub> is not a good indicator for evaluating long-term treatment efficacy. HIACE study reported of 133 patients screened, 120 were eligible (93.2% male; mean age 70.8 ± 0.74 years; %FEV<sub>1</sub> 53.9 ± 2.0%). At 1-year, there was a significant improvement in Forced Expiratory Flow 25% to 75% (FEF<sub>25%-75%</sub>  $P = .037$ ) and forced oscillation technique (FOT), a significant reduction in exacerbation frequency (0.96 vs 1.71 times/ year,  $P = .019$ ) and a tendency towards reduction in admission rate (0.5 vs 0.8 times/year,  $P = .196$ ) with NAC versus placebo. There were no significant between-group differences in mMRC, SGRQ and 6MWD. No major adverse effects were reported. 1-year treatment with high-dose NAC resulted in significantly improved small airways function and decreased exacerbation frequency in patients with stable COPD. High-dose NAC (600 mg bid) was a well tolerated treatment. It significantly decreased small airways resistance, as shown by improvements in FEF<sub>25%-75%</sub> and FOT, and reduced exacerbation frequency in patients with stable COPD.



## PENDAHULUAN

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan salah satu penyebab kematian di seluruh dunia dan selalu meningkat sejak 30 tahun terakhir ini. Penyakit Paru Obstruktif Kronik ditandai dengan hambatan aliran udara pada saluran napas yang persisten. Berdasarkan patofisiologi PPOK, terlibat banyak komponen, antara lain, inflamasi, stres oksidatif dan hipersekresi mukus (GOLD 2015)

Pengobatan dengan farmakologik akhir-akhir ini tidak efektif pada basis mekanisme PPOK yaitu inflamasi dan apoptosis yang merupakan bagian kritis perkembangan PPOK. Walaupun dengan farmakoterapi, penderita mengalami penurunan status klinik yang tambah memberat.

Marker stres oksidatif meningkat di paru penderita PPOK, berdasarkan penelitian epidemiologi dan hewan coba menunjukkan bahwa antioksidan dapat melindungi paru dari kerusakan akibat asap rokok. Antioksidan eksogen banyak dijumpai antara lain, Vit C, Vit E, karoten  $\beta$ , flavanoid dan *N Acetylcysteine* (NAC). Pada makalah ini hanya dibahas tentang *N Acetylcysteine*.

## STRES OKSIDATIF AKIBAT ASAP ROKOK

Sebatang rokok mengandung  $10^{14}$  radikal bebas. Oksidan yang dihasilkan asap rokok merusak sel epitel saluran napas melalui jejas langsung pada membran lipid, protein, karbohidrat dan DNA. Peran stress oksidatif akibat pajanan asap rokok telah banyak dipublikasi dengan mengidentifikasi keberadaan marker-marker kerusakan radikal bebas pada penderita PPOK. Marker tersebut antara lain adalah *8-hydroxy-deoxyguanosine* di urine, *3-nitrotyrosine* dan lipid produksi peroxidation paru di sel saluran napas dan eptelium (Foronjy 2008).

Asap rokok menginduksi ekspresi IL-1 $\beta$ , IL-8 dan GM-CSF di sel epitel bronkus melalui aktivasi NF-kB dan jalur MAPK. Induksi sinyal NF-kB dan MAPK yang dimediasi oleh asap rokok dapat diredam oleh antioksidan *epigallocatechin gallate* (EGCG). Data tersebut menunjukkan bahwa factor redoks memegang peranan yang vital pada modulasi kejadian sinyal intrasel yang meregulasi respon inflamasi terhadap pajanan asap rokok.

Di samping itu stress oksidatif mendorong apoptosis sel alveoli dan pembentukan emfisema melalui hambatan VEGF pada reseptornya. Jadi

keseimbangan oksidan-antioksidan pada paru mempunyai akibat yang kritis pada respon inflamasi dan apoptosis. Tidak ada bronkodilator maupun steroid inhalasi yang efektif meredam stress oksidatif pada penderita PPOK.

**REGULASI REDOKS PADA SINYAL TNF**

Ikatan TNF pada reseptor TNF (TNFR) berkaitan dengan apoptosis, proliferasi dan aktivasi NF- $\kappa$ B dan c-Jun N-terminal kinase (JNK). TNF merupakan marker yang penting pada pathogenesis PPOK dan oksidan memegang peranan penting sentral pada proses tersebut. Oksidan asap rokok menjadi pencetus sinyal TNF baik melalui stimulasi langsung pada reseptor maupun melalui aktivasi TNF *receptor associated proteins* misal RIP dan TNF receptor associated factor-2 (TRAF2). Selain itu ROS menyebabkan apoptosis signaling kinase-1 (ASK-1) suatu kinase MAP yang yang dirangsang oleh TNF yang mengaktifkan JNK. Di samping meningkatkan fosforilasi JNK, oksidan mampu mempertahankan sinyal JNK melalui inaktivasi MAPK fosfatase (MKPs) yang mengembalikan JNK ke kondisi basal. Oksidan bekerjasama dengan TNF mengaktifkan NF- $\kappa$ B dan AP-1. Aktivasi tersebut menginduksi inflamasi di paru.

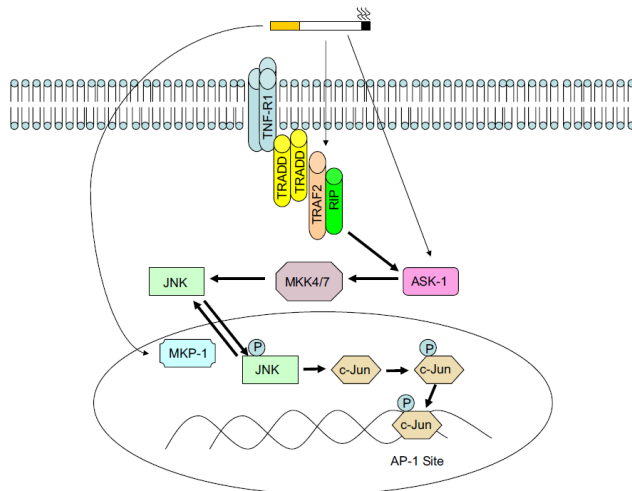


Fig. 1. JNK stimulation by cigarette smoke-derived oxidants. Foronjy 2008

Paru mempunyai jaringan enzimatik antioksidan yang kaya untuk memroteksi diri atas melimpahnya oksidan yaitu, *superoxide dismutase*

(SOD) dan *glutathione peroxidase* (GPX). SOD berada di sitosol, dan merupakan SOD primer di paru yang mengubah *superoide hydrogen peroxide*, yang selanjutnya oleh enzim seperti GPX,  $H_2O_2$  diubah menjadi air.

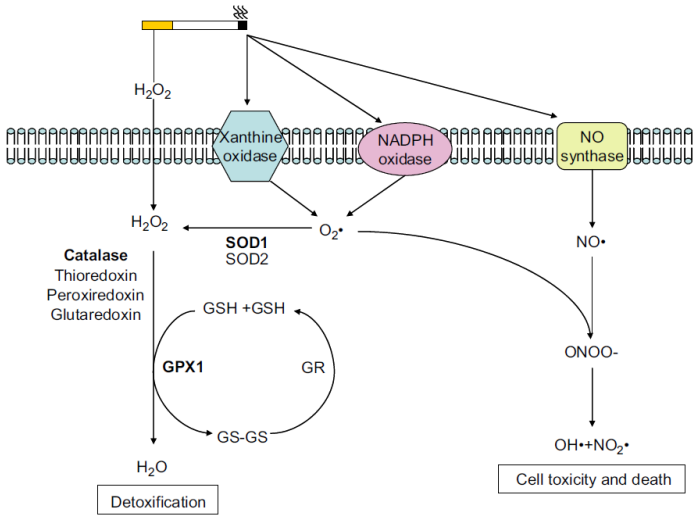


Fig. 2. Antioxidant defenses against cigarette smoke-derived free radicals. Foronjy 2008

### SMALL AIRWAY

*Small airway* (SA) pada umumnya sinonim dengan saluran napas pada tingkat bronkiol dan bagian yang lebih distal, dengan diameter lumen sama atau kurang dari 2 mm, dan terdapat struktur tulang rawan pada dindingnya. Meskipun berbeda, arti harfiah penyakit *small airway* (SAD) seringkali tumpang tindih dengan bronkiolitis. Dua tipe bronkiol yaitu membraneus dan respiratori, mempunyai perbedaan pada histologi dan fungsi. Membraneus bronkiol merupakan saluran napas penghantar, sedangkan respiratori bronkiol mempunyai alveoli dan duktus alveoli untuk pertukaran udara (Sudhakar 2009).

Hogg (kutip Shaw 2011) menyatakan bahwa SAD, tidak pada bronkus sentral, terutama bertanggung jawab pada peningkatan resisten paru pada PPOK. Perubahan patologi pada SA berupa penebalan pada dinding akibat proses inflamasi, hipertofi otot polos dan ulserasi pada mukosa,

Lumen bronkiol berubah bentuk, mengakibatkan daerah tersebut terjadi stenosis dan dilatasi. Ciri-ciri pada PPOK berupa adanya obstruksi saluran napas akibat lesi yang bervariasi pada SA. Pada PPOK terjadi kelainan patologis di *small airway* yaitu hipertrofi kelenjar mukus, penyempitan saluran napas dan bertambahnya mukus intraluminal. Perubahan struktur tersebut akibat proses inflamasi.

### **Pemeriksaan fungsi *Small airway***

Obstruksi saluran udara ekspirasi dapat ditentukan dengan pemeriksaan PEF, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, FVC, volume residu dan kapasitas total paru. Pemeriksaan tersebut di atas merefleksikan obstruksi di saluran pernapasan sentral. Terganggunya fungsi di SA dapat ditentukan dengan mengukur FEF<sub>25-75%</sub>, FEV<sub>3</sub>, *single breath nitrogen test* dan *Forced oscillation technique (FOT)*. *Closing volume* dan *density-dependence of Flow measures* seperti DVmax50 merupakan indikator yang lebih spesifik untuk mengetahui kelainan SA (Shaw 2011).

### **MANFAAT ANTIOKSIDAN PADA PPOK**

Beberapa studi menunjukkan bahwa antioksidan dapat mempertahankan kesehatan paru dan mencegah terjadinya atau keparahan PPOK. Obat yang berfungsi sebagai antioksidan yang sering dipakai adalah *N Acetylcysteine* yang dikenal sebagai prekursor glutation.

*N Acetylcysteine*, telah diketahui mempunyai sifat antioksidan, menunjukkan profil yang aman, dan relatif mudah ditoleransi karena pemberian lewat oral. Beberapa studi dengan kontrol, menunjukkan pengobatan jangka panjang dengan NAC memperbaiki simtom, mengurangi frekuensi dan keparahan eksaserbasi pada PPOK. Pada penelitian lain, pengobatan dengan NAC tidak mempengaruhi perjalanan klinik eksaserbasi pada PPOK. Studi BRONCUS (Decramer 2005 yang menilai progresiviti PPOK menunjukkan tidak ada penurunan FEV<sub>1</sub> per tahun. Pada sub analisis NAC menunjukkan penurunan frekuensi eksaserbasi pada penderita yang tidak mengonsumsi ICS dan mengurangi *air trapping*.

### ***N Acetylcysteine pada PPOK***

*N Acetylcysteine* obat yang efektif untuk mukolitik yang dapat mengurangi viskositi dan elastisiti sputum. Fungsi NAC sebagai modulator respon inflamasi baik secara langsung maupun tidak langsung sebagai antioksidan lebih penting dari pada mukolitik itu sendiri sebagai pengobatan pada PPOK. Peran NAC dalam bentuk sebagai *cysteine-donor* untuk sintesa glutation di sel menunjukkan aktiviti antioksidan tidak langsung.

Penurunan eksaserbasi dilaporkan oleh banyak studi antara lain PEACE (karbosistein 1500 mg/hari vs plasebo) Zheng 2008, ISOLDE ( flutikason 1000  $\mu$  g/hari vs plasebo) Burge 2000 dan UPLIFT (tiotropium 18  $\mu$ g/hari vs plasebo) Tashkin 2008, dengan perkecualian penderita diberikan NAC dan ICS pada studi BRONCUS (NAC 600 mg/hari vs plasebo). Penurunan FEV<sub>1</sub> tidak menunjukkan perubahan yang bermakna pada studi BRONCUS, UPLIFT, oleh karena itu FEV<sub>1</sub> tidak dapat dipakai sebagai indikator untuk mengevaluasi efektiviti jangka panjang.

### ***N Acetylcysteine dosis tinggi***

Pengobatan dengan NAC 1200mg/hari memperbaiki marker biologi dan klinik pada penderita PPOK. Efek tersebut kemungkinan disebabkan karena sifat mukolitik dan antioksidan NAC.

Zuin 2006 melaporkan, NAC dosis 600 dan 1200 mg/hari berkorelasi dengan proporsi yang lebih tinggi penderita yang mencapai CRP normal dibandingkan plasebo (52% dan 90% vs 19% dengan  $p \leq 0,01$ ). Walaupun demikian NAC 1200mg/hari lebih superior dibandingkan NAC 600 mg/hari ( $p=0,002$ ). Selanjutnya NAC 1200mg/hari lebih baik dalam hal menurunkan kadar IL-8 dan kesulitan ekspektorasi, sementara itu kedua dosis tersebut sama baiknya pada fungsi paru, dan *outcome* klinik yang lain (intensiti dan frekuensi batuk). Pengobatan dengan NAC walaupun dengan dosis 1200mg/hari, memberikan toleransi yang baik pada penderita.

Studi HIACE adalah studi kontrol-plasebo, *double blind*, acak, dengan *N acetylcysteine* dosis tinggi (600 mg 2 kali/hari) yang diberikan kepada penderita PPOK stabil selama 1 tahun. Sebagai *outcome primer* adalah parameter fungsi paru *small airway* yaitu dengan mengukur FEF25-75%

dan parameter *forced oscillation technique (FOT)*. Sedangkan sebagai *outcome sekunder* adalah jumlah eksaserbasi, jumlah kejadian rawat inap, sesak (diukur dengan mMRC) dan kualiti hidup (dengan SGRQ).

Hasil yang dilaporkan adalah 52 penderita mendapat *N acetylcysteine* dan 56 plasebo. Selama 1 tahun periode penelitian terjadi perbaikan yang bermakna pada  $FEF_{25-75\%}$  dengan NAC (dari  $0.72 \pm 0.07$  menjadi  $0.80 \pm 0.07$  L/s) sedangkan  $FEF_{25-75\%}$  pada plasebo tetap tidak ada perubahan (dari  $0.679 \pm 0.07$  to  $0.677 \pm 0.07$  L/s) (manova  $p = .037$ ). Terdapat peningkatan  $FEF_{25-75\%}$  yang lebih besar dibandingkan *baseline* pada kelompok NAC baik pada minggu ke 16 ( $+0.08$  L [11.6%] vs  $+0.008$  L [1.2%]) maupun minggu ke 52 ( $+0.08$  L [11.6%] vs  $-0.002$  L [-2.9%]), dibandingkan plasebo.

Parameter spirometri ( $FEV_1$ , FVC and IC) tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok NAC dan plasebo. *Forced oscillation technique (FOT)* selama 1 tahun, perbaikan bermakna *reactance* pada kelompok NAC dibandingkan plasebo: perbaikan X6Hz kelompok NAC, sedangkan perburukan didapatkan pada plasebo ( $+0.48$  [+22.3%] vs  $-0.22$  [-10.7%];  $p = 0.04$ ) and FRes bermakna menurun pada kelompok NAC dibanding plasebo. ( $-5.86$  [-21.7%] vs  $-1.03$  [-3.7%];  $p = 0.02$ ). NAC juga memberikan perbaikan bermakna pada resisten: perbaikan FDep (negatif menurun) pada kelompok NAC and dan memburuk (negatif meningkat) pada plasebo  $+0.02$  [+25.3%] vs  $-0.04$  [-58.3%];  $p = 0.01$ ).

De Backer 2013, melaporkan penelitiannya tentang efek NAC dosis tinggi pada geometri saluran napas, inflamasi dan stres oksidatif pada pasien PPOK. Didapatkan hubungan yang bermakna antara nilai *image-based resistance* dan kadar glutation setelah pengobatan dengan NAC ( $p = 0,011$ ) dan glutation peroksidase pada baseline ( $p=0,036$ ). Nilai *image-based resistance* tampaknya merupakan prediktor yang baik untuk kadar glutation peroksidase setelah NAC ( $p=0,02$ ), perubahan pada kadar glutation peroksidase ( $p=0,035$ ) dan penurunan pada lobar *residual capacity* fungsional ( $p=0,00084$ ). Kombinasi glutation, glutation

peroksidase dan parameter imaging potensial untuk dipakai terhadap fenotip PPOK yang memberikan manfaat setelah penambahan NAC.

Zheng (*Pantheon Study*) 2014, pada penelitiannya yang melibatkan 504 kelompok NAC dan 502 plasebo, melaporkan, setelah 1 tahun, 497 eksaserbasi akut pada 482 kelompok pasien yang mendapatkan NAC yang menerima paling sedikit satu dosis dan paling sedikit satu penilaian visit (1,16 eksaserbasi perpasien pertahun) dan 641 eksaserbasi akut pada 482 pasien pada kelompok plasebo (1,49 eksaserbasi perpasien pertahun). NAC sangat baik ditoleransi : 26% dari 495 pasien yang mendapatkan paling sedikit satu dosis NAC mengalami efek samping (48 serius) dibandingkan dengan 26 % dari 495 pasien yang mendapatkan paling sedikit 1 dosis plasebo (46 serius). Efek samping yang serius adalah terjadi eksaserbasi akut pada PPOK yaitu 6% pada kelompok NAC dan 7% pada kelompok plasebo. Zheng menyimpulkan bahwa pada pasien China dengan PPOK derajat sedang sampai berat, pemakaian jangka panjang NAC 600 mg dua kali sehari dapat mencegah eksaserbasi, khususnya pada derajat sedang–berat.

## **RINGKASAN**

Oksidan yang dihasilkan asap rokok merusak sel epitel saluran napas melalui jejas langsung pada membran lipid, protein, karbohidrat dan DNA Berdasarkan patofisiologi PPOK, terlibat banyak komponen, antara lain, inflamasi, stres oksidatif dan hipersekresi mukus. Pengobatan ppok dengan farmaologik tidak efektif pada basis mekanisme PPOK yaitu inflamasi dan apoptosis yang merupakan bagian kritis perkembangan PPOK.

Antioksidan dapat mempertahankan kesehatan paru dan mencegah terjadinya atau keparahan PPOK. Obat yang berfungsi sebagai antioksidan yang sering dipakai adalah *N Acetylcysteine* yang dikenal sebagai prekursor glutation. *N Acetylcysteine* obat yang efektif untuk mukolitik modulator respon inflamasi baik secara langsung maupun tidak langsung.

Pada PPOK terjadi kelainan patologis di *small airway* yaitu hipertrofi kelenjar mukus, penyempitan saluran napas dan bertambahnya mukus intraluminal. Perubahan struktur tersebut akibat proses inflamasi.

Penderita yang mencapai CRP normal lebih banyak pada kelompok NAC dosis 600 dan 1200 mg/hari dibandingkan plasebo. NAC 1200mg/hari lebih superior dibandingkan NAC 600 mg/hari. NAC 1200mg/hari lebih baik dalam hal menurunkan kadar IL-8 dan kesulitan ekspektorasi dan ditoleransi dengan baik oleh penderita.

Perbaikan yang bermakna pada  $FEF_{25-75\%}$  dengan NAC dibanding plasebo dan juga pemeriksaan fungsi *small airway* dengan *Forced oscillation technique (FOT)*. *Pantheon Study* menyimpulkan bahwa pada pasien China dengan PPOK derajat sedang sampai berat, pemakaian jangka panjang NAC 600 mg dua kali sehari dapat mencegah eksaserbasi, khususnya pada derajat sedang-berat.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

- Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslem TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320:1297–1303.
- De Backer J, Vos W, Holsbeke C, et al. 2013. Effect of high-dose N-acetylcysteine on airway geometry, inflammation, and oxidative stress in COPD patients, *International journal of COPD*, 569-579
- Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, et al. 2005. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (bronchitis randomized on NAC cost-utility study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552–60.
- Foronjy R., Wallace A., D'Armiento J. 2008. The Pharmacokinetic Limitation of Antioxidant Treatment for COPD. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 21 : 370-379.



- GOLD 2015. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2015 Global Initiative for COPD Inc.
- Shaw RJ, R.Djukanovic R, Tashkin AB, Du Bois MR, 2011. The role of small airways in lung disease <http://www.idealibrary.com> accepted 13 March 2015.
- Sudhakar NJ, Pipavath, Eric J, Stern, 2009. Imaging of Small Airway Disease (SAD) *Radiol Clin N Am* 47 307–316
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M, for the UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1543–1554
- Tse NH., Raiteri L., Wong KY et al. 2013. High-Dose N-Acetylcysteine in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: the 1-Year, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled HIACE Study. *Chest* online, <http://journal.publications.chestnet.org>. Accept 6 June 2013.
- Zuin R., Palamidise A., Negrin R. Et al. 2006. High Dose N Acetylcysteine in Patients with Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Drug Invest*, 25 (6): 401-408.
- Zheng J-P, Kang J, Huang S-G, Chen P, et al 2008. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): A randomized placebocontrolled study. *Lancet*; 371:2013–2018.
- Zheng JP, Wen FQ, Bai CX et al. 2014. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* Published Online, January 30, 2014, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70286-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70286-8) accepted 13 March 2015.

# OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA WHAT IS THE IMPACT?

Allen Widysanto<sup>1</sup>, J.Michelle Widysanto, Hermawan Rachman

<sup>1</sup>Medical Faculty of Universitas Pelita Harapan/Siloam Hospital Lippo Village,  
Tangerang

---

## Pendahuluan

*Obstructive Sleep Apnea* (OSA) adalah salah satu bentuk gangguan napas saat tidur yang ditandai oleh episode henti napas (apnea) minimal 10 detik/episode. Berdasarkan studi epidemiologi, diperkirakan sekitar 2-10% dari populasi dewasa mengalami gangguan ini. Laki-laki yang terkena OSA dua kali lipat lebih banyak dibanding perempuan.<sup>1</sup> Terdapat perbedaan pada patogenesis OSA secara ras. Populasi Asia lebih banyak menderita OSA akibat bentuk dagu yang pendek (maksilla dan mandibula yang pendek), dimensi wajah anterior-posterior yang lebih kecil dan Indeks Massa Tubuh (IMT) yang lebih rendah dari ras *Caucasians*. Dampak yang ditimbulkan beraneka ragam, seperti kecelakaan lalu lintas, hipertensi pulmonal, hipertensi sistemik, gangguan kardiovaskuler dan gangguan serebrovaskuler.<sup>2</sup>

*Obstructive Sleep Apnea* adalah keadaan napas abnormal bisa dalam bentuk apnea maupun hipopnea pada waktu tidur yang mengakibatkan rasa mengantuk pada keesokan harinya. Terdapat 3 tipe apnea/hipopnea yang dikenal yaitu tipe sentral, tipe obstruktif dan tipe campuran. Tipe sentral ditandai dengan usaha napas yang berkurang atau hilang sehingga menyebabkan ventilasi menjadi berkurang atau hilang. Tipe obstruktif ditandai dengan usaha napas yang masih ada sedangkan ventilasi berkurang atau menghilang akibat oklusi saluran napas atas yang bersifat sebagian atau total. Tipe campuran dimulai dengan salah satu tipe (umumnya sentral) dan diikuti oleh yang lain.<sup>1</sup>

## Etiologi

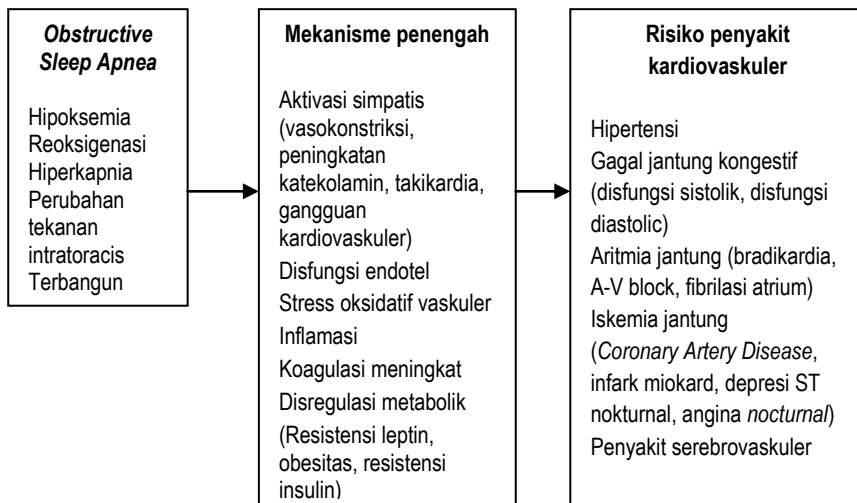
Obstruksi terbanyak terjadi pada orofaring, hipofaring atau keduanya. Apabila terjadi di orofaring, maka terjadi prolaps lidah dan uvula ke posterior dan terjadi invaginasi jaringan sekitar faring ke arah

lateral dan posterior. Jika terjadi di hipofaring, terdapat prolaps posterior pada pangkal lidah dan cccxepiglotis. Beberapa penderita OSA memiliki abnormalitas yang berpengaruh pada jalan napas atas, seperti *obesitas, hipertrofi adenotonsiler, macroglossia* dan defisiensi mandibuler. Keadaan tadi bukan merupakan faktor penting untuk menyebabkan OSA, namun abnormalitas kontrol tonus otot saluran napas lebih banyak berperan.<sup>2,3</sup>

### Patogenesis

*Obstructive Sleep Apnea* menimbulkan kejadian *apnea* berulang sehingga terjadi hipoksia intermitten yang menyebabkan gangguan terhadap banyak sistem dalam tubuh manusia. Sistem hemodinamik terganggu, vasokonstriksi terjadi akibat rangsangan sistem saraf simpatis sehingga tekanan darah sistemik dan tekanan darah pulmoner meningkat. Kejadian ini menyebabkan peningkatan *afterload* ventrikel kiri. Hipoksemia dan hiperkapnia (retensi karbondioksida) mengaktifkan kemorefleks sehingga menyebabkan perubahan tekanan intratoracis dan penderita sering terbangun jika tidur.<sup>4</sup>

Gambar 1. menunjukkan mekanisme OSA yang berpotensi meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler.



Gambar 1. Mekanisme OSA yang berpotensi meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler

Dikutip dari ( 5)

### **Hipoksia Intermitten (sebuah stimulus utama)**

Keadaan desaturasi-reoksigenasi yang berurutan merupakan polatipikal dari mayoritas kejadian respirasi. Desaturasi disusul dengan reoksigenasi yang berlangsung terus menerus dinamakan hipoksia intermitten. Keadaan ini menyebabkan stress oksidatif terjadi. Peningkatan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) menyebabkan pengeluaran molekul adesi, aktivasi leukosit dan produksi inflamasi sistemik. Ketiga mekanisme ini menyebabkan kerusakan dan disfungsi endotel vaskuler.<sup>6</sup>

### **DAMPAK OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA**

#### **Kesehatan**

Berbagai sekuele terjadi pada *Obstructive Sleep Apnea*, meliputi sebagai berikut:<sup>7</sup>

#### **a. Sekuele Kardiovaskuler**

- (1) Peningkatan aktivitas simpatis.
- (2) Peningkatan stress oksidatif.
- (3) Peningkatan respons inflamasi (peningkatan *C-Reactive Protein* (CRP), *Nuclear Factor κB* (NF-κB), *Tumor Necrosis Factor* (TNF-α), *Interleukin 8* (IL-8) dan *Erythropoietin* (EPO).
- (4) Disfungsi endotel (peningkatan *Endothelin 1* (ET-1), penurunan kadar *nitric oxide*, aktivasi sistem *renin-angiotensin*).
- (5) Peningkatan koagulasi (fibrinogen).
- (6) Peningkatan agregasi trombosit.
- (7) Peningkatan viskositas darah.

#### **b. Sekuele Neurokognitif**

- (1) Peningkatan stres oksidatif.
- (2) Peningkatan *apoptosis neuronal* dalam korteks dan regio CA1 pada hipokampus.
- (3) Peningkatan protein COX-2 dan ekspresi gen.

#### **c. Sekuele Metabolik**

- (1) Aktivasi sistem simpatis.

- (2) Peningkatan pengeluaran mediator inflamasi dari adiposit (IL-6, TNF- $\alpha$ , *leptin*).
- (3) Aktivasi *axis* hipotalamus-pituitary-adrenal *axis*.

#### **d. Sekuele lain**

Terjadi penurunan enduransi otot saluran napas atas dan gangguan respon *Electromyography* (EMG) dari otot *pharyngeal dilator* terhadap stimulasi yang bersifat fisiologik.

#### **Ekonomi**

Paien yang mengalami gangguan Cerebro Vascular Disease terbebani dengan biaya yang jauh lebih tinggi jika penderita tersebut adalah penyandang OSA. Penelitian Young dkk menunjukkan bahwa seorang penyandang OSA lebih sering menggunakan fasilitas kesehatan dibanding non OSA.<sup>8</sup>

#### **Psikososial**

Penyandang OSA lebih sering mengalami kecelakaan lalu lintas akibat tertidur saat mengendarai kendaraan. Sebuah uji simulator menunjukkan bahwa angka kecelakaan meningkat 2-7 kali lebih besar pada penyandang OSA akibat rasa kantuk pengemudi, rasa lelah berlebihan dan kurangnya konsentrasi saat berkendara.<sup>9</sup> Beberapa masalah lain seperti disfungsi seksual, intelegensia yang berkurang, enuresis dan perubahan kepribadian juga sering terjadi pada penyandang OSA.

#### **KESIMPULAN**

*Obstructive Sleep Apnea* merupakan suatu keadaan serius yang tidak bisa diabaikan. Hipokemia intermitten yang diakibatkannya memiliki konsekuensi terhadap kesehatan, ekonomi, psikososial bahkan terhadap masyarakat luas. Aktivasi simpatis, perubahan metabolik, sifat kekentalan darah dan stress oksidatif yang terjadi akibat OSA pada akhirnya berujung pada suatu penyakit. Oleh karena itu, perlu suatu strategi dan penatalaksanaan yang tepat untuk mengatasinya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Gozal D, Gozal LK. . Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea. Oxidative stress, inflammation, and much more. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 369-78.
2. Dorasamy P. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007; 3(6):1105-11.
3. DePaso WJ. Snoring, snorting, and gasping; sleep-disordered breathing syndromes. In: Watson NF, Vaughn BV, editors. *Clinician's guide to sleep disorders*. 1st,ed. New York: Taylor and Francis; 2006.p.141-59.
4. How OT. Sleep Medicine. A Clinical guideline to common sleep disorder. In : Ling LL, Tang J,editors. 1<sup>st</sup>, ed. Singapore: CMP Medica Asia;2008.p.73-6
5. Shamsuzzaman ASM, Gersh BJ, Somers VK. . Obstructive Sleep Apnea. Implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*2003; 290(14):1906-14.
6. Levy P, Pepin JL, Arnaud C, Tamisier R, Borel JC, Dematteis M, et al. Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives. *EurRespir J* 2008; 32:1082-95.
7. Chiang AA. Obstructive sleep apnea and chronic intermittent hypoxia: a review. *Chinese Journal of Physiology* 2006; 49(5): 234-43.
8. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*. 1997b;20(9):705–70
9. Fuchs et al. *Am J Emerg Med*. 2001: 575-78

# **TUBERCULOSIS AND HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV): BOTH SIDE OF STORY**

**Jatu Aphridasari, Samuel**

Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNS/  
KSM Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta

---

## **ABSTRAK**

Ko-infeksi TB sering terjadi pada Orang Dengan HIV AIDS (ODHA). Orang dengan HIV mempunyai kemungkinan sekitar 30 kali lebih berisiko untuk mengidap TB. Tuberkulosis paru merupakan jenis tuberkulosis yang paling sering dijumpai pada orang dengan HIV dan dapat muncul pada infeksi HIV awal. Kesulitan bagi para klinisi adalah gambaran klinis tuberkulosis pada pasien HIV seringkali tidak khas dan sangat bervariasi sehingga diagnosis menjadi jauh lebih sulit.

Gejala klinis yang sering ditemukan adalah demam, penurunan berat badan yang signifikan (lebih dari 10%) dan gejala ekstraparu. Penegakkan diagnosis TB paru pada ODHA tidak terlalu berbeda dengan orang dengan HIV negative. Departemen Kesehatan RI telah membuat alur diagnosis TB pada ODHA serta memberikan acuan dalam memberikan pengobatan pencegahan dengan isoniazid dan kotrimoksazol.

## **ABSTRACT**

Co-infection between tuberculosis and HIV is common nowadays. People with HIV positive has 30 times increase in risk to develop tuberculosis than healthy individuals. Pulmonary tuberculosis is one type of tuberculosis that is frequently seen in HIV patient even in early stage of illness. The clinical symptoms of tuberculosis in HIV positive patients sometimes are atypical and show a lot of variations which can make difficulty in diagnosing for health-care practitioners.

The clinical symptoms of tuberculosis that are frequently seen in HIV positive patients are fever, significant weight lost (more than 10%), and extra pulmonary symptoms. Diagnosing tuberculosis in HIV positive

patients is mostly the same with HIV negative individuals. The Health Department of Republic of Indonesia has released clinical pathway in diagnosing tuberculosis for HIV positive patients and also guidelines in promoting isoniazid and co-trimoxazole as preventive treatment for those patients

## PENDAHULUAN

Ko-infeksi TB sering terjadi pada Orang Dengan HIV AIDS (ODHA). Orang dengan HIV mempunyai kemungkinan sekitar 30 kali lebih berisiko untuk mengidap TB dibandingkan dengan orang yang tidak terinfeksi HIV. Lebih dari 25% kematian pada ODHA disebabkan oleh TB. Di tahun 2012, sekitar 320,000 orang meninggal karena HIV terkait dengan TB.<sup>1</sup>

Permenkes No. 21 tahun 2013 tentang Penanggulangan HIV-AIDS menyusun strategi penanggulangan HIV/AIDS secara menyeluruh dan terpadu. Pasal 24 pada Permenkes tersebut menyebutkan bahwa setiap orang dewasa, remaja dan anak-anak yang datang ke fasilitas pelayanan kesehatan dengan tanda, gejala, atau kondisi medis yang mengindikasikan atau patut diduga telah terjadi infeksi HIV terutama pasien dengan riwayat penyakit tuberculosis dan IMS ditawarkan untuk pemeriksaan HIV melalui Konseling dan Tes Sukarela (KTS) atau Tes HIV Atas Inisiasi Petugas Kesehatan dan Konseling (TIPK).<sup>2</sup>

## DEFINISI

Penyakit paru merupakan komplikasi yang umumnya terjadi pada infeksi *Human immunodeficiency virus* (HIV).<sup>3</sup> *Human immunodeficiency virus* (HIV) adalah virus penyebab *Acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) dimana penyakit ini ditandai oleh infeksi oportunistik dan atau beberapa jenis keganasan tertentu.<sup>4</sup> Infeksi oportunistik adalah infeksi yang timbul akibat penurunan kekebalan tubuh akibat kondisi-kondisi tertentu. Kematian pasien HIV umumnya disebabkan karena infeksi oportunistik.<sup>5</sup> *Human immunodeficiency virus* (HIV) adalah retrovirus dari kelompok lentivirus. Retrovirus ini menggunakan *ribonucleic acid* (RNA) dan bagian *deoxyribnucleic acid* (DNA) untuk membuat viral DNA dan digunakan pada periode inkubasi. Periode inkubasi HIV untuk menginfeksi tubuh memerlukan waktu yang



panjang. Sistem imun akan dirusak dan dihancurkan oleh HIV sampai pada akhirnya HIV menggunakan DNA sel *cluster of differentiation* (CD4<sup>+</sup>) untuk mereplikasi dirinya sendiri.<sup>6</sup> Virus HIV terdiri dari dua tipe yaitu HIV tipe 1 (HIV-1) dan HIV tipe 2 (HIV-2). Kedua tipe virus HIV tersebut memiliki kesamaan dalam cara penularan dan juga berhubungan dengan infeksi oportunistik yang sama, namun HIV-2 memiliki tingkat penularan yang lebih lambat.<sup>6</sup>

Tuberkulosis paru adalah penyakit paru yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>7</sup> Tuberkulosis paru masih merupakan problema penting berhubungan dengan infeksi HIV.<sup>3,4</sup> Infeksi HIV akan memudahkan terjadinya infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Orang dengan HIV akan berisiko menderita tuberkulosis 10% per tahun. Raviglione dkk. menyebutkan bahwa tuberkulosis merupakan penyebab kematian tersering pada orang dengan HIV.<sup>5</sup>

Tuberkulosis paru merupakan jenis tuberkulosis yang paling sering dijumpai pada orang dengan HIV dan dapat muncul pada infeksi HIV awal dengan CD4<sup>+</sup> median >300 sel/mL. Kesulitan bagi para klinisi adalah gambaran klinis tuberkulosis pada pasien HIV seringkali tidak khas dan sangat bervariasi sehingga diagnosis menjadi jauh lebih sulit.<sup>5</sup>

## **PATOGENESIS TB PADA HIV**

*Human immunodeficiency virus* (HIV) adalah virus RNA yang berubah menjadi DNA oleh *enzyme reverse transcriptase*.<sup>8</sup> Sel yang terinfeksi HIV memiliki masa hidup yang singkat akibat dari virus yang menggunakan sel tersebut sebagai tempat untuk memproduksi virus HIV baru. Produksi virion per hari sekitar sepuluh juta sampai sepuluh miliar virion. Dua puluh empat jam pertama setelah menginfeksi tubuh, virus HIV menyerang atau ditangkap oleh sel dendritik pada membran mukus dan kulit. Sel yang telah terinfeksi setelah hari ke lima akan menuju ke limfonodi dan akhirnya ke aliran darah perifer, dimana replikasi virus menjadi lebih cepat. Limfosit dan CD4<sup>+</sup> ditugaskan untuk merespons perpindahan antigen virus ke limfonodi.<sup>6</sup> Siklus hidup HIV terdiri dari lima fase yaitu pengikatan dan masuknya virus, *reverse transcription*, penggabungan, penggandaan, tunas, dan pematangan virus.<sup>6</sup> Virus masuk ke sel target dengan cara mengikat reseptor sel permukaan yang

spesifik, setelah virus masuk, RNA dilepaskan dari nukleus kapsid dan diubah menjadi virus DNA melalui enzyme *reverse transcription*. Virus kemudian dimasukkan ke dalam gen, kemudian di transkrip menjadi RNA, terjadi perakitan dan diekstruksi dari sel membrane melalaui cara tunas.<sup>8</sup>

Dua tipe virus HIV yang diketahui adalah HIV tipe 1 (HIV-1) dan HIV tipe 2 (HIV-2). Kedua tipe virus tersebut memiliki cara penularan yang sama dan berhubungan dengan infeksi oportunistik yang sama, namun HIV-2 kurang virulen dibandingkan dengan HIV-1.<sup>6</sup> Sel penjamu utama yang teraktivasi pada HIV adalah limfosit T yang mengandung protein reseptor permukaan CD4<sup>+</sup>. Sel CD4<sup>+</sup> dibagi menjadi dua populasi fungsional yaitu sel *T helper*1 (Th1) dan sel Th2. Sel Th1 berperan dalam *Cell-mediated immunity* (CMI) dan bertanggung jawab dalam perekrutan dan aktivasi sel fagosit pada imunitas bawaan. Sel Th2 menstimulasi limfosit B dalam mengaktivasi produksi antibodi melalui imunitas humoral. Sel CD4<sup>+</sup> merupakan sel imun yang paling mengalami kerusakan pada infeksi HIV. Virus ini juga menginfeksi makrofag dan sel dendritik.<sup>9</sup>

Proses infeksi tuberkulosis diawali dengan masuknya droplet ke saluran napas. Basil *Mycobacterium tuberculosis* kemudian difagosit oleh makrofag alveolar sehingga dimulai respons imun. Mikroorganisme yang difagosit kemudian mengalami multiplikasi sehingga merangsang sel limfosit T mediasi. Respons imun tersebut menyebabkan infeksi dan penyakit menjadi aktif karena tuberkel terbentuk di tempat akumulasi makrofag. Setelah ingesti makrofag alveolar, *Mycobacterium tuberculosis* bermultiplikasi secara perlahan. Limfosit T dan makrofag teraktivasi akan membentuk granuloma yang membatasi infeksi dan mencegah penyebaran infeksi. Sel CD4<sup>+</sup> dan fungsi makrofag yang paling berperan dalam kontrol infeksi tuberkulosis mengalami gangguan pada pasien HIV. Tanda khas infeksi HIV adalah gangguan yang progresif, disertai defek makrofag, dan fungsi monosit.<sup>9</sup> Risiko terjadinya reaktivasi TB laten pada pasien HIV mendekati 10% tiap tahun jika dibanding individu imunokompeten yang hanya 10% sepanjang hidupnya.<sup>9</sup>

## DIAGNOSIS

### Gejala TB pada ODHA

Gejala klinis TB pada ODHA sering kali tidak spesifik. Gejala klinis yang sering ditemukan adalah demam dan penurunan berat badan yang signifikan (lebih dari 10%) dan gejala ekstra paru sesuai dengan organ yang terkena misalnya TB pleura, TB perikard, TB milier, TB susunan saraf pusat dan TB abdomen.<sup>2</sup> Pasien biasanya mengeluh demam, keringat dingin malam hari, berat badan menurun dan pada pernapasan dengan keluhan batuk, sesak.<sup>10</sup> Tuberkulosis dapat terjadi pada infeksi HIV pada jumlah limfosit CD4<sup>+</sup> tertentu.<sup>10</sup> Stadium awal pasien terinfeksi HIV memiliki gambaran mirip dengan tuberkulosis. Pasien memiliki gambaran klasik yakni demam, batuk yang biasanya produktif, keringat malam hari dan berat badan yang menurun.<sup>10,11</sup> Keluhan terbatas pada paru dan tanda dari penyakit ekstrapulmonal biasanya tidak terlihat. Stadium lanjut HIV biasanya nampak gambaran mirip dengan tuberkulosis primer atau tuberkulosis yang luas. Gejala dan tanda penyakit ekstrapulmonal biasanya terlihat. Jones dkk. melaporkan tuberkulosis ekstrapulmonal terlihat pada 30 (70%) dari 43 pasien dengan jumlah CD4<sup>+</sup> sebanyak 100 sel/ mL atau kurang, 10 (50%) dari 20 pasien dengan jumlah CD4<sup>+</sup> kurang dari 300 sel/ mL.<sup>10</sup>

Tabel 1. Manifestasi HIV-Tuberkulosis Stadium Awal dan Lanjut

Gambaran	Stadium awal	Stadium lanjut
Tuberkulin skin test	positif	Negatif
Ekstrapulmonal	10-15%	lebih dari 50%
Radiologi	paru bagian atas	paru bagian tengah dan bawah
Kavitas	sering	Jarang
Adenopati	jarang	Sering

Dikutip dari (10)

### Diagnosis TB pada ODHA

Penegakkan diagnosis TB paru pada ODHA tidak terlalu berbeda dengan orang dengan HIV negatif. Penegakan diagnosis TB pada

umumnya didasarkan pada pemeriksaan mikroskopis dahak namun pada ODHA dengan TB seringkali diperoleh hasil dahak BTA negatif. Di samping itu, pada ODHA sering dijumpai TB ekstraparu di mana diagnosis sulit ditegakkan karena harus didasarkan pada hasil pemeriksaan klinis, bakteriologi dan atau histologi yang didapat dari tempat lesi.<sup>2</sup> Ada beberapa hal yang perlu diperhatikan pada alur diagnosis TB pada ODHA, antara lain:

- **Pemeriksaan mikroskopis langsung**

Pemeriksaan mikroskopik dahak dilakukan melalui pemeriksaan dahak Sewaktu Pagi Sewaktu (SPS). Apabila minimal satu dari pemeriksaan contoh uji dahak SPS hasilnya positif maka ditetapkan sebagai pasien TB.<sup>2</sup>

- **Pemeriksaan tes cepat Xpert MTB/Rif**

Pemeriksaan mikroskopis dahak pada ODHA sering memberikan hasil negatif, sehingga penegakkan diagnosis TB dengan menggunakan tes cepat dengan Xpert MTB/Rif perlu dilakukan. Pemeriksaan tes cepat dengan Xpert MTB/Rif juga dapat mengetahui adanya resistensi terhadap rifampisin, sehingga penatalaksanaan TB pada ODHA tersebut bisa lebih tepat. Jika fasilitas memungkinkan, pemeriksaan tes cepat dilakukan dalam waktu yang bersamaan (paralel) dengan pemeriksaan mikroskopis.<sup>2</sup>

- **Pemeriksaan biakan dahak**

Jika sarana pemeriksaan biakan dahak tersedia maka ODHA yang BTA negatif, sangat dianjurkan untuk dilakukan pemeriksaan biakan dahak karena hal ini dapat membantu untuk konfirmasi diagnosis TB.<sup>2</sup>

- **Pemberian antibiotik sebagai alat bantu diagnosis tidak direkomendasi lagi**

Penggunaan antibiotik dengan maksud sebagai alat bantu diagnosis seperti alur diagnosis TB pada orang dewasa dapat menyebabkan diagnosis dan pengobatan TB terlambat sehingga dapat meningkatkan risiko kematian ODHA. Oleh karena itu, pemberian antibiotik sebagai alat bantu diagnosis tidak direkomendasi lagi. Namun

antibiotik perlu diberikan pada ODHA dengan IO yang mungkin disebabkan oleh infeksi bakteri lain bersama atau tanpa *M.tuberculosis*. Jadi, maksud pemberian antibiotic tersebut bukanlah sebagai alat bantu diagnosis TB tetapi sebagai pengobatan infeksi bakteri lain. **Jangan** menggunakan antibiotik **golongan fluorokuinolon** karena memberikan respons terhadap *M.tuberculosis* dan dapat memicu terjadinya resistensi terhadap obat tersebut.<sup>2</sup>

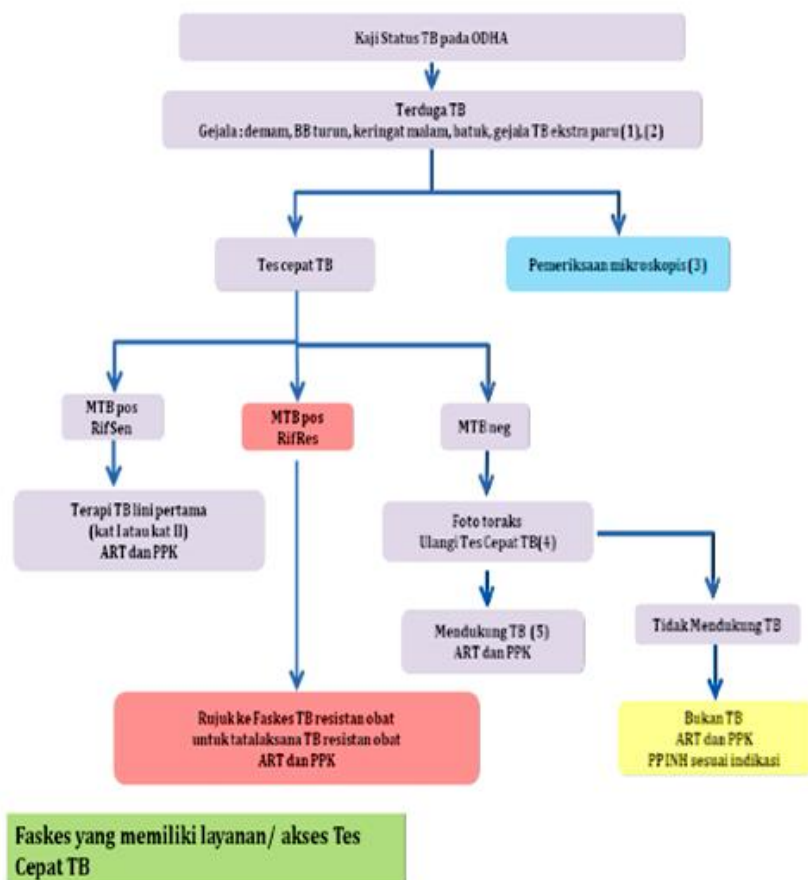
- **Pemeriksaan foto toraks**

Pemeriksaan foto toraks memegang peranan penting dalam membantu diagnosis TB pada ODHA dengan BTA negatif. Namun perlu diperhatikan bahwa gambaran foto toraks pada ODHA umumnya tidak spesifik terutama pada stadium lanjut.<sup>2</sup>

## **DIAGNOSIS HIV PADA PASIEN TB**

Salah satu tujuan dari kolaborasi TB-HIV adalah menurunkan beban HIV pada pasien TB. Untuk mencapai tujuan tersebut perlu dilaksanakan kegiatan-kegiatan yang dapat menjadi pintu masuk bagi pasien TB menuju akses pencegahan dan pelayanan HIV sehingga dengan demikian pasien tersebut mendapatkan pelayanan yang komprehensif.<sup>2</sup> Tes dan konseling HIV bagi pasien TB dapat dilakukan melalui dua pendekatan yaitu: Tes HIV Atas Inisiasi Petugas Kesehatan dan Konseling (TIPK) dan Konseling dan Tes Sukarela (KTS).<sup>2</sup> Merujuk pada Permenkes no. 21 tahun 2013 tentang Penanggulangan HIV dan AIDS, semua pasien TB dianjurkan untuk tes HIV melalui pendekatan TIPK sebagai bagian dari standar pelayanan oleh petugas TB atau dirujuk ke layanan HIV.<sup>2</sup> Tujuan utama TIPK adalah agar petugas kesehatan dapat membuat keputusan klinis dan/atau menentukan pelayanan medis secara khusus yang tidak mungkin dilaksanakan tanpa mengetahui status HIV seseorang seperti dalam pemberian terapi ARV.<sup>2</sup>

Gambar Alur Diagnosis TB Pada ODHA Untuk Faskes Yang Memiliki Layanan/Akses Tes Cepat TB



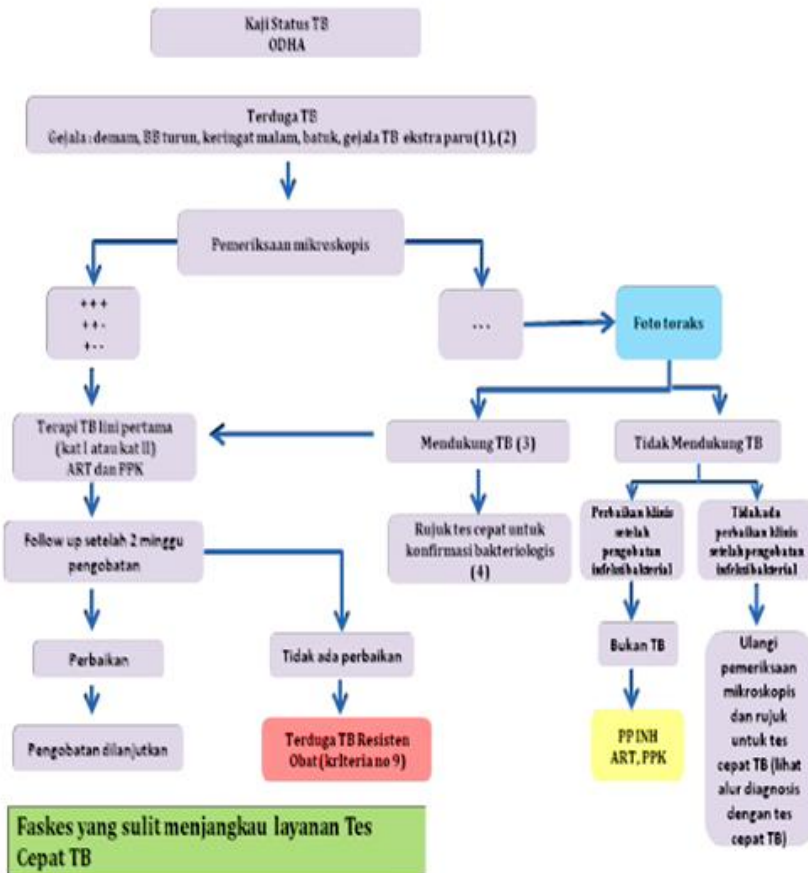
### PENGOBATAN TB PADA ODHA DAN INISIASI ART SECARA DINI

Diantara pasien TB yang mendapatkan pengobatan, angka kematian pasien TB dengan HIV positif lebih tinggi dibandingkan dengan yang HIV negatif. Angka kematian lebih tinggi pada ODHA yang menderita TB paru dengan BTA negatif dan TB ekstra paru oleh karena pada umumnya pasien tersebut lebih immunosupresi dibandingkan ODHA dengan TB yang BTA positif.<sup>2</sup>

Tatalaksana pengobatan TB pada ODHA termasuk wanita hamil prinsipnya adalah sama seperti pada pasien TB lainnya. Pasien TB

dengan HIV positif diberikan OAT dan ARV, dengan mendahulukan pengobatan TB untuk mengurangi angka kesakitan dan kematian. Pengobatan ARV sebaiknya dimulai segera dalam waktu 2- 8 minggu pertama setelah dimulainya pengobatan TB dan dapat ditoleransi baik.<sup>2</sup> Penting diperhatikan dari pengobatan TB pada ODHA adalah apakah pasien tersebut sedang dalam pengobatan ARV atau tidak. Bila pasien sedang dalam pengobatan ARV, sebaiknya pengobatan TB tidak dimulai di fasilitas pelayanan kesehatan dasar (strata I), rujuk pasien tersebut ke RS rujukan pengobatan ARV. Apabila pasien TB didapati HIV Positif, unit DOTS merujuk pasien ke unit HIV atau RS rujukan ARV untuk mempersiapkan dimulainya pengobatan ARV.<sup>2</sup>

Gambar Alur Diagnosis TB Pada ODHA Untuk Faskes Yang Sulit Menjangkau Layanan Tes Cepat TB



Sebelum merujuk pasien ke unit HIV, Puskesmas/unit DOTS RS dapat membantu dalam melakukan persiapan agar pasien patuh selama mendapat pengobatan ARV. Pengobatan ARV harus diberikan di layanan PDP yang mampu memberikan tatalaksana komplikasi yang terkait HIV, yaitu di RS rujukan ARV atau satelitnya. Sedangkan untuk pengobatan TB bisa didapatkan di unit DOTS yang terpisah maupun yang terintegrasi di dalam unit PDP. Ketika pasien telah dalam kondisi stabil, misalnya sudah tidak lagi dijumpai reaksi atau efek samping obat, tidak ada interaksi obat maka pasien dapat dirujuk kembali ke Puskesmas/unit RS DOTS untuk meneruskan OAT sedangkan untuk ARV tetap diberikan oleh unit HIV. Kerjasama yang erat dengan Fasyankes yang memberikan pelayanan pengobatan ARV sangat diperlukan mengingat adanya kemungkinan harus dilakukan penyesuaian ARV agar pengobatan dapat berhasil dengan baik.<sup>2</sup>

Tabel 1. Tatalaksana Efek Samping Obat pada Pasien dengan Pengobatan Ko-infeksi TB-HIV

<b>Tanda / Gejala</b>	<b>Tatalaksana</b>
<b>Anoreksia, mual, dan nyeri perut</b>	Telan Obat setelah makan. Jika paduan obat ARV mengandung ZDV, jelaskan kepada pasien bahwa gejala ini akan hilang sendiri. Atasi keluhan secara simtomatis. Tablet INH dapat diberikan malam sebelum tidur. Makanan yang dianjurkan adalah makanan lunak, porsi kecil, dan frekuensinya sering.
<b>Nyeri sendi</b>	Beri analgetik, misalnya aspirin atau parasetamol.
<b>Rasa kesemutan pada kaki</b>	Efek ini jelas dijumpai bila INH diberi bersama ddl atau d4T, substitusi ddl atau d4T sesuai pedoman. Berikan tambahan tablet vitamin B6 (piridoksin) 100mg per hari. Jika tidak berhasil, gunakan amitriptilin atau rujuk ke RS spesialisik.
<b>Kencing warna kemerahan / oranye</b>	Jelaskan pada pasien bahwa itu adalah warna obat, jadi tidak berbahaya.
<b>Sakit kepala</b>	Beri analgetik (misalnya aspirin atau



	parasetamol). Periksa tanda-tanda meningitis. Bila dalam pengobatan dengan ZDV atau EFV, jelaskan bahwa ini biasa terjadi dan biasanya hilang sendiri. Berikan EFV pada malam hari. Jika sakit kepala menetap lebih dari 2 minggu atau memburuk, pasien dirujuk.
<b>Diare</b>	Beri oralit atau cairan pengganti dan ikuti petunjuk penanganan diare. Yakinkan pasien bahwa kalau disebabkan oleh obat ARV itu akan membaik setelah beberapa minggu. Pantau dalam 2 minggu, kalau belum membaik, pasien dirujuk.
<b>Kelelahan</b>	Pikirkan anemia terutama bila paduan obat mengandung ZDV. Periksa hemoglobin. Kelelahan biasanya berlangsung selama 4-6 minggu setelah ZDV dimulai. Jika berat atau berlanjut (lebih dari 4-6 minggu), pasien dirujuk.
<b>Tegang, mimpi buruk</b>	Ini mungkin disebabkan oleh EFV. Lakukan konseling dan dukungan (biasanya efek samping berakhir kurang dari 3 minggu). Rujuk pasien jika depresi berat, usaha bunuh diri atau psikosis. Masa sulit pertama biasanya Dapat diatasi dengan amitriptilin pada malam hari.
<b>Kuku kebiruan/ kehitaman</b>	Yakinkan pasien bahwa ini biasa terjadi pada pengobatan dengan AZT.
<b>Perubahan dalam distribusi lemak</b>	Diskusikan dengan pasien, apakah dia dapat menerima kenyataan ini, karena hal ini tidak bisa disembuhkan. Ini merupakan salah satu efek samping dari d4T. Oleh sebab itu, jika tidak terjadi efek samping setelah 2 thun pengobatan d4T, lakukan substitusi d4T dengan TDF.
<b>Gatal atau ruam kulit</b>	Jika menyeluruh atau mengelupas, stop obat TB dan obat ARV dan pasien dirujuk. Jika dalam pengobatan dengan NVP, periksa dengan teliti: apakah lesinya kering

	(kemungkinan alergi) atau basah (kemungkinan Steven Johnson syndrome). Mintalah pendapat ahli.
<b>Gangguan pendengaran/ keseimbangan</b>	Hentikan streptomisin. Kalau perlu rujuk ke unit DOTS (TB).
<b>Ikterus</b>	Lakukan pemeriksaan fungsi hati, hentikan OAT dan obat ARV. Mintalah pendapat ahli atau pasien dirujuk.
<b>Ikterus dan nyeri perut</b>	Hentikan OAT dan obat ARV dan periksa fungsi hati (bila tersedia sarana). Mintalah pendapat ahli atau pasien dirujuk. Nyeri perut mungkin karena pancreatitis disebabkan oleh ddl atau d4T.
<b>Muntah berulang</b>	Periksa penyebab muntah, lakukan pemeriksaan fungsi hati. Kalau terjadi hepatotoksik, hentikan OAT dan obat ARV, mintalah pendapat ahli atau pasien dirujuk.
<b>Penglihatan berkurang</b>	Hentikan etambutol, mintalah pendapat ahli atau pasien dirujuk.
<b>Demam</b>	Periksa penyebab demam, mungkin karena efek samping obat, IO atau infeksi baru atau IRIS/SPI. Beri parasetamol dan mintalah pendapat ahli atau pasien dirujuk.
<b>Pucat, anemi</b>	Ukur kadar hemoglobin dan singkirkan IO. Bila pucat sekali atau kadar Hb sangat rendah (< 8 gr/dl; < 7 gr/dl pada ibu hamil), pasien dirujuk (dan stop ZDV/diganti d4T).
<b>Batuk atau kesulitan bernafas</b>	Mungkin SPI atau suatu IO. Mintalah pendapat ahli.
<b>Limfadenopati</b>	Mungkin SPI atau suatu IO. Mintalah pendapat ahli.

Dikutip dari (12)

### PEMBERIAN PENGOBATAN PENCEGAHAN DENGAN ISONIAZID (PP INH)

Pengobatan Pencegahan dengan INH (PP INH) bertujuan untuk mencegah TB aktif pada ODHA, sehingga dapat menurunkan beban TB pada ODHA. Jika pada ODHA tidak terbukti TB dan tidak ada

kontraindikasi, maka PP INH diberikan yaitu INH diberikan dengan dosis 300 mg/hari dan B6 dengan dosis 25mg/hari sebanyak 180 dosis atau 7 bulan.<sup>2</sup>

### **PEMBERIAN PENGOBATAN PENCEGAHAN DENGAN KOTRIMOKSASOL (PPK)**

Pengobatan pencegahan dengan kotrimoksasol bertujuan untuk mengurangi angka kesakitan dan kematian pada ODHA dengan atau tanpa TB akibat IO. Pengobatan pencegahan dengan kotrimoksasol relatif aman dan harus diberikan sesuai dengan Pedoman Nasional PDP serta dapat diberikan di unit DOTS atau di unit PDP.<sup>2</sup>

### **PERAWATAN, DUKUNGAN DAN PENGOBATAN HIV**

Perawatan bagi pasien dengan HIV bersifat komprehensif berkesinambungan, artinya dilakukan secara holistik dan terus menerus melalui sistem jejaring yang bertujuan memperbaiki dan memelihara kualitas hidup ODHA dan keluarganya. Perawatan komprehensif meliputi pelayanan medis, keperawatan dan pelayanan pendukung lainnya seperti aspek promosi kesehatan, pencegahan penyakit, perawatan penyembuhan dan rehabilitasi untuk memenuhi kebutuhan fisik, psikologi, sosial dan kebutuhan spiritual individu termasuk perawatan paliatif.

Dukungan bagi pasien dengan HIV meliputi dukungan sosial, dukungan untuk akses layanan, dukungan di masyarakat dan di rumah, dukungan spiritual dan dukungan dari kelompok sebaya.<sup>2</sup>

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Global Report 2013
2. Pedoman Nasional P-TB 2014
3. Wagner KR, Chaisson RE. Pulmonary Complication of HIV Infection. In: Wormser GP, editor. AIDS and Other Manifestations of HIV Infections. 4<sup>th</sup> ed. New York: Elsevier Science; 2003. p. 399-414.
4. Agustriadi O, Sutha IB. Aspek pulmonologis infeksi oportunistik pada infeksi HIV/AIDS. Jurnal Penyakit Dalam. 2009;9:233-42

5. Yuniastuti E, Djauzi S, Djoerban Z. Infeksi Oportunistik AIDS. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2005. p. 1-77.
6. Calles NR, Evans D, Terlonge DL. Pathophysiology of the human immunodeficiency virus. [Cited 2011 Dec 22]. Available from: <http://www.bipai.org/Curriculum/HIV-Curriculum/Patophysiology-of-HIV.aspx>
7. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Tuberkulosis Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. Edisi revisi pertama. Jakarta: PDPI; 2011. p. 1-3.
8. Fauci AS, Lane HC. Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16<sup>th</sup>ed. New York: Mc-Graw Hill; 2005. p. 1076-139.
9. Haskins JL, Ladapo J, Nwosu VC. Human immunodeficiency virus (HIV) and Mycobacterium tuberculosis: A collaboration to kill. Afr J Microbiol Res. 2009;3(13):1029-35.
10. Treanor JJ, Hayden FG. Infectious Diseases of The Lung. In: Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA, editors. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier inc; 2005. p. 2111-49.
11. Fangman JJW, Sax PE. Human Immunodeficiency Virus and Pulmonary Infections. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AT, editors. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4<sup>th</sup> ed. New York: Mc-Graw Hill; 2008. p. 2241-59.
12. Petunjuk Teknis Tata Laksana Klinis Ko-infeksi TB-HIV 2013.

# **MULTY DRUG-RESISTANT (MDR-TB) : MANAGEMENT AND REFERRAL SYSTEM**

**Harsini**

Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNS/  
KSM Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta

---

## **ABSTRAK**

Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang masih menjadi permasalahan di dunia kesehatan hingga saat ini. Tuberkulosis *multidrug-resistant* (TB MDR) adalah *Mycobacterium tuberculosis* resisten terhadap isoniazid dan rifampisin secara bersamaan dengan atau tanpa resisten terhadap obat anti tuberkulosis (OAT) lini pertama lain. Tuberkulosis MDR tahun 2013 sekitar 300.000 kasus. Tantangan penanganan TB di Indonesia makin perlu perhatian serius dengan munculnya TB XDR.

Strategi pembuatan regimen OAT TB resisten ditentukan berdasarkan tiga pendekatan yaitu berdasarkan riwayat OAT yang pernah dikonsumsi pasien, data uji resistensi dan frekuensi penggunaan OAT di suatu area dan hasil DST dari pasien itu sendiri. Penatalaksanaan TB MDR di Indonesia pada prinsipnya mengikuti strategi pengobatan dan paduan obat oleh Kementerian Kesehatan RI. Pasien TB MDR dapat dirujuk langsung dari PPK1/2 ke PPK-3 atau rumah sakit rujukan/subrujukan yang telah ditetapkan.

## **PENDAHULUAN**

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit akibat infeksi *Mycobacterium tuberculosis complex*. Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang masih menjadi permasalahan di dunia kesehatan hingga saat ini. *World Health Organization* (WHO) dalam *Global Tuberculosis Report 2011* <sup>dikutip</sup> dari <sup>1</sup> melaporkan insidensi kasus TB aktif pada tahun 2011 mencapai 8,7 juta di seluruh dunia. Tuberkulosis koinfeksi dengan *human immunodeficiency virus* (HIV) terjadi pada 1,1 juta. Kematian pada TB

terjadi pada 1,4 juta orang. Insidensi TB di Indonesia pada tahun 2011 sejumlah 0,38–0,54 juta kasus. Indonesia menempati urutan keempat setelah India, Cina, Afrika Selatan. Indonesia merupakan negara dengan beban tinggi TB di Asia Tenggara yang berhasil mencapai target *Millenium Development Goals* (MDG) untuk penemuan kasus TB diatas 70% dan angka kesembuhan 85% pada tahun 2006.<sup>1</sup>

Tuberkulosis *multidrug-resistant* (TB MDR) adalah *Mycobacterium tuberculosis* resisten terhadap isoniazid dan rifampisin secara bersamaan dengan atau tanpa resisten terhadap obat antituberkulosis (OAT) lini pertama lain. Tuberkulosis *extensively drug-resistant* (TB XDR) adalah *Mycobacterium tuberculosis* resisten sekurang-kurangnya isoniazid dan rifampisin, ditambah resisten beberapa fluorokuinolon dan satu dari tiga obat injeksi (amikasin, kanamisin atau kapreomisin).<sup>1,2</sup> Laporan WHO dalam *Global Tuberculosis Report 2014* menyebutkan pada tahun 2013 terdapat 9 juta kasus TB, dan 1,5 juta orang meninggal karena TB. Tuberkulosis MDR didapatkan pada 3,5% kasus baru dan 20,5% kasus dengan riwayat pengobatan sebelumnya. Tuberkulosis MDR tahun 2013 sekitar 300.000 kasus (rentang estimasi 230.000-380.000 kasus) dan diperkirakan 9% dari TB MDR adalah TB XDR maka jika dihitung proporsi TB XDR diantara TB MDR adalah sekitar 27.000 kasus.<sup>3</sup>

Tantangan penanganan TB di Indonesia makin perlu perhatian serius dengan munculnya TB XDR. Indonesia menempati urutan ke-9 dari 27 negara yang mempunyai beban tinggi untuk TB MDR dan telah ditemukan 8 kasus TB XDR di Indonesia. Tuberkulosis XDR merupakan masalah kesehatan global serius yang mengancam individu usia produktif dan mortalitasnya sangat tinggi pada individu HIV positif.<sup>1,3</sup> Tuberkulosis resisten obat di Afrika Selatan sekitar 3% dari seluruh kasus TB namun menghabiskan lebih dari sepertiga anggaran nasional penanggulangan TB sehingga mengancam keberlangsungan program tersebut. Tuberkulosis XDR yang resisten terhadap hampir seluruh OAT yang aktifitas bakterisid efektif menyebabkan penatalaksanaan pasien TB XDR penuh tantangan.<sup>3,4</sup> Tinjauan pustaka ini bertujuan membahas aspek definisi, epidemiologi, patogenesis, diagnosis dan penatalaksanaan TB XDR.

Tabel 1. Definisi TB resisten obat

Jenis TB resisten obat	Definisi
Monoresisten	Isolat <i>Mycobacterium tuberculosis</i> kebal terhadap hanya satu OAT lini pertama.
Poliresisten	Isolat <i>Mycobacterium tuberculosis</i> kebal terhadap lebih dari satu OAT lini pertama, namun bukan kombinasi isoniazid dan rifampisin.
Resisten rifampisin	Resisten terhadap rifampisin yang dideteksi menggunakan metode genotipik atau fenotipik dengan atau tanpa resisten terhadap OAT lain. Apapun dengan resisten rifampisin termasuk dalam kategori ini baik monoresisten, poliresisten, resisten obat ganda atau resisten berbagai obat.
TB <i>multidrug-resistant</i>	Isolat <i>Mycobacterium tuberculosis</i> resisten minimal terhadap isoniazid dan rifampisin, dua OAT lini pertama yang paling efektif atau kuat dengan atau tanpa disertai resisten terhadap OAT lainnya.
TB <i>extensively drug-resistant</i>	TB MDR ditambah resisten terhadap salah satu fluorokuinolon dan sekurang-kurangnya satu dari tiga OAT injeksi lini kedua (amikasin, kanamisin, atau kapreomisin).
TB <i>resistance beyond extensively drug-resistant</i>	TB XDR ditambah resisten terhadap hampir seluruh OAT injeksi lini kedua, semua OAT grup 4, etambutol, pirazinamid.
TB <i>extremely drug-resistant</i>	TB resisten terhadap hampir semua OAT lini pertama dan kedua, termasuk OAT grup 3 (fluorokuinolon) dan ditambah OAT grup 5 (refabutol, klofazimin, dapson, klaritromisin, tioasetazon dan linezolid).

---

---

TB <i>totally drug-resistant</i>	TB resisten terhadap semua OAT lini pertama dan kedua. WHO tidak menyarankan penggunaan istilah <i>extremely drug-resistant</i> dan <i>totally drug-resistant</i> .
----------------------------------	---

---

Keterangan: TB: tuberculosis; OAT: obat antituberkulosis; MDR: *multidrug-resistant*; XDR: *extensively drug-resistant*; WHO: *Wold Health Organization*

Dikutip dari (2,4)

## ETIOLOGI DAN TRANSMISI TB RESISTEN OBAT

Mekanisme berkembangnya TB resisten obat melalui dua jalur yaitu resistensi obat didapat/sekunder (*acquired/secondary drug resistance*) dan resistensi obat primer (*primary drug resistance*). Resistensi obat didapat merupakan resistensi yang terjadi pada pasien yang sebelumnya pernah mendapat OAT atau selama terapi OAT dan sebelumnya dinyatakan sensitif terhadap OAT yang dipakainya. Resistensi obat didapat disebabkan kualitas pengobatan yang inadekuat, inkomplit atau buruk yang memungkinkan terjadinya seleksi strain mutan resisten. Tuberkulosis sensitif obat yang diterapi dengan regimen OAT tunggal menimbulkan risiko *Mycobacterium tuberculosis* mengalami mutasi menjadi strain resisten obat. Strain *Mycobacterium tuberculosis* resisten obat terseleksi dan bermultiplikasi selama periode pengobatan bahkan menjadi strain yang dominan. Seseorang yang terinfeksi dengan strain resisten obat, jika diobati dengan obat tersebut ditambah obat baru lainnya maka terjadi risiko resistensi terhadap obat tambahan tersebut. Penambahan obat secara bertahap akan menyebabkan pola resistensi obat makin parah dan pada akhirnya terjadi TB yang tidak bisa diobati (*untreatable form of tuberculosis*).<sup>1,2,4,6</sup>

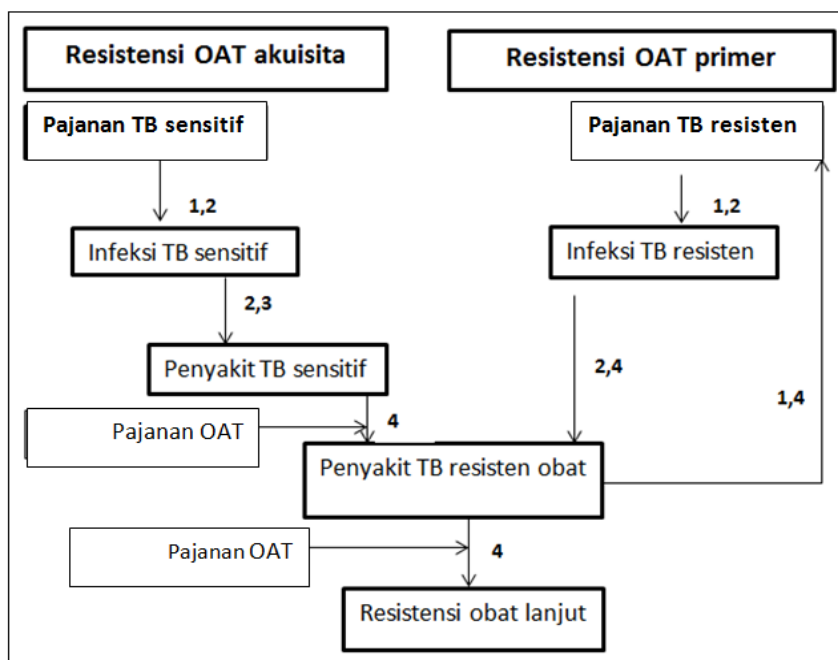
Mutasi spontan/simultan alamiah pada *Mycobacterium tuberculosis* yang menyebabkan resistensi obat lebih dari satu OAT sangat jarang. Mekanisme yang menyebabkan seleksi strain mutan resisten obat selama pengobatan adalah pengobatan dengan jumlah obat efektif yang inadekuat, absorpsi dan dosis yang subterapi dan pengobatan yang terputus maka pengobatan dengan kombinasi OAT



yang adekuat, berkualitas dan kepatuhan yang baik akan mengatasi seleksi strain resisten.<sup>4</sup>

Resistensi obat primer merupakan resistensi yang terjadi pada pasien yang belum pernah mendapat OAT sebelumnya atau pernah mendapat OAT kurang dari satu bulan. Resistensi obat primer terjadi jika seseorang terinfeksi dengan strain TB resisten obat. Penyebaran TB resisten obat terjadi dengan cara yang sama dengan TB sensitif obat. Prevalensi TB resisten obat pada suatu komunitas akan meningkatkan risiko penyebaran pada komunitas tersebut terlebih bila TB resisten obat tidak terdiagnosis, tidak mendapat terapi atau mendapat terapi inadeguat. Faktor lingkungan seperti pemukiman padat, ventilasi yang buruk, dan pengendalian infeksi yang jelek berkontribusi pada penyebaran TB resisten obat.<sup>4,6,10</sup>

Tuberkulosis resisten obat hanya berkembang menjadi penyakit TB aktif dalam jumlah kecil dan dapat bersifat laten dalam waktu yang lama. Imunitas yang menurun meningkatkan risiko progresivitasnya maka penyakit atau kondisi yang memperburuk imunitas seperti HIV, malnutrisi, diabetes melitus, silikosis, merokok, alkohol, penyakit sistemik dan pengobatan dengan immunosupresan dapat menjadi faktor berkembangnya TB resisten obat. Jalur mekanisme TB resisten obat dapat dilihat pada gambar dua.<sup>4,6</sup>



Gambar 2. Jalur mekanisme TB resisten obat.

Keterangan: Faktor yang dapat mencegah transmisi dan progresivitas yaitu 1) Pengendalian infeksi dan intervensi lingkungan, 2) Imunitas penjamu yang baik, 3) Pengobatan TB laten, 4) Diagnosis, pengobatan, dukungan pasien dan penataaksanaan TB resisten obat yang berkualitas tinggi. TB: tuberculosis; OAT: obat antituberkulosis

Dikutip dari (4)

Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya resistensi TB resisten obat yaitu:<sup>10</sup>

1. Faktor mikrobiologis antara lain resistensi yang alamiah, resistensi yang didapat/didapat, *amplifier effect*, virulensi kuman (kuman *Mycobacterium tuberculosis* superstrain, sangat virulen dan daya tahan hidup tinggi), tertularnya galur *Mycobacterium tuberculosis* resisten obat.
2. Faktor klinik meliputi faktor penyelenggara kesehatan, faktor obat, dan faktor pasien. Faktor penyelenggara kesehatan mencakup keterlambatan diagnosis, pengobatan tidak sesuai pedoman

pengobatan, penggunaan regimen OAT yang tidak adekuat, tidak ada pedoman pengobatan, tidak ada/kurangnya pelatihan, tidak ada pemantauan pengobatan, fenomena *additional syndrome* (suatu obat ditambahkan dalam suatu regimen yang tidak berhasil jika kegagalan itu terjadi karena kuman TB telah resisten pada regimen pertama maka penambahan satu macam obat hanya akan menambah panjangnya daftar obat yang resisten) dan organisasi TB nasional yang kurang baik. Faktor obat mencakup pengobatan TB jangka lama lebih dari enam bulan membuat pasien bosan, pengobatan tidak lengkap karena muncul efek samping obat, obat tidak dapat diserap dengan baik seperti rifampisin diminum setelah makan atau terjadi diare, kualitas obat kurang baik, dosis obat kurang tepat, harga obat tidak terjangkau dan pengadaan obat terputus. Faktor pasien mencakup tidak ada pengawas minum obat (PMO), kurangnya penyuluhan, kekurangan dana untuk obat, pemeriksaan penunjang dan lainnya, munculnya efek samping obat, sarana dan prasarana transportasi sulit, masalah sosial dan gangguan penyerapan obat.

3. Faktor program antara lain fasilitas uji biakan kuman belum memadai, program *directly observed therapy shortcourse* (DOTS) belum berjalan dengan baik dan perlu biaya besar dalam pengobatan TB. Pelayanan TB resisten obat di Indonesia menekankan pelayanan berbasis rujukan dengan penguatan pada pengendalian infeksi. Data sampai akhir 2013 menunjukkan Indonesia memiliki 13 rumah sakit rujukan TB MDR di 12 propinsi, 7 laboratorium tersertifikasi untuk pemeriksaan biakan dan DST OAT lini pertama, 5 laboratorium tersertifikasi untuk pemeriksaan DST lini kedua, dan pemeriksaan tes cepat Xpert MTB/RIF dapat dilakukan di 17 laboratorium. Indonesia telah mampu menjangkau 1947 pasien terkonfirmasi TB resisten obat dan TB MDR dari 7310 suspek TB MDR yang diperiksa, 1496 diantaranya telah menjalani pengobatan. Angka keberhasilan pengobatan TB MDR di Indonesia sekitar 66%.<sup>11</sup> Laporan hasil evaluasi *Joint External TB Monitoring Mission* (JEMM) 2011 menyebutkan dari 1523 rumah sakit di Indonesia hanya 38% yang melaksanakan DOTS. Puskesmas yang

menerapkan DOTS mencapai 98% namun lebih dari 75% dokter praktek swasta tidak terpajan DOTS dan *International Standard for Tuberculosis Care* (ISTC).<sup>1</sup>

4. Faktor HIV-AIDS. Kemungkinan terjadinya TB resisten obat pada pasien HIV-AIDS besar, terjadinya gangguan penyerapan dan kemungkinan efek samping obat lebih besar.

### DIAGNOSIS TB MDR

Pemeriksaan laboratorium untuk uji kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* dilakukan dengan metode standar, yang tersedia di Indonesia yaitu metode konvensional menggunakan media padat (Lowenstein Jensen) atau media cair *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT) dan tes cepat *line probe assay* (Hain test/Genotype MTBDR Plus), *GeneExpert* (Xpert MTB/RIF test) yang sudah disetujui WHO. Pemeriksaan uji kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* yang dilaksanakan adalah pemeriksaan untuk OAT lini pertama dan lini kedua.<sup>1,7</sup>

Semua pasien TB MDR seharusnya dilakukan pemeriksaan kemungkinan TB XDR. Pasien yang memiliki dua faktor risiko TB XDR paling kuat yaitu pasien yang gagal dengan terapi regimen TB MDR yang berisi OAT lini kedua termasuk obat injeksi dan fluorokuinolon, dan individu yang kontak dengan pasien terdiagnosis TB XDR atau yang kontak dengan individu yang gagal terapi OAT lini kedua. Pasien dengan faktor risiko tersebut dikategorikan *presumptive* TB XDR dan harus diperiksa tes kepekaan obat terhadap isoniazid, rifampisin, ketiga obat injeksi lini kedua (kanamisin, amikasin dan kapreomisin) dan fluorokuinolon yang digunakan di negara tersebut.<sup>1,4,7</sup>

Gambar enam menjabarkan alur diagnosis TB MDR/XDR di Indonesia. Pasien TB yang mempunyai riwayat pengobatan TB dengan OAT lini kedua (fluorokuinolon dan obat injeksi lini kedua) minimal selama 1 bulan dan pasien yang kontak erat dengan pasien TB XDR dilakukan pemeriksaan *drug susceptibility test* (DST) OAT lini kedua. Tuberkulosis MDR dengan potensial TB XDR/*pre XDR* ditegakkan jika TB MDR ditambah resistensi terhadap ofloksasin atau kanamisin.<sup>7</sup>

## PENATALAKSANAAN TB MDR

### Obat antituberkulosis (OAT)

*World Health Organization* membagi OAT menjadi dua kelas yaitu OAT lini pertama (first-line anti-TB drug) dan OAT lini kedua (second-line anti-TB drug). Obat antituberkulosis lini pertama meliputi isoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol dan streptomisin. *World Health Organization* juga membagi OAT menjadi lima kelompok/grup yaitu grup 1 OAT oral lini pertama, grup 2 OAT injeksi lini kedua, grup 3 fluorokuinolon, grup 4 obat oral bakteriostatik lini kedua, dan grup 5 obat dengan efikasi atau peran dalam terapi tuberkulosis resisten obat yang belum jelas seperti dipaparkan tabel dua.<sup>1,4,7</sup>

Tabel 2. Klasifikasi OAT menurut WHO

Grup 1 OAT oral lini pertama	Grup 2 OAT injeksi lini kedua	Grup 3 fluoroquinolon (FQs)	Grup 4 obat bakteriostatik oral lini kedua	Grup 5 obat dengan efikasi terapi tuberkulosis resisten obat belum jelas (termasuk OAT baru)
Isoniazid (H)	Streptomisin (S)	Levofloksasin (Lfx)	Etionamid (Eto) Protionamid (Pto)	Bedaquilin (Bdq) Delamanid (Dlm)
Rifampisin (R)	Kanamisin (Km)	Moksifloksasin (Mfx)	Sikloserin (Cs)	Klofazimin (Cfz)
Pirazinamid (Z)	Amikasin (Am)	Gatifloksasin (Gfx)	Terizidon (Trd)	Linezolid (Lzd)
Ethambutol (E)	Kapreomisin (Cm)		<i>Para-aminosalicylic acid</i> (PAS)	Amoksilin/klavulanate (Amx/Clv)
Rifabutin (Rfb)			<i>Para-aminosalicylate sodium</i> (PAS-Na)	Tioasetazon (T)
Rifapentine (Rpt)				Klaritromisin (Clr)
				Imipenem/cilastatin (Ipm/Cln)
				Meropenem (Mpm)
				<i>High-dose isoniazide</i> (High dose H)

Keterangan: OAT: obat antituberkulosis; WHO: *World Health Organization*

Dikutip dari (4)

#### 1. Grup 1 OAT oral lini pertama

Grup 1 OAT oral lini pertama merupakan obat yang paling poten terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dan paling bisa ditoleransi. Obat ini harus digunakan jika ada bukti laboratorium dan riwayat klinis yang menyokong obat ini masih efektif. Pasien dengan strain *Mycobacterium tuberculosis* resisten terhadap konsentrasi rendah isoniazid tetapi

sensitif terhadap konsentrasi yang lebih tinggi, penggunaan dosis tinggi isoniazid pada regimen TB MDR/XDR masih memungkinkan (bila isoniazid digunakan dengan cara ini digolongkan grup 5 OAT). Rifampisin baru, seperti rifabutin memiliki resistansi silang yang sangat tinggi terhadap rifampisin.<sup>4</sup>

Pirazinamid secara rutin ditambahkan ke regimen TB MDR/XDR kecuali ada kontraindikasi klinis dalam penggunaannya seperti hepatotoksisitas atau efek samping serius lainnya. *Drug Susceptibility Testing* pirazinamid tidak dapat diandalkan maka menggunakan pirazinamid dalam regimen masih dapat diterima bahkan ketika hasil laboratorium menunjukkan hasil yang sebaliknya. Etambutol tidak rutin ditambahkan ke regimen TB MDR/XDR tetapi dapat ditambahkan jika terbukti masih efektif. *Drug Susceptibility Testing* etambutol sulit dilakukan sehingga etambutol sulit dinilai efektifitasnya maka etambutol tidak pernah dianggap sebagai obat kunci dalam regimen TB MDR/XDR.<sup>1,4,7-8</sup>

## 2. Grup 2: OAT injeksi lini kedua

Semua pasien TB MDR/XDR seharusnya menerima OAT injeksi lini kedua pada fase intensif kecuali terbukti resisten atau sangat dicurigai resisten. Kanamisin, amikasin atau kapreomisin dapat digunakan sebagai pilihan pertama jika diperkirakan masih efektif. Tingginya tingkat resistensi streptomisin pada pasien dengan TB MDR (lebih dari 50% di beberapa negara) dan penggunaan secara luas sebagai OAT lini pertama di banyak negara maka streptomisin sering tidak digunakan dalam regimen TB MDR walaupun hasil DST menunjukkan sensitif. Kanamisin dan amikasin lebih murah dari kapreomisin, memiliki toksisitas kurang dari streptomisin dan telah digunakan secara luas untuk pengobatan TB resisten obat di seluruh dunia. Struktur amikasin dan kanamisin sangat mirip dan memiliki frekuensi resistensi silang tinggi. Amikasin memiliki konsentrasi hambat minimum yang lebih rendah dan mungkin yang paling manjur diantara kedua obat tersebut.<sup>4,7-8</sup>

Kanamisin dan amikasin menghambat sintesis protein melalui 16S rRNA. Kapreomisin merupakan *cyclic polypeptide* yang menghambat

sintesis protein melalui 16S rRNA dan 23S rRNA. Mutasi pada 16S rRNA (gen *rrs*) berkaitan dengan resistensi pada kanamisin, amikasin dan kapreomisin sedangkan mutasi pada gen *tlyA* berkaitan dengan resistensi kapreomisin. Resistensi silang diantara ketiga OAT tersebut tergantung pada lokasi mutasi. Streptomisin menghambat sintesis protein *Mycobacterium tuberculosis* dengan mengikat subunit ribosom 30S mengakibatkan mRNA salah membaca pesan pada proses translasi. Lokasi aksi subunit ribosom 30S terletak pada protein ribosom S12 dan 16S rRNA. Resistensi streptomisin berkaitan dengan mutasi pada protein S12 dikode oleh gen *rpsL* (50%) sedangkan mutasi 16S rRNA dikode oleh gen *rrs* (20%). Strain *Mycobacterium tuberculosis* biasanya masih sensitif kanamisin, amikasin dan kapreomisin. Bukti beberapa penelitian menunjukkan kapreomisin memiliki resistensi silang rendah dengan kanamisin, amikasin maupun streptomisin maka kapreomisin menjadi pilihan yang rasional pada pengobatan TB XDR.<sup>9</sup>

Kapreomisin memiliki resistensi silang dengan amikasin/kanamisin jika terdapat mutasi gen *rrs* tetapi implikasi klinis ini belum dapat dipahami dengan baik. Bukti terbatas menunjukkan bahwa kapreomisin memiliki ototoksitas lebih rendah dari aminoglikosida lainnya. Kapreomisin disarankan sebagai obat injeksi pilihan jika isolat *Mycobacterium tuberculosis* resisten terhadap streptomisin dan kanamisin, atau jika data *drug resistant surveillance* (DRS) menunjukkan tingginya tingkat resistensi terhadap amikasin dan kanamisin. Kasus strain *Mycobacterium tuberculosis* resisten terhadap semua OAT injeksi lini kedua (amikasin, kanamisin, dan kapreomisin) kecuali streptomisin, streptomisin harus dipertimbangkan karena sedikit resistansi silang antara streptomisin dan OAT injeksi lainnya. Semua OAT injeksi lini kedua diberikan secara intramuskuler misalnya disuntikkan pada kuadran luar atas otot gluteus. Grup 2 OAT lini kedua juga dapat diberikan secara intravena secara perlahan-lahan (selama 60 menit).<sup>4,8</sup>

### 3. Grup 3: Fluorokuinolon

Replikasi *Mycobacterium tuberculosis* memerlukan enzim *gyrase*. Enzim *gyrase* berkaitan dengan *deoxyribonucleic acid* (DNA), memotong salah satu rantai DNA dan menyambungkannya kembali pada

proses perubahan DNA dari *double helix* menjadi *supercoil* yang lebih mudah disimpan dalam sel. Produk antara proses ini berupa kompleks *gyrase-DNA*. Fluorokuinolon berikatan dengan kompleks *gyrase-DNA* ini sehingga *gyrase* tetap dapat memotong DNA namun tidak dapat menyambungkannya kembali. *Deoxyribonucleic acid Mycobacterium tuberculosis* tidak dapat berfungsi sehingga mati. Ikatan fluorokuinolon dengan kompleks *gyrase-DNA* bersifat reversibel sehingga dapat didaur ulang maka dengan jumlah yang sedikitpun fluorokuinolon tetap dapat bekerja efektif.<sup>10</sup>

Mekanisme resistensi fluorokuinolon melalui dua cara yaitu mutasi pada *gyrA* dan *gyrB* (mutasi *gyrA* lebih sering dari pada *gyrB*) dan mutasi gen yg mampu memproduksi protein *MfpA*. Protein *MfpA* strukturnya mirip DNA yaitu *double helix*. Protein *MfpA* dapat masuk ke bagian aktif enzim *gyrase* membentuk kompleks *MfpA-gyrase*, menyebabkan *gyrase* tidak bisa berinteraksi dengan fluorokuinolon. Kompleks *MfpA-gyrase* juga mengakibatkan proses replikasi *Mycobacterium tuberculosis* terganggu namun itu lebih baik bagi *Mycobacterium tuberculosis* daripada mati karena fluorokuinolon.<sup>10</sup>

Fluorokuinolon adalah OAT paling efektif dalam regimen TB MDR/XDR. Dua rekomendasi penting penggunaan fluorokuinolon dalam *Guidelines for The Programmatic Management of Drug-resistant Tuberculosis* yang di-update tahun 2011 yaitu fluorokuinolon harus digunakan pada pengobatan TB MDR dan fluorokuinolon generasi baru seharusnya lebih diutamakan penggunaannya daripada fluorokuinolon generasi sebelumnya.<sup>1,4,7-8</sup>

#### 4. Grup 4: OAT oral bakteriostatik lini kedua

Etionamid dan protionamid adalah *prodrug* yang perlu aktivasi enzim mikobakteri. Kedua obat ini hampir sama khasiat dan efek sampingnya. Catatan penting dalam pemilihan etionamid/protionamid adalah mutasi gen *inhA Mycobacterium tuberculosis* berkaitan dengan resistansi silang antara resistensi isoniazid tingkat rendah dan resistensi etionamid tingkat tinggi. Etionamid/protionamid masih dapat dimasukkan dalam regimen TB MDR/XDR jika terdapat mutasi gen *inhA* tetapi tidak boleh dihitung sebagai OAT lini kedua yang efektif. Sikloserin



dan atau *para-aminosalicylic acid* (PAS) harus dimasukkan dalam regimen TB MDR/XDR. Sikloserin dan PAS tidak memiliki resistansi silang dengan OAT lainnya. Kombinasi etionamid/protionamid dan PAS sering menyebabkan efek samping gastrointestinal dan hipotiroidisme, obat ini biasanya hanya digunakan bersama-sama ketika tiga OAT grup 4 diperlukan. Obat antituberkulosis grup 4 dapat dimulai dengan dosis rendah dan ditingkatkan lebih dari tiga sampai 10 hari untuk mengurangi frekuensi atau keparahan efek samping.<sup>4,7-8</sup>

5. Grup 5 obat dengan efikasi atau peran dalam terapi tuberkulosis resisten obat yang belum jelas (termasuk didalamnya OAT baru)

Obat dalam grup 5 menunjukkan efek antimikroba secara *in vitro* atau pada hewan percobaan, kualitas bukti efikasi dan keamanannya pada manusia untuk pengobatan TB resisten obat bervariasi. Obat grup 5 digunakan pada kasus di mana regimen yang memadai dari grup 1-4 tidak mungkin untuk digunakan. Para ahli merekomendasikan menggunakan 2-3 obat dari grup 5 ini.<sup>4,7</sup>

Mekanisme kerja bedaquilin adalah menghambat *adenosine triphosphate synthase*, suatu enzim yang mensuplai energi *Mycobacterium tuberculosis* dan sebagian besar mikobakteri yang lain. Penelitian pra-klinik menunjukkan bedaquilin memiliki aktifitas bakterisid kuat dan sterilisasi *Mycobacterium tuberculosis*. Bedaquilin sebaiknya diberikan sejak 24 minggu pertama pengobatan. Bedaquilin bersifat hepatotoksik dan memperpanjang interval QT sehingga tetap memerlukan pemantauan efek samping secara ketat.<sup>4,8</sup>

Linezolid menunjukkan aktivitas yang baik *in vitro* dan pada hewan percobaan. Linezolid dianggap salah satu OAT yang paling efektif dan sering sebagai obat kunci regimen pengobatan TB resisten namun memiliki banyak efek samping yang berat seperti mielosupresi (anemia, leukopenia, trombositopenia dan pansitopenia), neuropati perifer dan asidosis laktat. Obat ini harus dihentikan jika timbul efek samping tetapi efek samping dapat diminimalisir dengan mengurangi dosis dari 600 mg menjadi 300 mg per hari.<sup>4,7-8</sup> Penelitian Lee *et al.* pada tahun 2012 menemukan 87% pasien (34 dari 39 pasien) menunjukkan konversi

dalam enam bulan setelah ditambahkan linezolid pada regimen terapi TB XDR tetapi efek samping juga terjadi pada 82% (31 dari 39 pasien).<sup>11</sup>

Klofazimin dalam pengobatan TB dilaporkan memiliki hasil yang sangat baik namun mekanisme efek klofazimin terhadap *Mycobacterium tuberculosis* masih belum jelas. Klofazimin sering ditambahkan pada regimen untuk TB XDR. Klofazimin memiliki efek samping pigmentasi kulit yang terjadi pada 75% sampai 100% pasien dalam beberapa minggu yang dapat pulih kembali dalam beberapa bulan sampai tahun setelah pengobatan.<sup>4,8</sup>

Antibiotik beta-laktam bukan OAT yang efektif tetapi penambahan inhibitor beta-laktamase membuat antibiotik tersebut aktif melawan *Mycobacterium tuberculosis* secara *in vitro*. Ada bukti terbatas *in vivo* aktivitas bakterisida obat tersebut. Amoksisilin/klavulanat adalah OAT yang relatif lemah, sering dimasukkan dalam regimen karena banyak tersedia, murah dan sedikit efek samping. Imipenem dan meropenem termasuk kelas obat karbapenem beta-laktam diberikan hanya secara intravena. Meropenem lebih disukai digunakan pada anak-anak dan orang dewasa dengan penyakit sistem saraf pusat karena efek samping kejang yang rendah. Imipenem cepat terdegradasi oleh *renal proximal tubule dipeptidase* maka digunakan dalam kombinasi dengan inhibitor dipeptidase yaitu cilastatin. Meropenem stabil pada dipeptidase ginjal dan tidak memerlukan cilastatin. Penambahan klavulanat 125 mg setiap 8-12 jam pada meropenem dalam satu penelitian terhadap pasien TBXDR menunjukkan hasil yang cukup baik.<sup>4,7-8</sup>

Dosis tinggi isoniazid dapat digunakan terhadap strain *Mycobacterium tuberculosis* resisten terhadap konsentrasi rendah isoniazid tetapi sensitif terhadap dosis yang lebih tinggi (> 1% basil resisten terhadap 0,2 mikrogram/ml isoniazid tetapi sensitif terhadap 1 mikrogram/ml isoniazid) namun isoniazid tidak dianjurkan untuk resistensi dosis tinggi (> 1% basil resisten terhadap 1 mikrogram/ml isoniazid basil). Beberapa ahli memberikan 900 mg tiga kali seminggu pada orang dewasa sementara yang lain menggunakan dosis 16-20 mg/kg/hari. Para ahli juga merekomendasikan untuk tidak menggunakan isoniazid jika terdapat mutasi gen *katG*.<sup>4,8</sup>

Tioasetazon adalah obat yang memiliki efek antituberkulosis namun efek terhadap TB resisten obat tidak jelas. Tioasetazon memiliki efek bakterostatik lemah, resistansi silang dengan etionamid dan isoniazid. Tioasetazon kontraindikasi diberikan pada orang yang terinfeksi HIV karena risiko *Stevens-Johnson Syndrome* dan kematian. Obat ini juga tidak ditoleransi dengan baik pada orang-orang asal Asia. Obat ini jarang ditambahkan sebagai OAT grup 5 karena alasan-alasan tersebut.<sup>4,8</sup>

Klaritromisin termasuk dalam OAT grup 5 tetapi aktivitas terhadap *Mycobacterium tuberculosis* belum jelas. Klaritromisin memiliki efek sinergis dengan OAT lini pertama tetapi data penelitian yang menunjukkan sinergi dengan obat lini kedua tidak ada. Para ahli menganggap klaritromisin merupakan OAT yang sangat lemah dan dianggap tidak memiliki peran dalam pengobatan TB MDR.<sup>4,8</sup>

### **Strategi regimen OAT TB resisten obat**

Strategi pembuatan regimen OAT TB resisten ditentukan berdasarkan tiga pendekatan yaitu berdasarkan riwayat OAT yang pernah dikonsumsi pasien, data uji resistensi dan frekuensi penggunaan OAT di suatu area dan hasil DST dari pasien itu sendiri. Strategi regimen OAT TB resisten meliputi pengobatan dengan regimen standar, pengobatan dengan regimen.

### **Penatalaksanaan TB MDR di Indonesia**

Penatalaksanaan TB MDR di Indonesia pada prinsipnya mengikuti strategi pengobatan dan paduan obat oleh Kementerian Kesehatan RI yang pada tahun 2013 menerbitkan Buku Pedoman Manajemen Terpadu Pengendalian Tuberkulosis Resistensi Obat yang mengacu pada strategi DOTS dan pilihan paduan obat TB MDR adalah Km-Lfx-Eto-Cs-PAS-Z-(E) /Lfx-Eto-Cs-PAS-Z-(E)..<sup>1,7</sup>

### **SISTEM RUJUKAN PASIEN TB MDR**

Penatalaksanaan pasien TB MDR tidak bisa dilakukan di PPK1 tetapi harus dirumah sakit dan selanjutnya Puskesmas sebagai tempat

pelayanan satelit. Untuk awal terapi harus di rumah sakit rujukan atau sub rujukan, karena sebelum dimulai pengobatan harus dilakukan pemeriksaan base line dulu mengingat OAT lini ke-2 efek samping banyak.

Untuk alur rujukan pasien dapat dirujuk langsung dari PPK1/2 kePPK-3 atau rumah sakit rujukan/subrujukan yang telah ditetapkan oleh kementerian kesehatan sesuai dengan penunjukkan dinas kesehatan propinsi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Tim penyusun PNPk Tuberkulosis. Pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2013. p.1-5.
2. Dheda K, Gumbo T, Gandhi NR, Murray M, Theron G, Udwadia Z et al. Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis. *Lancet Respir Med*. 2014;2:321-38.
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. Geneva: WHO Press; 2014. p. 54-73.
4. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO Press; 2014. p. 1-171.
5. Zumla A, Raviglione MC, Hafner R, Reyn CF. Current concepts of tuberculosis. *N Engl J Med*. 2013;368:745-55.
6. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Tuberkulosis: pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: PDPI; 2010. p. 20-50.
7. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Kementerian Kesehatan RI. Petunjuk teknis manajemen terpadu pengendalian tuberkulosis resistan obat. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2013. p.11-83.
8. World Health Organization. Guidelines for programmatic management drug-resistant tuberculosis emergency update. Geneva: WHO Press; 2008. p. 50-74.

9. Caminero JA. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris: The Union; 2013. p. 18-175.
10. Soeroto AY. Multidrug-resistant tuberculosis. Dalam: Dahlan Z, Amin Z, Soeroto AY. Kompedium tatalaksana respirologi dan respirasi kritis, cetakan kedua. Bandung: Sarana Ilmu Bandung; 2013. p. 102-06.
11. Lee M, Lee J, Carrol MW, Choi H, Min S, Song T et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012;367:1508-18.
12. Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, Rich ML, Atwood SS, Furin JJ et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 2008;359:563-74.

# TUBERCULOSIS IN MOLECULAR PERSPECTIVE: WHAT NEW?

Reviono, Widya

Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNS/  
KSM Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta

---

## Abstrak

Penelitian molekuler pada kasus TB sudah sejak lama di lakukan dan semakin dikembangkan. Studi epidemiologi molekuler sangat berguna untuk mempelajari penyebaran basil *Mycobacterium tuberculosis* dalam suatu epidemi wabah, yang bertujuan untuk menganalisis dinamika penularan tuberkulosis (TB) dan untuk menentukan faktor risiko penularan TB di masyarakat. Epidemiologi molekuler memiliki peran besar dalam membedakan antara infeksi ulang eksogen dan reaktivasi endogen, serta dalam resistensi obat anti tuberkulosis. Untuk kepentingan laboratorium, pemeriksaan molekuler dapat digunakan untuk mengidentifikasi kontaminasi serta perkembangan vaksin TB berbasis DNA. Banyak metode baru pemeriksaan berdasar DNA telah diperkenalkan setelah awal diperkenalkannya metode *restriction fragmented length polymorphism* (RFLP). Hal ini akan memungkinkan strain *M. tuberculosis* untuk diidentifikasi berdasarkan sifat fenotipnya. Epidemiologi molekuler akan terus menjadi alat yang berguna di masa depan untuk mengukur dampak intervensi kesehatan masyarakat sebagai strategi untuk mengendalikan TB di masyarakat.

Tuberkulosis adalah infeksi kronik yang secara dominan mengenai paru dengan penyebab *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini masih merupakan masalah kesehatan dunia yang sudah ada sejak beberapa ribu tahun dan saat ini masih tetap menjadi masalah kesehatan utama di beberapa negara. Tuberkulosis masih mendapat prioritas dalam program kesehatan nasional maupun internasional. *Millenium development goal* (MDG) menetapkan pencapaian program *Stop TB Partnership* di tahun 2015 mengalami penurunan sebanyak 50%.

Variabel penentu pengendalian TB yaitu tepatnya diagnostik dan terapi yang membutuhkan kerjasama yang baik dari seluruh penyedia pelayanan kesehatan baik dari pusat sampai ke perifer. Selain variabel tersebut dalam pengendalian TB adalah wawasan tentang sifat dari kuman TB dan epidemiologi TB serta memutusnya rantai penularan penyakit tersebut.

Studi epidemiologi molekuler sebenarnya sudah lebih dari dua dekade memberi sudut pandang baru mengenai penyebaran TB, reinfeksi TB, dan resistensi obat. Pada awal 1990 an, para peneliti dibidang mikrobiologi, epidemiologi, dan kesehatan masyarakat mulai menerapkan kemajuan terbaru dalam biologi molekuler pada penelitian transmisi tuberkulosis (TB). Sejak itu, para peneliti dan para ahli kesehatan masyarakat telah menggunakan analisis genotip untuk mengatasi sejumlah pertanyaan epidemiologi yang berkaitan dengan pengendalian TB, dimana sekarang dikenal sebagai ilmu epidemiologi molekuler. Istilah "epidemiologi molekuler" adalah penting untuk analisis yang bersifat informatif.

Penelitian TB dimasa mendatang berfokus pada aspek genetik manusia. Penelitian mencakup genom manusia, pendekatan epidemiologi genetik, dan kuantitatif antara *M.tuberculosis* dengan pejamu yang mempengaruhi proses infeksi. Pemeriksaan genotip *M.tuberculosis* sangat penting karena akan dapat mengetahui riwayat infeksi, penyebaran penyakit, kerentanan, resistensi obat dan kemungkinan pembuatan vaksin yang efektif.

## **BIOMOLEKULER *Mycobacterium tuberculosis***

### **Morfologi dan Struktur Bakteri**

*Mycobacterium tuberculosis* adalah kuman berbentuk batang, tidak berspora dan tanpa memiliki kapsul. Bakteri ini tumbuh lambat dan membelah diri setiap 18-24 jam pada suhu optimal. Bakteri ini memiliki ukuran 0,6 mm, tebal 0,3-0,6 mm dan panjang 1-4 mm. Dinding *M.tuberculosis* terdiri dari asam mikolat (C60-C90), *complex waxes*, trehalosa dimikolat (cord factor), mycobacterial sulfolipids, dan polisakarida. Karakteristik antigen *M.tuberculosis* dapat diidentifikasi dengan antibodi monoklonal.

## **Biomolekuler**

Genom *M.tuberculosis* mempunyai ukuran 4,4 Mb dengan kandungan ganin, sitosin. Dari hasil pemetaan genetik, telah diketahui 165 gen dan penanda genetik yang dibagi 3 kelompok, yaitu: I. Sikuen DNA yang selalu ada sebagai DNA target, II. Sikuen DNA yang menyandi antigen protein, III. Sikuen DNA ulangan seperti elemen sisipan. Sikuen sisipan DNA (IS) adalah elemen genetik yang mobile. Lebih dari 16 IS didalam mikobakteria (IS6110, IS1081,).

Genotip TB adalah pemeriksaan analisis dengan mengambil materi dari genetik (DNA) kuman bakteri yang menyebabkan terjadinya sakit tuberkulosis. Kegunaan dari genotip TB yaitu:

1. Penyelidikan kontak
2. Mengetahui penularan nosokomial
3. Mengetahui kontaminasi silang di laboratorium
4. Mendeteksi kejadian kesalahan kontaminasi laboratorium
5. Membedakan kasus reinfeksi atau reaktivasi
6. Mendeteksi kasus resistensi obat anti TB
7. Mengetahui kerentanan TB
8. Mengembangkan vaksin TB verbasis DNA

## **Penyelidikan kontak**

Dengan adanya teknik penggolongan secara molekuler, diharapkan meningkatkan penyelidikan kontak dan deteksi wabah. Pemeriksaan genotip DNA telah membuktikan identifikasi dari hubungan epidemiologi, termasuk penularan ditempat yang tidak seperti biasa (bar dan tempat ibadah). Penggolongan molekuler juga berkontribusi untuk menargetkan penyelidikan kontak berdasarkan karakteristik dua kasus pertama dari kelompok. Teknik *RFLP* telah digunakan untuk mengidentifikasi beberapa keterbatasan penyelidikan kontak secara konvensional untuk mengidentifikasi awal penularan. Misalnya, temuan epidemiologi molekuler menunjukkan bahwa penyelidikan kontak mungkin tidak memadai untuk pencegahan penyakit jika terjadi kontak di luar rumah atau kerabat dekat atau teman. Di Rotterdam, teknik molekuler mengidentifikasi penularan luas dari berbagai sumber di kelompok pengguna narkoba, sehingga menunjukkan keterbatasan



penyelidikan kontak dalam populasi berisiko tinggi tanpa penggolongan secara molekuler, dan membuat aktif program temuan kasus. Dalam beberapa penelitian, sebagian besar kontak dalam rumah tangga yang terinfeksi dengan strain berbeda dari kasus indeks: 30% di California, dan 54% di CapeTown; sebelum penggolongan molekuler tersedia, ini akan dikaitkan dengan penularan dalam rumah tangga. Diharapkan metode penggolongan yang lebih cepat yaitu MIRU-VNTR akan membantu menargetkan penyelidikan kontak.

### **Penularan nosokomial**

Penggunaan pertama penggolongan secara *RFLP* adalah mengidentifikasi wabah TB di antara pasien terinfeksi HIV yang dirawat di rumah sakit. Risiko ini menyebabkan dimasukkannya pengendalian infeksi (*infection control*) sebagai salah satu 'tiga I' pada pengendalian TB di antara pasien terinfeksi HIV, dua lainnya yaitu: penemuan kasus TB secara intensif (*intensified*) pada pasien yang terinfeksi HIV dan terapi pencegahan isoniazid. Penularan nosokomial *M.tuberculosis* dan *Mycobacterium bovis* berbahaya bagi pasien yang terinfeksi HIV, risiko untuk petugas kesehatan dan pasien yang tidak terinfeksi HIV tampaknya berbeda, mungkin tergantung pada perbedaan praktek kontrol infeksi.

### **Kontaminasi silang laboratorium**

Kultur positif palsu ditunjukkan dari kontaminasi silang laboratorium pada awal penggunaan genotip DNA. Berubahnya penggolongan teknik secara *RFLP* ke teknik yang *VNTR* akan membantu dalam identifikasi awal adanya kontaminasi silang pada laboratorium. Hal ini penting, karena kontaminasi silang laboratorium dapat menyebabkan diagnosis palsu atau tertunda dan biaya yang terkait dengan pengobatan dan rumah sakit.

### **TB reinfeksi atau reaktivasi**

Sebelum munculnya teknik molekuler, risiko infeksi ulang setelah pengobatan TB tidak jelas. Oleh karena itu penting sekali

imunitas pertahan didapat atau vaksin. *Styblo* berpendapat bahwa penurunan kejadian TB di antara lansia di Belanda selama 20 abad belakangan ini disebabkan risiko penurunan TB yang disebabkan oleh infeksi ulangan. Namun, penulis lain tidak menganggap reinfeksi adalah penting. Sebuah studi penting dari Cape Town membuktikan pentingnya reinfeksi sebagai penyebab TB berulang setelah pengobatan. Di antara 16 pasien dengan TB berulang, 12 (75%) memiliki strain yang berbeda pola *RFLP* nya dengan waktu kejadian yang pertama, menunjukkan peran yang sangat penting untuk reinfeksi pada TB berulang di negara dengan insidensi tinggi. Di Studi ini TB berulang akibat reinfeksi terjadi terutama di antara pasien yang terinfeksi HIV. Risiko di antara pasien yang terinfeksi HIV menurun oleh pemberian *anti retroviral therapy* (ART). Pada tempat yang insidensinya rendah, TB berulang kurang umum terjadi dan jarang disebabkan reinfeksi. Tuberkulosis berulang akibat reinfeksi memiliki keterbatasan hubungan dengan pengendalian TB, melainkan berkaitan dengan imunitas pertahanan tubuh.

### **Mendeteksi kasus resistensi obat anti TB**

Pemeriksaan genetik menentukan resistensi meliputi dua langkah utama, pertama menentukan *genome* M.TB dengan *Nucleic acid amplification* (NAA) menggunakan *Polymerase chain reaction* (PCR), langkah selanjutnya menilai produk ampilifikasi untuk mendeteksi mutasi genetik. Mutasi spesifik ditemukan pada strain resisten dan tidak ada pada strain *susceptible*, metode tersebut mampu membedakan *wild-type sequence* dengan *mutant sequence* dengan mendeteksi perubahan pada nukleotida tunggal (titik mutasi). Metode deteksi cepat resistensi yang direkomendasikan WHO sebagai penapisan adalah *line probe assay* dan *expert MTB/RIF*. *Line probe assays* merupakan teknik pemeriksaan dengan prinsip PCR dan *reverse hybridization* menggunakan *oligonucleotide probe* terhubung dengan *nitrocellulose strips* dalam satu rangkaian sistem. Alat tersebut dapat mengidentifikasi kuman M.TB dan mendeteksi secara cepat mutasi genetic strain resisten. *Line probe assays* secara komersial terdiri dari dua produk, INNO-liPA (innogenetics, Belgia) dan *Genotype MTBDR* (hain life science, Jerman) (WHO, 2008). *Gene Expert MTB/RIF assay* adalah teknologi dengan

prinsip *real time PCR*. *Gene Expert MTB/RIF* dikembangkan untuk mendeteksi M.TB dan mutasi pada regio *rpoB*. Pemeriksaan sampel dengan *expert MTB/RIF* memerlukan tiga tahap, penambahan reagen untuk mencairkan dan menonaktifkan bakteri dalam sputum, sputum yang sudah dicairkan kemudian dimasukkan ke dalam *cartridge*, kemudian langkah terakhir memasukkan *cartridge* ke alat *assay* untuk dianalisis secara otomatis.

### **Mengetahui kerentanan TB**

Faktor genetik berperan pada terjadinya berbagai penyakit. Faktor genetik pejamu tidak banyak diperhatikan pada penyakit infeksi. Pengelompokan kejadian familial yang didapatkan pada penyakit infeksi dianggap sebagai penularan antar anggota keluarga yang tinggal bersama. Seseorang dengan susunan genetik yang memiliki resiko tinggi terinfeksi *M. tuberculosis* tidak selalu mengalami penyakit setelah terjadi pajanan mikroorganisme ini sebaliknya seseorang dengan susunan genetik yang membuat resisten terhadap *M. tuberculosis* masih dapat mengalami penyakit klinis setelah pajanann. Variasi genetik pejamu mempengaruhi kerentanan terhadap infeksi dan perkembangan penyakit. Menentukan gen yang berperan pada kerentanan infeksi M.TB cukup sulit, belum ada metode khusus mampu mengungkap semua gen yang berperan.

Faktor gen yang sering dikaji adalah gen *human leukocyte antigen* (HLA) dan non HLA yang dihubungkan dengan kerentanan terhadap TB menggunakan metode *case control*, kandidat gen, *family based* dan *genom wide linkage* untuk mengetahui perkembangan penyakit. Ekspresi dari alel *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I dan kelas II tertentu pada individu menentukan kemampuan individu tersebut berespons terhadap antigen dan epitope tertentu. Polimorfisme HLA dapat menjelaskan kerentanan dari populasi terisolasi tertentu seperti Indian Amazon yang terpajan pasien TB tuberkulosis. Sitokin proinflamasi, terutama *interferron gamam* (IFN- $\gamma$ ) akan menstimulasi ekspresi MHC sementara sitokin anti-inflamasi menghambat ekspresi IFN- $\gamma$ . *Mycobacterium tuberculosis* dapat memodulasi fungsi *antigen presenting cell* (APC). Penelitian polimorfisme gen HLA yang dilakukan di

India, India Utara, Korea, Thailand, Vietnam, dan Yunani didapatkan hubungan antara polimorfisme gen HLA dengan kerentanan terhadap TB.

### **Mengembangkan vaksin TB berbasis DNA**

Selama 10 tahun terakhir, beberapa antigen mikobakterial termasuk *heat shock protein* (Hsp) 65 dan Ag85 dipelajari untuk pengembangan vaksin TB berbasis DNA. Vaksinasi dengan plasmid DNA yang mengekspresikan Ag85 ternyata bersifat protektif pada tikus dan memperpanjang masa tahan hidup pada *guinea pig* yang diberikan infeksi TB. Denis dkk.,<sup>5</sup> menemukan bahwa tikus yang diberikan injeksi plasmid DNA yang mengekspresikan Ag85A secara intramuskular mampu menghasilkan peningkatan respons imunselular (Th1) dan respons CTL yang baik dengan peningkatan CD4 dan C.

D8. Bonato dkk mendapatkan injeksi intramuskular dengan plasmid DNA yang mengandung Hsp65 pada tikus mampu memberikan perlindungan terhadap infeksi *strain virulen M.tuberculosis* H37RV seiring dengan peningkatan kadar CD4, CD8 dan IFN- $\gamma$ . Fonseca dkk.,<sup>37</sup> melakukan penelitian dengan memberikan injeksi intramuskular plasmid DNA yang mengekspresikan epitop 38-kDa *lipoglycoprotein M.tuberculosis* ternyata menghasilkan respons imun selular (Th1) dan respons CTL yang baik pula.

Vaksinasi DNA pada model murine yang mengekspresikan protein Hsp60 dari *M.leprae* juga memberikan efek protektif yang lebih baik daripada BCG. Vaksin tersebut tidak hanya dapat bertindak sebagai profilaksis namun juga sebagai imunoterapi. Penelitian lain yang menggunakan plasmid DNA yang mengekspresikan Hsp60 *M.tuberculosis* ternyata berakibat lesi patologis pada jalan napas setelah 3-4 minggu infeksi.

### **Daftar Pustaka**

1. Baldwin S, Souza C, Robert AD, Kelley BB, Frank AA, Lui MA. 1998.Evaluation of new vaccion in the mouse and guinea pig models of tuberculosis.Infect Immun ; 66:2951-9

2. Behr AM, Schwartzman K. 2006. Molecular epidemiology: Its role in the control of tuberculosis. In: Raviglione MC, editor. Tuberculosis: a comprehensive, international approach. 3<sup>rd</sup> edition. New York. Informa Healthcare; P.617-44
3. Bellamy R. 2005. Genetic susceptibility to tuberculosis. Clin Chest Med.;26:233-46.
4. Bonato VLD, Lima PM, Tascon RE, Lowrie DB, Silva CL. 1998. Identification and characterization of protective T cell in hsp65 DNA vaccinated and Mycobacterium tuberculosis infected mice. Infect Immun; 66:169-75
5. Cheepsattayakorn A, Cheepsattayakorn R. 2009. Human genetic influence on susceptibility of tuberculosis: from infection to disease. J Med Assoc Tha.:92(1):136-8.
6. Kemenkes RI. 2013. Pelatihan manajemen terpadu pengendalian TB resisten obat. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit Dan Penyehatan Lingkungan Kementerian Kesehatan.
7. LoBoue PA, Lademarco MF, Castro KG. 2008. The epidemiology, prevention and control of tuberculosis in the United State. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, editors. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. 4<sup>th</sup>ed. New York: McGrawHill; p. 2448-56.
8. Sumanto S, Listiawan I, 2003. Molecular based detection for drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Med J Indones*, vol. 12, hlm. 259-265.
9. World Health Organization. Global tuberculosis control. *WHO report 2012*. Geneva: WHO;2012.p.3-48.
10. WHO. 2014. *Expert MTB/RIF implementation manual*. Geneva. World Health Organizaton press.

# Kemoterapi pada Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK)

Ana Rima, Eddy Surjanto

Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNS/  
KSM Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta

---

## Abstrak

Pengobatan kanker paru adalah *Combined Modality Therapy* (Multi Modalitas Terapi). Kenyataannya pada saat pemilihan terapi sering bukan hanya dihadapkan pada jenis histologis, stadium dan tampilan penderita saja tetapi juga kondisi nonmedis seperti fasilitas yang dimiliki Rumah Sakit, dan kemampuan ekonomis penderita juga merupakan faktor yang amat menentukan. Mengingat saat terdiagnosis kebanyakan sudah dalam stadium IV maka pemberian kemoterapi menjadi sangat penting. Data dari bangsal paru Rumah Sakit Dr. Moewardi tahun 2014 kanker paru saat terdiagnosis dalam kondisi stadium 1 = 0% ; stadium 2 = 0% ; stadium 3 = 13,6% ; dan stadium 4 = 86,4%.

Kemoterapi untuk kanker paru dilakukan dengan menggunakan beberapa obat anti kanker dalam kombinasi regimen kemoterapi. Pada keadaan tertentu seperti usia sangat tua atau tampilan > 2 skala WHO, penggunaan 1 jenis obat anti kanker dapat dilakukan.

Umumnya kemoterapi dapat diberikan 4-6 siklus atau penderita menunjukkan respons yang memadai. Hasil pengobatan 4-6 siklus tidak berbeda secara signifikan tetapi pemberian 6 siklus dapat memperpanjang masa progresivitas penyakit. Evaluasi setelah pemberian kemoterapi mutlak diperlukan. Foto toraks PA dilakukan setelah pemberian siklus ke 2, atau kalau memungkinkan CT Scan toraks kontras dilakukan setelah 3x pemberian. Kemoterapi lini kedua dapat diberikan pada penderita yang tidak respons (progresif) setelah pemberian kemoterapi 2 siklus atau progresif dalam masa evaluasi setelah selesai kemoterapi ke 4.

Penemuan obat anti kanker baru seperti Pemetrexed dapat diberikan pada jenis histologi *Non Squamous* terutama pada *Adeno Carcinoma* dapat memberikan *overall survival* 12,6 bulan. Dari berbagai penelitian Pemetrexed selain dapat digunakan sebagai kemoterapi lini pertama, lini kedua, dapat juga digunakan sebagai terapi *maintenance*.

# ASTHMA EXACERBATION MANAGEMENT FOR QUICK AND SAFETY RESULT

**Suradi, Wisuda Moniqa S.**

Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNS/  
KSM Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta

---

## **ABSTRAK**

*Global initiative for asthma* (GINA) tahun 2014 mendefinisikan asma sebagai penyakit heterogen ditandai dengan inflamasi saluran napas kronis. Asma ditentukan oleh riwayat gejala pernapasan seperti mengi, sesak napas, rasa berat didada, dan batuk yang bervariasi waktu serta intensitasnya. Gejala asma terjadi sesuai dengan variasi hambatan aliran udara ekspirasi.

Eksaserbasi asma merupakan episode yang ditandai oleh peningkatan gejala respiratorik secara cepat dan penurunan fungsi paru yang nyata. Peningkatan gejala respiratorik dan penurunan fungsi paru menyebabkan pasien datang meminta pertolongan medis. Eksaserbasi asma dapat terjadi pada pasien yang telah terdiagnosis asma sebelumnya maupun pasien yang belum pernah terdiagnosis asma. Eksaserbasi terjadi akibat respons terhadap paparan agen eksternal dan/atau ketidakpatuhan penggunaan obat pengontrol asma.

Pasien eksaserbasi asma memiliki risiko perburukan bahkan kematian. Identifikasi dan penatalaksanaan eksaserbasi asma harus dilakukan secara tepat dan cepat. Penatalaksanaan pasien dengan gejala eksaserbasi asma merupakan suatu upaya tatalaksana berkelanjutan. Penatalaksanaan eksaserbasi dan penatalaksanaan harian asma yang terbaik adalah sesuai standar panduan yang ditetapkan GINA. Penatalaksanaan pasien dengan asma dimulai dari rencana tatalaksana di rumah, pelayanan dokter di pusat kesehatan primer, IGD, rumah sakit, serta ruang rawat intensif bila terjadi gejala yang lebih berat.

Terapi utama eksaserbasi asma adalah pemberian inhalasi SABA berulang, glukokortikosteroid sistemik, dan oksigen. Tujuan terapi adalah mengurangi hambatan aliran udara dan hipoksemia secepat mungkin,



serta merencanakan terapi untuk mencegah kekambuhan dikemudian hari. Keberhasilan penatalaksanaan asma ditentukan oleh berbagai faktor antara lain kemampuan tenaga medis, kepatuhan penderita, dukungan keluarga, faktor ekonomi, dan sarana obat-obatan. Pengobatan efektif dan aman harus diberikan secara tepat, cepat, serta sesuai standar.

## PENDAHULUAN

Asma adalah penyakit inflamasi kronis saluran napas. Inflamasi kronis melibatkan beberapa sel serta elemen seluler yang menyebabkan peningkatan responsivitas saluran napas. Hiperresponsivitas saluran napas menimbulkan gejala episodik berulang berupa *wheezing*, sesak napas, dada terasa berat, dan batuk terutama malam atau dini hari. Gejala episodik asma berhubungan dengan obstruksi aliran udara ekspirasi yang luas dan bervariasi, seringkali bersifat reversibel dengan atau tanpa pengobatan. Definisi asma menurut *global initiative for asthma* (GINA) tahun 2014 menambahkan bahwa asma merupakan penyakit heterogen. *Cluster* demografi pada asma telah diketahui. Asma memiliki karakteristik klinis serta karakteristik patofisiologis dan dikenal dengan istilah “fenotip asma”, tetapi hal ini tidak berhubungan kuat dengan proses patologis spesifik dan respon pengobatan.<sup>1</sup>

Asma menjadi masalah kesehatan di dunia. Menurut laporan GINA 2014, asma diperkirakan terjadi pada sekitar 334 juta penduduk dunia. Asma terjadi pada sekitar 1 sampai 18% populasi penduduk di setiap negara. Jumlah penderita asma diperkirakan akan terus meningkat.<sup>1</sup> Populasi penderita asma saat ini lebih banyak dialami penduduk di negara penghasilan rendah dan menengah dibandingkan penduduk di negara maju.<sup>2</sup> Kesenjangan terjadi akibat sebagian penduduk di negara penghasilan rendah dan menengah tidak menjalani penatalaksanaan asma yang sesuai standar pedoman tatalaksana asma.<sup>3</sup> Penatalaksanaan asma yang tidak tepat menyebabkan kondisi asma yang tidak terkontrol, penurunan kualitas hidup, penurunan produktivitas, peningkatan jumlah eksaserbasi, peningkatan jumlah rawat inap, kondisi asma berat dan mengancam jiwa, bahkan kematian.<sup>1-3</sup>

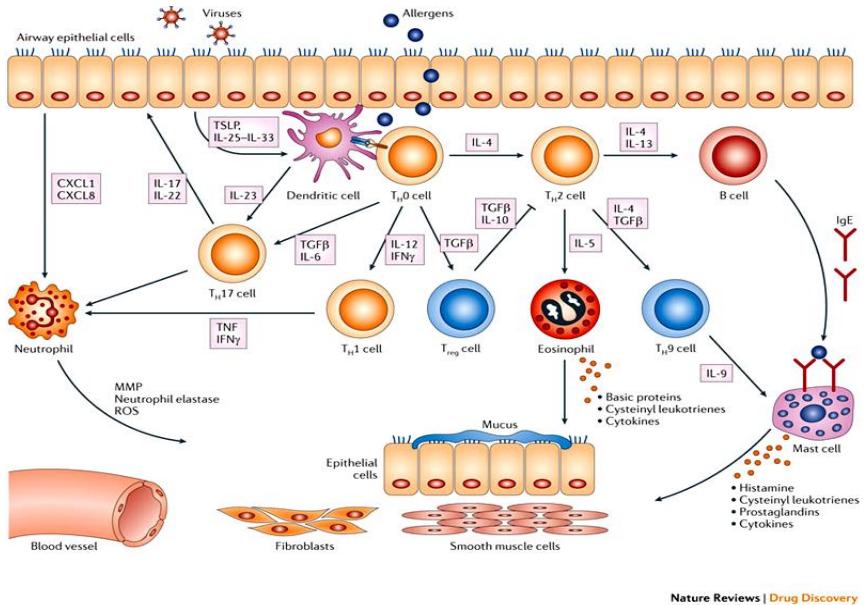
Asma menyebabkan kematian pada sekitar 250.000 penduduk dunia per tahun. Angka kematian diperkirakan dapat terus meningkat.<sup>1,4</sup> Setengah dari populasi penderita asma mengalami episode eksaserbasi minimal satu kali dalam satu tahun dan membutuhkan kunjungan ke instalasi gawat darurat (IGD).<sup>5</sup> Di Amerika Serikat, kejadian asma eksaserbasi akut menyebabkan sekitar 15 juta kunjungan rawat jalan, 2 juta kunjungan ruang gawat darurat, dan sekitar 500 ribu rawat inap rumah sakit setiap tahun. Pencetus eksaserbasi asma umumnya infeksi saluran napas.<sup>6</sup>

Pasien eksaserbasi asma memiliki risiko perburukan bahkan kematian. Identifikasi dan penatalaksanaan harus dilakukan secara tepat dan cepat. Penatalaksanaan pasien dengan gejala eksaserbasi asma merupakan suatu upaya tatalaksana berkelanjutan. Penatalaksanaan yang baik mengikuti standar panduan yang ditetapkan oleh GINA. Penatalaksanaan dimulai dari rencana tatalaksana di rumah, pelayanan kesehatan primer, IGD, rumah sakit, serta ruang rawat intensif untuk gejala-gejala yang lebih berat.<sup>1</sup> Keberhasilan penatalaksanaan asma ditentukan oleh berbagai faktor antara lain kemampuan tenaga medis, kepatuhan penderita, dukungan keluarga, faktor ekonomi, dan sarana obat-obatan.<sup>4</sup> Pengobatan efektif dan aman harus diberikan secara tepat, cepat, serta sesuai standar.<sup>5</sup>

## **PATOGENESIS ASMA**

Sel inflamasi yang terlibat pada asma yaitu sel mast, eosinofil, limfosit T, sel dendritik, makrofag, dan neutrofil. Sel struktural di saluran napas yang mengalami perubahan pada patogenesis asma yaitu epitel saluran napas, otot polos saluran napas, sel endotel, fibroblast, miofibroblast, dan sel saraf di saluran napas.<sup>1</sup> Inflamasi kronis pada saluran napas penderita asma menghasilkan perubahan berupa degranulasi sel mast, infiltrasi eosinofil, dan peningkatan jumlah limfosit *T-helper* teraktivasi. Inflamasi menyebabkan peningkatan mediator inflamasi seperti; mediator lipid, peptida inflamasi, kemokin, sitokin, serta faktor pertumbuhan.<sup>1,2,7</sup> Peningkatan mediator inflamasi kronis menyebabkan interaksi kompleks berupa peningkatan kaskade inflamasi

yang mempengaruhi perubahan struktural saluran napas. Sel inflamasi dan perubahan struktural yang terjadi pada asma diperlihatkan pada gambar satu.<sup>7</sup>



Nature Reviews | Drug Discovery

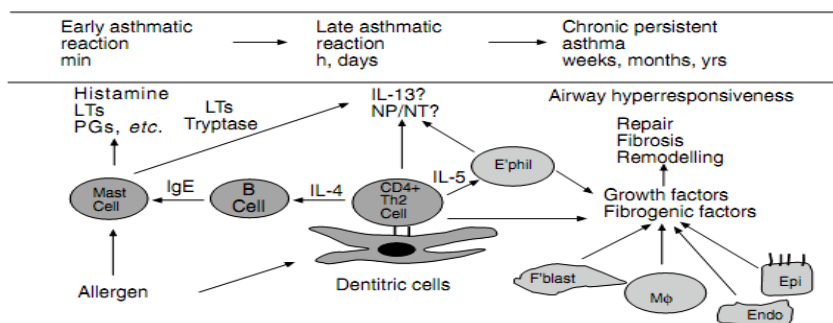
Gambar 1. Sel inflamasi dan perubahan struktural yang terjadi pada asma.

Keterangan : CXCL= chemokine (C-X-C motif) ligand; IL= interleukin; TSLP= thymic stromal lymphopietin; TGF-β= tumor growth factor β; IFN-γ= interferon γ; TH= T-helper cell; MMP= matrix metalloproteinase; ROS= reactive oxygen species.

Dikutip dari (7)

Asma dipengaruhi oleh interaksi antara faktor pejamu dan lingkungan.<sup>1,5,8</sup> Inflamasi pada asma terjadi secara akut maupun kronis melalui proses kompleks, melibatkan faktor genetik, antigen, sel-sel inflamasi, dan mediator inflamasi.<sup>1,9</sup> Inflamasi pada asma umumnya terjadi pada saluran napas besar dan menengah. Inflamasi asma derajat berat dapat mempengaruhi saluran napas kecil.<sup>10</sup> Inflamasi akut terdiri dari reaksi asma tipe cepat dan tipe lambat. Reaksi asma tipe cepat

berlangsung dalam hitungan menit dengan gejala puncak 15 menit dan berkurang dalam waktu 1 jam. Respons asma tipe lambat menyebabkan perubahan inflamasi yang lebih kompleks.<sup>9,10</sup> Respons inflamasi yang terjadi pada asma diperlihatkan pada gambar dua.<sup>10</sup>



Gambar 2. Respons inflamasi asma.

Keterangan : LTs= leukotrienes; PGs= prostaglandins; IL= interleukin; IgE= immunoglobulin-E; NP= neurotrophins; NT= neuropeptides.

Dikutip dari (10)

Mediator inflamasi meningkat pada asma, menyebabkan perubahan fisiologis di saluran napas yang ditandai dengan gejala obstruksi saluran napas.<sup>11</sup> Epitel saluran napas mengalami hiperplasi dan hipertrofi. Hiperplasi dan hipertrofi epitel menurunkan fungsi pertahanan saluran napas, meningkatkan respons syaraf sensoris dan hilangnya faktor relaksasi.<sup>1,11</sup> Sel epitel melepaskan mediator inflamasi yang meningkatkan respons inflamasi, menghasilkan faktor pertumbuhan untuk merangsang fibrosis, meningkatkan proses angiogenesis, dan proliferasi otot polos saluran napas sehingga menyebabkan perubahan struktural saluran napas.<sup>12</sup> Edema mukosa saluran napas terjadi akibat peningkatan aliran darah dan kebocoran mikrovaskuler. Hiperplasi kelenjar submukosa, peningkatan jumlah sel goblet, dan rangsang elemen syaraf menyebabkan hipersekresi mukus.<sup>12,13</sup>

Asma semakin parah dan inflamasi kronis berulang menyebabkan *airway remodeling* saluran napas besar maupun kecil. Perubahan struktural pada *airway remodeling* antara lain hilangnya

integritas epitel, penebalan membran basalis, fibrosis subepitelial, peningkatan kelenjar submukosa dan sel goblet, peningkatan masa otot polos saluran napas, menurunnya integritas tulang rawan, dan peningkatan pembuluh darah vaskuler saluran napas.<sup>11</sup>

## DIAGNOSIS ASMA

Diagnosis asma ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang. Keluhan penderita antara lain sesak napas, mengi, batuk, dan rasa berat di dada. Keluhan biasanya bersifat episodik dan reversibel dengan atau tanpa pengobatan.<sup>8,14</sup> Gejala memburuk pada malam atau dini hari, dipicu oleh faktor pencetus yang bersifat individual. Gejala dirasakan memberat pada saat serangan dan tidak muncul gejala di luar serangan.<sup>8,15,16</sup> Anamnesis untuk menegakkan diagnosis asma diperlihatkan pada tabel 1.<sup>5</sup>

Tabel 1. Anamnesis untuk menegakkan diagnosis asma.<sup>5</sup>

---

Gejala kunci	Batuk, mengi dan sesak atau frekuensi napas cepat, produksi sputum, sering waktu malam, respons terhadap bronkodilator.
Gambaran gejala	Perenial, musiman atau keduanya; terus-menerus, episodik, atau keduanya; awitan, lama, frekuensi (jumlah hari/malam/minggu/bulan), variasi diurnal terutama nokturnal dan waktu bangun pagi hari.
Faktor presipitasi	Infeksi virus. Alergen lingkungan, dalam rumah (jamur, tungau debu rumah, kecoa, serpih hewan atau produk sekretorinya) dan outdoor (serbuk sari/pollen). Ciri-ciri rumah (usia, lokasi, sistem pendingin/pemanas, membakar kayu, pelembab, karpet, jamur, hewan piaraan, mebel dibungkus kain). Latihan jasmani, kimiawi/alergen lingkungan kerja. Perubahan lingkungan. Stres Iritan (asap rokok, bau menyengat, polutan udara, debu, partikulat, uap, gas) Obat (aspirin, antiinflamasi, $\beta$ -bloker termasuk tetes mata) Makanan, aditif, pengawet Perubahan udara, udara dingin Faktor endokrin (haid, hamil, penyakit tiroid)
Perkembangan penyakit	Usia awitan dan diagnosis Riwayat cedera saluran napas

---

---

	Progres penyakit Penanganan sekarang dan respons, antara lain rencana penanganan eksaserbasi Frekuensi menggunakan SABA Keperluan oral steroid dan frekuensi penggunaannya
Riwayat keluarga	Riwayat asma, alergi, sinusitis, rinitis, eksim atau polip nasal (anggota keluarga dekat)
Riwayat sosial	Perawatan/ <i>daycare</i> , tempat kerja, sekolah. Faktor sosial yang berpengaruh Derajat pendidikan Pekerjaan
Riwayat eksaserbasi	Tanda prodromal dan gejala Cepatnya awitan, lama, frekuensi, derajat berat Jumlah eksaserbasi dan beratnya/tahun Penanganan biasanya
Efek asma terhadap penderita	Episode perawatan di luar jadwal (gawat darurat, dirawat di RS) dan keluarga Keterbatasan aktivitas terutama latihan jasmani Riwayat bangun malam Efek terhadap perilaku, sekolah, pekerjaan, pola hidup dan efek ekonomi.
Persepsi penderita dan keluarga	Pengetahuan mengenai asma: penderita, orang tua, istri/suami atau teman dan mengetahui kronisitas asma terhadap penyakit Persepsi penderita mengenai penggunaan obat pengontrol jangka lama. Kemampuan penderita, orang tua, istri/suami/teman untuk menolong penderita. Sumber ekonomi dan sosiokultural

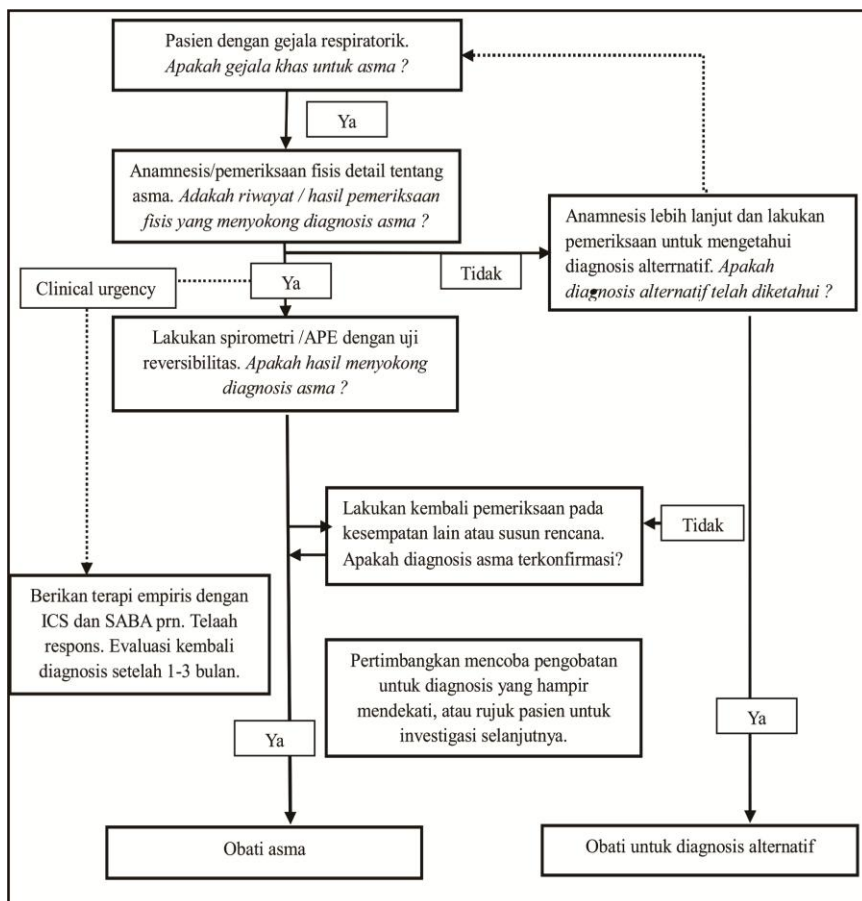
---

Dikutip dari (5)

Pemeriksaan fisis dapat normal kecuali dalam kondisi eksaserbasi. *Wheezing* ditemukan pada pasien eksaserbasi asma.<sup>8</sup> Diagnosis asma diketahui melalui pemeriksaan faal paru yaitu pengukuran obstruksi saluran napas, reversibilitas, dan variabilitas. Alat bantu penegakkan diagnosis adalah spirometri dan *peak flow meter*.<sup>1,8,15</sup> Spirometri digunakan untuk mengukur nilai volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP1) dan kapasitas vital paksa (KVP). *Peak flow meter* digunakan untuk mengukur arus puncak ekspirasi (APE). Obstruksi saluran napas ditetapkan bila nilai rasio VEP1/KVP < 75% atau nilai VEP1 < 80% nilai prediksi. Reversibilitas saluran napas ditentukan oleh peningkatan nilai

VEP1 sebesar 12% dan 200 mL atau peningkatan nilai APE > 20% atau 60 liter per menit (L/menit) setelah uji bronkodilator. Pengukuran dilakukan setelah uji bronkodilator menggunakan *short acting  $\beta$ -2 agonist* (SABA) inhalasi yaitu salbutamol 200 - 400 mikrogram ( $\mu$ g) beberapa menit atau penggunaan obat pengontrol glukokortikosteroid inhalasi beberapa hari atau minggu.<sup>1,17</sup>

Pasien dengan nilai fungsi paru normal dan dicurigai menderita asma maka dilakukan penilaian variabilitas harian. Variabilitas diurnal ditentukan dengan menghitung persentase rata-rata nilai APE harian. Perbedaan nilai APE pagi sebelum bronkodilator dan APE malam sebelumnya sesudah bronkodilator > 20% selama 1 - 2 minggu.<sup>1,15</sup> Hiperresponsivitas saluran napas diperiksa dengan uji provokasi bronkus menggunakan histamin, metakolin, dan uji latihan.<sup>15,16</sup> Alur diagnosis asma pada awal sebelum pengobatan diperlihatkan pada gambar 3.<sup>1</sup>



Gambar 3. Alur penegakkan diagnosis asma pada awal sebelum pengobatan

Dikutip dari (1)

## EKSASERBASI ASMA

Eksaserbasi asma merupakan episode yang ditandai peningkatan gejala respiratorik secara cepat. Gejala respiratorik berupa peningkatan sesak napas, batuk, mengi, dan rasa berat di dada, disertai penurunan fungsi paru secara nyata. Peningkatan gejala respiratorik dan penurunan fungsi paru menyebabkan pasien datang untuk meminta pertolongan medis.<sup>1</sup>

Eksaserbasi dapat terjadi pada pasien yang telah terdiagnosis asma sebelumnya atau pada pasien yang belum pernah terdiagnosis



asma. Eksaserbasi biasanya terjadi akibat respons terhadap paparan agen eksternal (misalnya infeksi saluran napas atas, serbuk sari, atau polusi) dan/atau ketidakpatuhan penggunaan obat pengontrol asma. Beberapa pasien mungkin memperlihatkan kondisi akut dan tanpa riwayat terpapar faktor-faktor resiko yang diketahui sebelumnya. Penilaian derajat keparahan eksaserbasi asma diperlihatkan pada tabel dua.<sup>1</sup>

Eksaserbasi asma menyebabkan perubahan gejala dari kondisi biasanya dan penurunan fungsi paru pasien. Penurunan aliran udara ekspirasi dapat diketahui dengan mengukur APE dan VEP1. Hasil pengukuran dibandingkan dengan fungsi paru pasien sebelumnya atau terhadap nilai prediksi. Pengukuran aliran udara ekspirasi perlu dilakukan saat eksaserbasi untuk menentukan derajat keparahan eksaserbasi.<sup>1</sup>

Tabel 2. Penilaian derajat keparahan eksaserbasi asma

	Ringan	Sedang	Berat	Mengancam jiwa
Sesak napas	Berjalan	Berbicara Bayi: menangis pendek, sulitmakan	Istirahat Bayi: tak mau makan	
	Dapat terlentang	Lebih nyaman duduk	Duduk mem- bungkuk	
Cara berbicara	Satu kalimat	Beberapa kata	Kata demi kata	
Kesadaran	Mungkin gelisah	Gelisah	Gelisah	Mengantuk, kesadaran menurun
Frekuensi pernapasan	Meningkat	Meningkat	>30 x/menit	
	Frekuensi pernapasan normal pada anak Umur: <2 bulan 2-12 bulan 1-5 tahun 6-8 tahun	Nilai normal: < 60 x/menit < 50 x/menit < 40 x/menit < 30 x/menit		
Penggunaan otot bantu napas	Tidak ada	Ada	Ada	Pernapasan torako- abdominal
Wheezing	Sedang, biasanya akhir ekspirasi	Keras	Keras	Tidak ada

	< 100	100-120	>120	Bradikardi
Nadi per menit				
	Nilai normal nadi pada anak:		Rentang normal:	
	Bayi 2-12 bulan		< 160 x/menit	
	Sebelum sekolah 1-2 tahun		< 120 x/menit	
	Usia sekolah 2-8 tahun		< 110 x/menit	
Pulsus	Tidak ada	Mungkin ada	Sering ada	Tidak ada
Paradoksus	< 10mmHg	10-25 mmHg	>25mmHg (dewasa) 20-40mmHg (anak)	menunjukkan adanya kelemahan otot bantu napas
APE setelah pemberian bronkodilator % prediksi, atau % terbaik	>80%	60-80%	<60% prediksi atau nilai terbaik (100L/menit dewasa) Atau Respons terakhir <2 jam	
PaO <sub>2</sub> dan atau PaCO <sub>2</sub>	Normal, tidak perlu tes <45 mmHg	>60 mmHg <45 mmHg	<60 mmHg Mungkin sianosis >45 mmHg, Mungkin gagal napas	
SaO <sub>2</sub>	>95%	91-95%	<90%	

Dikutip dari (1)

Pasien dengan eksaserbasi asma memerlukan identifikasi faktor risiko penyebab eksaserbasi asma dan kondisi spesifik yang berhubungan dengan peningkatan resiko kematian. Terdapatnya satu atau lebih faktor risiko berhubungan kematian pada asma harus dilakukan penanganan cepat dan edukasi kepada pasien dan keluarga. Faktor yang meningkatkan risiko kematian pada penderita asma diperlihatkan pada tabel tiga.<sup>1</sup>

Tabel 3. Faktor yang meningkatkan resiko kematian penderita asma.<sup>1</sup>

---

Riwayat asma-hampir fatal yang membutuhkan intubasi dan ventilasi mekanik
Rawat inap atau pelayanan kegawatdaruratan asma dalam setahun terakhir
Penggunaan saat ini atau baru saja stop menggunakan kortikosteroid oral (penanda tingkat keparahan)
Tidak sedang menggunakan kortikosteroid inhalasi
Penggunaan-berlebihan SABA, khususnya penggunaan lebih dari satu kemasan salbutamol (atau setara) setiap bulannya
Riwayat penyakit psikiatrik atau masalah psikososial
Tingkat ketaatan yang rendah untuk medikasi asma dan/atau ketaatan rendah dengan (atau kurangnya) panduan aksi asma tertulis
Alergi makanan pada pasien dengan asma

---

Dikutip dari (1)

## **PENATALAKSANAAN EKSASERBASI ASMA**

Terapi utama eksaserbasi asma adalah pemberian inhalasi SABA berulang, glukokortikosteroid sistemik, dan oksigen.<sup>1</sup> Tujuan terapi adalah mengurangi hambatan aliran udara dan hipoksemia secepat mungkin, serta merencanakan terapi untuk mencegah kekambuhan dikemudian hari. Terapi eksaserbasi diberikan sampai pengukuran fungsi paru yaitu APE atau VEP1, telah kembali ke nilai terbaik sebelumnya.<sup>1,8</sup>

### **Penatalaksanaan eksaserbasi asma di rumah**

Penatalaksanaan eksaserbasi asma pertama yang dapat dilakukan di rumah adalah memberikan agonis  $\beta_2$  kerja singkat inhalasi dan glukokortikosteroid oral.<sup>7</sup> Serangan asma ringan dan sedang diberikan agonis  $\beta$  kerja singkat inhalasi berulang (2-4 semprot tiap 20 menit pada 1 jam pertama) dan selanjutnya tergantung berat serangan. Bronkodilator sebaiknya diberikan secara *metered dose inhaler* (MDI) mengurangi biaya perawatan. Glukokortikosteroid oral (prednison 0,5-1 mg/kg atau setara) digunakan bila sebelumnya telah menggunakan terapi pengontrol yang direkomendasikan. Pasien tidak respons dengan penanganan tersebut segera dibawa ke unit gawat darurat.<sup>1</sup>

## **Penatalaksanaan eksaserbasi asma di fasilitas layanan kesehatan primer**

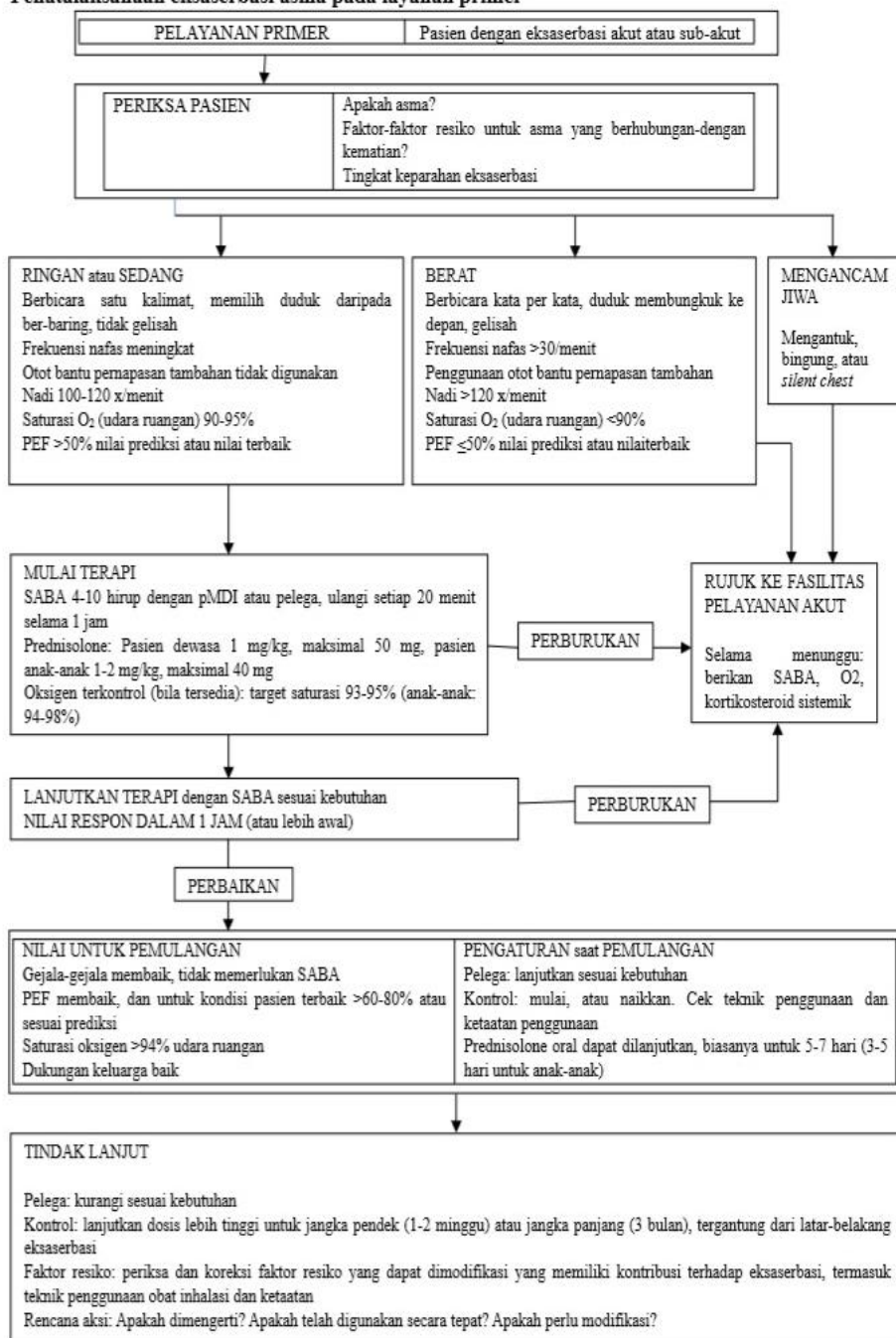
Pasien eksaserbasi asma sering datang ke fasilitas layanan kesehatan primer misalnya klinik dokter keluarga atau puskesmas. Penilaian tingkat keparahan eksaserbasi diperoleh berdasarkan derajat sesak nafas, frekuensi nafas, denyut nadi, saturasi oksigen, dan fungsi paru. Sementara itu mulai dilakukan pemberian SABA inhalasi dan terapi oksigen.<sup>1</sup>

Pemberian SABA berulang menggunakan nebulizer, pemberian awal kortikosteroid oral, serta pemberian oksigen terkontrol diberikan secepatnya bila alat tersedia. Respons gejala, saturasi oksigen, dan fungsi paru setelah penatalaksanaan awal harus dinilai ulang setelah satu jam. Terapi dengan *ipratropium bromide* hanya direkomendasikan pada asma eksaserbasi berat. Foto toraks tidak direkomendasikan untuk pemeriksaan rutin.<sup>1,16</sup>

Transfer secepat mungkin ke fasilitas layanan akut atau unit gawat darurat rumah sakit, jika terdapat tanda eksaserbasi berat. Pasien dengan penurunan kesadaran, bingung, atau *silent chest* perlu segera di rujuk ke pusat pelayanan yang memiliki ruang rawat intensif. Saat transport pasien berlangsung, terapi SABA, kontrol oksigen, dan kortikosteroid sistemik tetap harus diberikan.<sup>1</sup>

Keputusan untuk rawat inap harus berdasarkan kondisi klinis, fungsi paru, respon terhadap terapi, riwayat eksaserbasi saat ini, riwayat eksaserbasi sebelumnya, dan kemampuan untuk penatalaksanaan di rumah. Pasien yang dapat dipulangkan ke rumah sebaiknya menerima penjelasan tentang terapi berkelanjutan yang dapat diterapkan dirumah. Penjelasan mencakup pertolongan pertama bila eksaserbasi terjadi kembali, terapi kontrol asma awal, terapi penaikan dosis obat pengontrol (bila sebelumnya telah menggunakan pengontrol selama 2 - 4 minggu), sampai pada penjelasan cara menurunkan medikasi pelega sampai ke titik bila hanya diperlukan saja. Penatalaksanaan eksaserbasi asma yang sebaiknya dilakukan oleh dokter layanan primer dijelaskan pada gambar empat.<sup>1</sup>

**Penatalaksanaan eksaserbasi asma pada layanan primer**

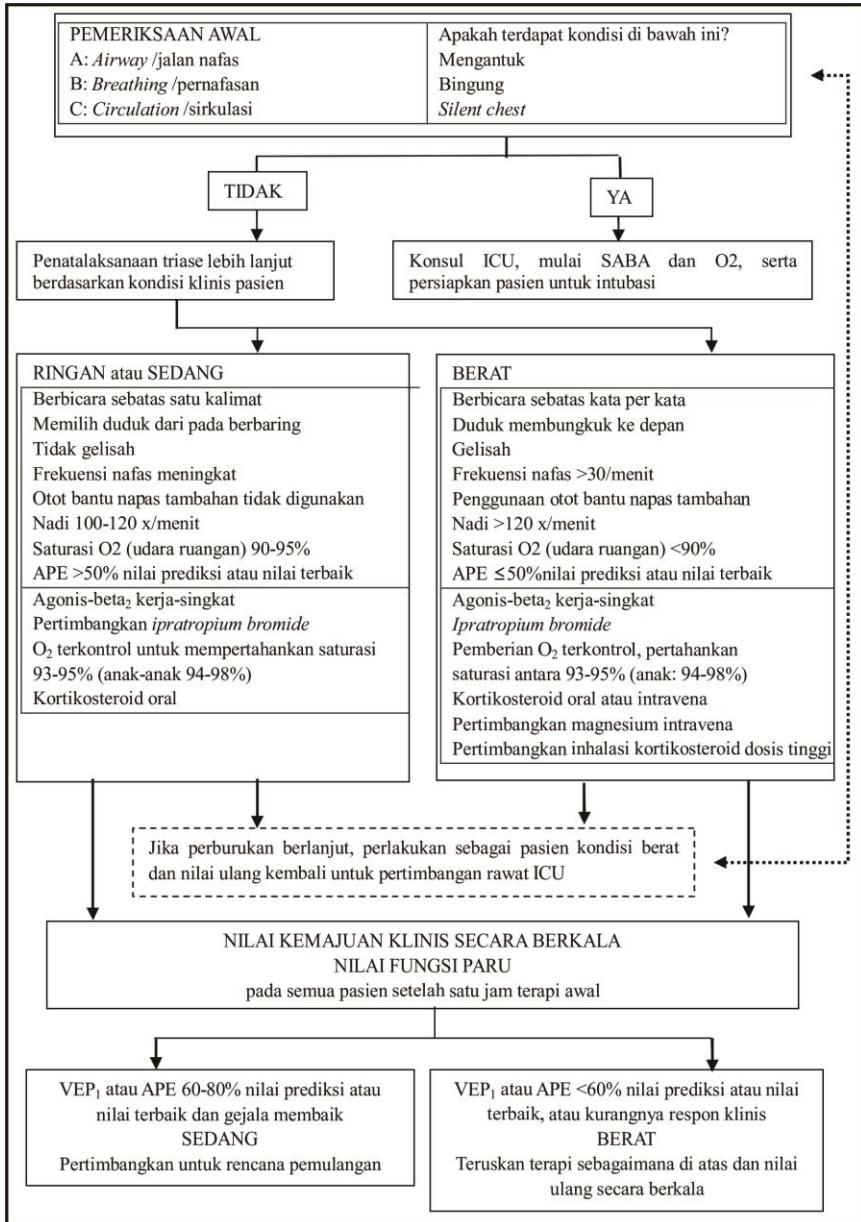


### **Penatalaksanaan eksaserbasi asma di unit gawat darurat/rumah sakit**

Pasien asma datang ke unit gawat darurat sering dalam keadaan asma serangan berat mengancam jiwa dan membutuhkan penanganan segera.<sup>7</sup> Pemeriksaan dimulai dengan anamnesis riwayat berat dan lama gejala, ada tidaknya hambatan aktivitas dan gangguan tidur, obat yang sudah dikonsumsi dan bagaimana respons setelah menggunakan obat dengan dosis tersebut, onset waktu dan penyebab serangan serta ada tidaknya faktor risiko kematian.<sup>21</sup>

Lakukan pemeriksaan fisis dan identifikasi ada tidaknya komplikasi, penilaian fungsi paru, dan kadar O<sub>2</sub> apabila dengan pemeriksaan fisis tidak dapat diidentifikasi berat serangan.<sup>4,20</sup> Pemeriksaan foto toraks dilakukan bila curiga terjadi komplikasi kardiopulmonal, dan tidak respons terhadap pengobatan serta dicurigai terjadi komplikasi berbahaya seperti pneumotoraks. Pasien tidak respons dengan terapi awal atau pemeriksaan APE 30 - 50% nilai prediksi memerlukan pemeriksaan analisa gas darah. Alur penatalaksanaan eksaserbasi asma di unit gawat darurat dijelaskan pada gambar 4.<sup>1</sup>

Gejala asma eksaserbasi berat dapat dialami oleh sebagian pasien. Pasien mengalami penurunan fungsi paru yang nyata. Asma eksaserbasi berat secara potensial dapat menyebabkan kematian. Asma eksaserbasi berat membutuhkan penilaian dan monitoring ketat. Penatalaksanaan pasien dengan serangan asma eksaserbasi akut di ruang gawat darurat dijelaskan pada gambar lima.<sup>1</sup>



Gambar 4. Penatalaksanaan eksaserbasi asma di fasilitas layanan akut.

Dikutip dari (1)

Pemberian O<sub>2</sub> menggunakan nasal kanul atau masker oksigen. Pemberian O<sub>2</sub> pada bayi menggunakan nasal kanul atau *headbox*.<sup>1,16</sup> Pemberian bronkodilator agonis  $\beta$ 2 kerja singkat inhalasi dengan MDI maupun dengan nebulizer secara terus menerus atau intermiten mempunyai efektivitas yang sama. Pemberian agonis  $\beta$ 2 kerja singkat inhalasi secara terus menerus menunjukkan hasil penurunan efek samping palpitasi, kebutuhan nebulisasi berulang, dan perawatan rumah sakit lebih pendek dibandingkan dengan pemberian intermiten setiap 4 jam. Kombinasi agonis  $\beta$ 2 kerja singkat inhalasi dengan antikolinergik inhalasi disarankan sebelum pemberian metilsantin dan terbukti menurunkan angka perawatan di rumah sakit, meningkatkan nilai APE serta VEP1.<sup>7,20,21</sup>

Glukokortikosteroid sistemik sebaiknya digunakan pada semua derajat eksaserbasi asma, terutama pada pasien gagal terapi agonis  $\beta$ 2 inhalasi, gejala eksaserbasi masih berlanjut meskipun telah menggunakan glukokortikosteroid oral dan untuk pasien yang telah menggunakan glukokortikosteroid oral sebelumnya.<sup>1,21</sup> Dosis glukokortikosteroid sistemik harian setara dengan 60 - 80 mg metilprednisolon dosis tunggal atau 300 - 400 mg hidrokortison dosis terbagi. Pemberian 40 mg metil prednisolon atau 200 mg hidrokortison cukup adekuat.<sup>1</sup> Glukokortikosteroid inhalasi mempunyai efek sama dalam mencegah kekambuhan dengan pemberian oral. Kombinasi dosis tinggi glukokortikosteroid inhalasi dan salbutamol pada asma akut memberikan efek bronkodilatasi lebih besar.<sup>21</sup>

Magnesium merupakan ion penting keempat di dalam tubuh. Magnesium berperan penting dalam menjaga keseimbangan reaksi enzimatik seluler. Peran magnesium dalam terapi asma yaitu menyebabkan relaksasi otot polos bronkus melalui beberapa mekanisme. Pertama, magnesium memblok masuknya kalsium intraseluler, dan mengaktifkan pompa natrium kalsium otot polos bronkus sehingga jumlah kalsium dalam sel menurun. Kedua, magnesium dapat menstabilkan sel limfosit T sehingga degranulasi sel mast dapat terhambat dan jumlah mediator inflamasi menurun. Ketiga, magnesium menghambat eksitabilitas serabut otot dengan menghambat keluaran asetilkolin pada ujung saraf kolinergik motorik. Keempat, magnesium



merangsang sintesa nitric oxide dan prostasiklin yang berperan menurunkan keparahan asma.<sup>22</sup> Magnesium sulfat intravena diberikan pada serangan asma dengan VEP1 25 - 30% prediksi, pasien anak, dan dewasa yang tidak respons terhadap pengobatan awal serta pasien anak yang gagal meningkatkan VEP1 diatas 60% prediksi setelah 1 jam perawatan. Dosis pemberian adalah 2 gram intravena selama lebih dari 20 menit. Penggunaan obat sedasi harus dihindari pada serangan asma karena menimbulkan efek samping berupa penekanan pusat pernapasan.<sup>14,22</sup>

Pasien memerlukan rawat inap apabila nilai VEP1 atau APE sebelum pengobatan < 25% nilai prediksi atau nilai terbaik, nilai VEP1 atau APE setelah perawatan < 40% nilai prediksi atau nilai terbaik, dan tidak ada perbaikan keadaan gagal napas setelah terapi. Pasien dengan nilai fungsi paru setelah perawatan > 60% nilai prediksi dapat dipulangkan sedangkan nilai fungsi paru 40-60% nilai prediksi dan *wheezing* ringan dipulangkan dengan pemberian terapi adekuat.1 Terapi rawat jalan yang dapat diberikan berupa glukokortikosteroid oral selama 3-10 hari dan bronkodilator agonis  $\beta$ 2 kerja singkat inhalasi jika diperlukan.<sup>20-22</sup>

### **Tindak lanjut setelah kunjungan IGD atau rawat inap karena asma**

Pasien yang telah dipulangkan sebaiknya di *follow up* secara teratur. Pemantauan dan penatalaksanaan pada beberapa minggu berikutnya bertujuan menjaga agar gejala terkontrol baik dan fungsi paru tercapai baik. Pasien yang dipulangkan setelah kunjungan IGD atau rawat inap karena asma sebaiknya ditarget untuk program edukasi asma. Penyedia pelayanan kesehatan hendaknya mengambil kesempatan untuk edukasi agar:<sup>1</sup>

1. Pasien mengerti penyebab eksaserbasi asma mereka
2. Pasien memahami faktor-faktor resiko eksaserbasi yang dapat dimodifikasi (termasuk rokok).
3. Pasien mengerti tujuan pengobatan dan cara penggunaan obat yang benar
4. Pasien mengerti langkah yang perlu diambil bila terjadi respons perburukan gejala atau eksaserbasi ulang.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Cape Town: GINA Executive Committee University of Cape Town Lung Institute; 2014. p. 1-72.
2. The Global Asthma Report 2014. Global burden of disease due to asthma. [cited March 9 2015] Available at: <http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php>.
3. George M, Campbell J, Rand C. Self-management of acute asthma among low-income urban adults *J Asthma*. 2009;46(6):618-24.
4. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemie're C, Martin J, et al. An official American Thoracic Society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:368-78.
5. Rengganis I. Diagnosis dan tatalaksana asma bronkiale. *Maj Kedokt Indon*. 2008; 11(8): 444-51.
6. Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(2):193-202.
7. Pelaia G, Vatrella A, Maselli R. The potential of biologics for the treatment of asthma. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2012;11:958-72.
8. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Asma pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2004. p. 1-79.
9. Grainge CL, Lau LCK, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Eng J Med*. 2011;341(21):2006-15
10. Humbert M, Kay AB. Chronic inflammation in asthma. *Eur Respir Journal*. 2003;23:126-37.
11. Lugogo N, Que LG, Fertel D, Kraft M. Asthma. In: Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA, editors. *Textbook of Respiratory Medicine*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2010. p. 833-908.
12. Miller AL. The etiologies, pathophysiology, and alternative/complementary treatment of asthma. *Alternative Medicine Review*. 2001;6(1):20-40.

13. Barnes JP. Pathophysiology of asthma. *Eur Respir Journal*. 2003;23:84-113.
14. Bourke SJ. Lecture notes on respiratory medicine. 6th ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2003. p. 91-112
15. Pascual RM, Johnson JR, peters SP. Asthma: Clinical presentation and management. In: Fishman AP, Elia, Grippi MA, editors. *Fishman's Pulmonary Disease and Disorder*. 4th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2008. p. 815-37.
16. Mintz ML. Disorders of the respiratory tract common challenges in primary care. 1st ed. New Jersey: Humana Press; 2006. p. 131-47.
17. Wang XF, Hong JG. Management of severe asthma exacerbation in children. *World J Pediatr*. 2011;7(4):293-301.
18. Sveum R, Bergstrom J, Brottman G, Hanson M, Heiman M, Johns K, et al. Health care guideline diagnosis and management of asthma. [cited 2012 October 1st]. Available from: [www.icsi.org](http://www.icsi.org).
19. Wark PAB, Gibson PG. Review series asthma exacerbations 3: pathogenesis. [cited 2012 October 1st]. Available from: [www.thoraxjnl.com](http://www.thoraxjnl.com).
20. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. American thoracic society documents an official american thoracic society/european respiratory society statement: asthma control and thoracic exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:59-99.
21. Lazarus SC. Emergency treatment of asthma. *N Eng J Med*. 2010;363(8):755-64.
22. Davalos M, Goldman RD. Child health update magnesium for treatment of asthma in children. *Canadian family physician*. 2009;55:887-889.

# CURRENT MANAGEMENT OF HEMOPTYSIS IN DAILY PRACTICE

**Yusup Subagio Sutanto, Magdalena Sutanto**

Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNS/  
KSM Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta

---

## **ABSTRAK**

Hemoptisis lebih sering merupakan tanda dan gejala dari penyakit yang mendasarinya sehingga etiologi harus dicari melalui pemeriksaan yang lebih teliti. Pada banyak kasus hemoptisis dapat sembuh sendiri tetapi kurang dari 5% dapat menjadi berat atau massif mengakibatkan kondisi mengancam jiwa yang memerlukan investigasi dan penatalaksanaan segera. Pasien dengan hemoptisis sering datang ke unit gawat darurat (UGD), sehingga pengetahuan mengenai batuk darah penting diketahui untuk menilai dan memberikan tatalaksana yang tepat terhadap pasien hemoptisis. Hemoptisis adalah ekspektorasi darah atau dahak berdarah berasal dari saluran napas di bawah pita suara. Banyaknya volume darah yang dikeluarkan pada hemoptisis sangat penting diketahui untuk menentukan klasifikasi hemoptisis non-masif atau masif. Komplikasi hemoptisis sangat tergantung jumlah dan letak dari sumber perdarahan. Komplikasi hemoptisis antara lain: asfiksia, syok hipovolemik, pneumonia aspirasi, dan atelektasis.

Penatalaksanaan kondisi pasien dengan hemoptisis non massif dapat dengan monitoring airway, breathing dan circulation serta pengobatan terhadap penyebabnya. Hemoptisis ringan ditangani dengan terapi konservatif. Tatalaksana invasif hemoptisis masif dengan endobronkial tamponade, intubasi bronkial tunggal maupun ganda, embolisasi arteri bronkial, atau pembedahan. Kebanyakan penderita memiliki prognosis yang baik. Penderita hemoptisis akibat keganasan dan gangguan pembekuan darah memiliki prognosis yang lebih buruk.

## **PENDAHULUAN**

Hemoptisis adalah gejala yang sering didapatkan dalam praktek klinik sehari-hari dan membutuhkan penilaian pemeriksaan yang lebih

lanjut. Kata hemoptisis berasal dari bahasa Yunani “haima” (darah) dan “ptysis” (meludah).<sup>1</sup> Hemoptisis didefinisikan sebagai keluarnya (ekspektorasi) darah yang berasal dari saluran napas bagian bawah. Perdarahan dari saluran napas atas tidak termasuk dari definisi ini.<sup>2</sup>

Pada penilaian awal harus dibedakan antara hemoptisis, pseudohemoptisis (yaitu meludah dengan adanya darah yang tidak berasal dari paru atau saluran napas, yang termasuk juga ekspektorasi darah yang asalnya dari saluran napas atas) dan hematemesis (yaitu muntah darah).<sup>3</sup> Volume darah yang diekpektorasi dalam 24 jam digunakan untuk menilai hemoptisis non masif atau masif. Volume 100 sampai 1000 ml darah yang diekpektorasi dianggap hemoptisis masif.<sup>2</sup>

Hemoptisis dapat disebabkan oleh berbagai macam penyebab. Penyebab yang paling sering dari hemoptisis adalah bronkiektasis, tuberkulosis, infeksi jamur, dan kanker.<sup>2,3</sup> Frekuensi dari masing-masing penyakit yang menyebabkan hemoptisis berbeda menurut area geografisnya. Pada Negara berkembang tuberkulosis adalah penyebab paling penting untuk hemoptisis, namun pada negara maju bronkiektasis, kanker paru dan bronkitis adalah penyebab utama hemoptisis.<sup>3</sup> Hemoptisis lebih sering merupakan tanda/ gejala dari penyakit dasar sehingga etiologi harus dicari melalui pemeriksaan yang lebih teliti.<sup>4</sup> Pada banyak kasus hemoptisis dapat sembuh sendiri tetapi kurang dari 5% dapat menjadi berat atau masif mengakibatkan kondisi mengancam jiwa yang memerlukan investigasi dan penatalaksanaan segera.<sup>1,2</sup>

Pasien dengan hemoptisis sering datang ke unit gawat darurat (UGD), sehingga pengetahuan mengenai batuk darah penting diketahui untuk menilai dan memberikan tatalaksana yang tepat terhadap pasien hemoptisis. Penulisan ini bertujuan untuk membahas penatalaksanaan terkini hemoptisis pada praktek klinis sehari-hari.

## **DEFINISI**

Hemoptisis adalah ekspektorasi darah atau dahak berdarah berasal dari saluran napas di bawah pita suara. Banyaknya volume darah yang dikeluarkan pada hemoptisis sangat penting diketahui untuk

menentukan klasifikasi hemoptisis non-masif atau masif. Hemoptisis dianggap non masif jika darah yang diekspektorasikan < 200 ml/hr.<sup>3</sup> Definisi hemoptisis masif belum ada kesepakatan nilai tertentu dalam literatur. Volume ekpektorasi darah 100 – 1000 ml dalam 24 jam di anggap sebagai hemoptisis masif.<sup>1,2,5</sup> Morbiditas dan mortalitas pada pasien hemoptisis tidak hanya tergantung pada volume ekpetorasi darah namun juga pada tingkat perdarahan, kemampuan pasien untuk batuk, luas dan keparahan dari penyakit paru yang mendasarinya. W.H Ibrahim mempertimbangkan efek lain yang penting yaitu obstruksi saluran napas dan hipotensi sebagai faktor yang menentukan.<sup>5</sup> Terminologi hemoptisis masif bergeser menjadi hemoptisis mengancam jiwa. Kriteria hemoptisis mengancam jiwa menurut W.H. Ibrahim didefinisikan:<sup>5</sup>

1. Batuk darah > 100 ml dalam 24 jam.
2. Batuk darah yang menyebabkan pertukaran gas yang abnormal atau terjadi obstruksi saluran napas.
3. Batuk darah yang menyebabkan ketidakstabilan hemodinamik.

Bagian pulmonology FK UI atau RS Persahabatan Jakarta masih menggunakan kriteria yang diajukan Busroh (1978) sebagai berikut:<sup>6</sup>

1. Batuk darah sedikitnya 600 ml/24 jam.
2. Batuk darah < 600 ml/24 jam, tetapi lebih dari 250 ml/24 jam, Hb>10g% dan masih terus berlangsung.
3. Batuk darah < 600 ml/24 jam, tapi lebih dari 250 ml/24 jam, Hb>10g% dalam 48 jam belum berhenti.

## **ETIOLOGI**

Hemoptisis merupakan tanda dan gejala dari penyakit yang mendasarinya. Penyakit atau keadaan yang menyebabkan hemoptisis sangat beragam sehingga anamnesis, pemeriksaan fisik serta berbagai pemeriksaan penunjang perlu dilakukan dengan teliti agar dapat menentukan penyebabnya.

Hemoptisis dapat disebabkan oleh berbagai macam penyakit dasar. Ingbar tahun 1994 membagi penyebab hemoptisis dalam beberapa golongan, yaitu:<sup>1,5,6</sup>

1. Infeksi: abses paru, misetoma, necrotizing pneumonia, parasit, jamur, tuberkulosis paru, dan virus.

2. Kelainan paru: bronkitis, bronkiektasis, emboli paru, fibrosis kistik, dan emfisema bulosa
3. Neoplasma: kanker paru, adenoma bronkial dan metastasis kanker.
4. Kelainan hematologi: disfungsi trombosit, trombositopenia, disseminated intravascular coagulation (DIC)
5. Kelainan jantung: stenosis mitral, endokarditis trikuspidal
6. Kelainan pembuluh darah: hipertensi pulmoner, malformasi arterivena, aneurisma aorta
7. Trauma: jejas toraks, ruptur bronkus, emboli lemak
8. Iatrogenik: akibat tindakan bronkoskopi, biopsy paru, kateterisasi Swan Ganz dan limfangiografi
9. Penyakit sistemik: sindroma Goodpasture, systemic lupus erythematosus, vasculitis, dan idiopathic pulmonary hemosiderosis
10. Obat/ toksin: Anti-koagulan, penisilamin, kokain, aspirin
11. Lain-lain: endometriosis, bronkolitiasis, fistula bronkopleura, benda asing, hemoptisis kriptogenik, amiloidosis

## **PATOGENESIS**

Patogenesis terjadinya hemoptisis yang disebabkan oleh berbagai penyakit yang mendasarinya pada prinsipnya hampir sama, yaitu apabila terjadi penyakit/ kelainan parenkim paru, sistem sirkulasi bronkial atau pulmoner, maupun pleura sehingga terjadi perdarahan pada kedua sistem sirkulasi tersebut.<sup>6</sup> Teori-teori yang menyebabkan timbulnya hemoptisis disampaikan oleh banyak ahli, yaitu:

### **a. Tuberkulosis (TB)**

Ekspektorasi darah dapat terjadi akibat infeksi TB yang masih aktif ataupun akibat kelainan yang ditimbulkan akibat penyakit TB yang telah sembuh. Susunan parenkim paru dan pembuluh darah rusak oleh penyakit ini, sehingga terjadi bronkiektasis dengan hipervaskularisasi, pelebaran pembuluh darah bronkial, anastomosis pembuluh darah bronkial dan pulmoner.

Penyakit TB mengakibatkan timbulnya kaviti dan terjadi pneumonitis TB akut yang menyebabkan ulserasi bronkus disertai nekrosis pembuluh darah di sekitarnya dan alveoli bagian distal.

Pecahnya pembuluh darah tersebut mengakibatkan ekspektorasi darah dalam dahak, ataupun batuk darah masif.

Ruptur aneurisma Rasmussen sebagai penyebab batuk darah masif pada penderita TB ataupun pada bekas penderita TB. Hal tersebut terjadi karena keterlibatan infeksi TB pada tunika adventisia atau pembuluh darah dan akibat dari proses destruksi inflamasi local. Kematian akibat batuk darah masif pada penderita TB berkisar antara 5-7%.

b. Bronkiektasis

Bronkiektasis terjadi akibat destruksi tulang rawan pada dinding bronkus akibat infeksi ataupun penarikan oleh fibrosis alveolar. Adanya perubahan arteri bronkial yaitu hipertrofi, peningkatan atau penambahan vascular bed. Perdarahan dapat terjadi akibat infeksi ataupun proses inflamasi. Pecahnya pembuluh darah bronkial yang memiliki tekanan sistemik dapat berakibat fatal.

c. Infeksi jamur paru

Angioinvasi oleh elemen jamur menimbulkan kerusakan pada parenkim dan struktur vaskuler sehingga dapat menimbulkan infark paru dan perdarahan.

d. Abses paru

Hemoptisis dapat terjadi pada 11-15% penderita abses paru primer. Perdarahan masif dapat terjadi pada 20-50% penderita abses paru. Mekanisme perdarahan adalah akibat proses nekrosis pada parenkim paru dan pembuluh darahnya.

e. Stenosis mitral

Hemoptisis dapat terjadi pada 20-50% penderita stenosis mitral dan hemoptisis masif dapat terjadi pada 9-18% penderita. Peningkatan tekanan atrium kiri menyebabkan pleksus submukosa vena bronkial mengalami dilatasi untuk mengakomodasi peningkatan aliran darah. Varises pembuluh darah tersebut apabila terpajjn pada infeksi saluran napas atas, batuk, atau peningkatan volume intravaskuler seperti pada kehamilan dapat menimbulkan hemoptisis.



f. Kanker paru

Hemoptisis dapat terjadi akibat proses nekrosis dan inflamasi pembuluh darah pada jaringan tumor. Invasi tumor ke pembuluh darah pulmoner jarang terjadi. Hemoptisis dapat terjadi pada 7-10% penderita dengan karsinoma bronkogenik. Penderita kanker metastasis ke paru, hemoptisis terjadi akibat lesi endobronkial. Tumor mediastinum juga dapat menimbulkan batuk darah, terutama karsinoma esophagus akibat penyebarannya ke pohon trakeobronkial.

g. Bronkitis kronis

Mekanisme hemoptisis pada bronkitis masih belum diketahui dengan pasti. Diduga karena mukosa bronkus yang sembab akibat infeksi dan timbulnya batuk yang keras dapat menyebabkan timbulnya batuk darah. Biasanya hemoptisis berupa bercak/ *bloodstreak hemoptysis*.<sup>8</sup>

h. Hemoptisis kriptogenik

Hemoptisis kriptogenik atau idiopatik adalah hemoptisis yang tidak diketahui sumber perdarahan atau penyebabnya walaupun telah menjalani berbagai pemeriksaan. Adelman dkk menemukan bahwa 71,9% penderita hemoptisis kriptogenik adalah perokok.

## **PENEGAKAN DIAGNOSIS**

Diagnosis hemoptisis meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis yang dilakukan berfungsi untuk membedakan apakah perdarahan yang terjadi berupa batuk darah atau muntah darah, mengetahui pola, frekuensi, volume, faktor risiko sebagai penyebab, faktor pemberat, dan gejala lain yang menyertai.

Membedakan batuk darah (hemoptisis) dengan muntah darah (hematemesis).<sup>7</sup>

Hemoptisis	Hematemesis
Darah dibatukkan dengan rasa panas di tenggorokan	Darah dimuntahkan dengan rasa mual
Darah berbuih bercampur udara	Darah bercampur sisa makanan
Darah segar warna merah muda	Darah terkena asam lambung bewarna hitam
Darah bersifat alkalis	Darah bersifat asam
Kadang-kadang terjadi anemia	Sering terjadi anemia
Tes benzidin negative	Tes benzidin positif

Pemeriksaan fisik meliputi: pemeriksaan tanda vital, hidung, mulut, faring posterior, laring, leher, dada, jantung, dan paru. Pemeriksaan penunjang meliputi: pemeriksaan dahak, laboratorium, foto dada polos, *computed tomography* (CT) scan toraks, bronkoskopi, angiografi, bronkografi, dan *magnetic resonance imaging* (MRI).<sup>7,8</sup>

## KOMPLIKASI

Tingkat kegawatan hemoptisis ditentukan oleh 3 faktor, yaitu:<sup>7</sup>

1. Terjadinya asfiksia karena adanya pembekuan darah dalam saluran napas.
2. Jumlah darah yang dikeluarkan selama terjadinya hemoptisis dapat menimbulkan syok hipovolemik.
3. Aspirasi pneumonia.

Komplikasi hemoptisis sangat tergantung jumlah dan letak dari sumber perdarahan. Komplikasi hemoptisis antara lain: asfiksia, syok hipovolemik, pneumonia aspirasi, dan atelektasis.<sup>7</sup>

## PENATALAKSANAAN

Pasien dengan hemoptisis sering datang ke unit gawat darurat (UGD), dokter UGD menjadi lini pertama dalam menilai dan menangani kondisi pasien ini. Mencari tau penyebab dan lokasi dari hemoptisis dan menghentikan perdarahan harus dilakukan secara serentak. Rontgen toraks dan *computed tomography* (CT) scan dilakukan untuk

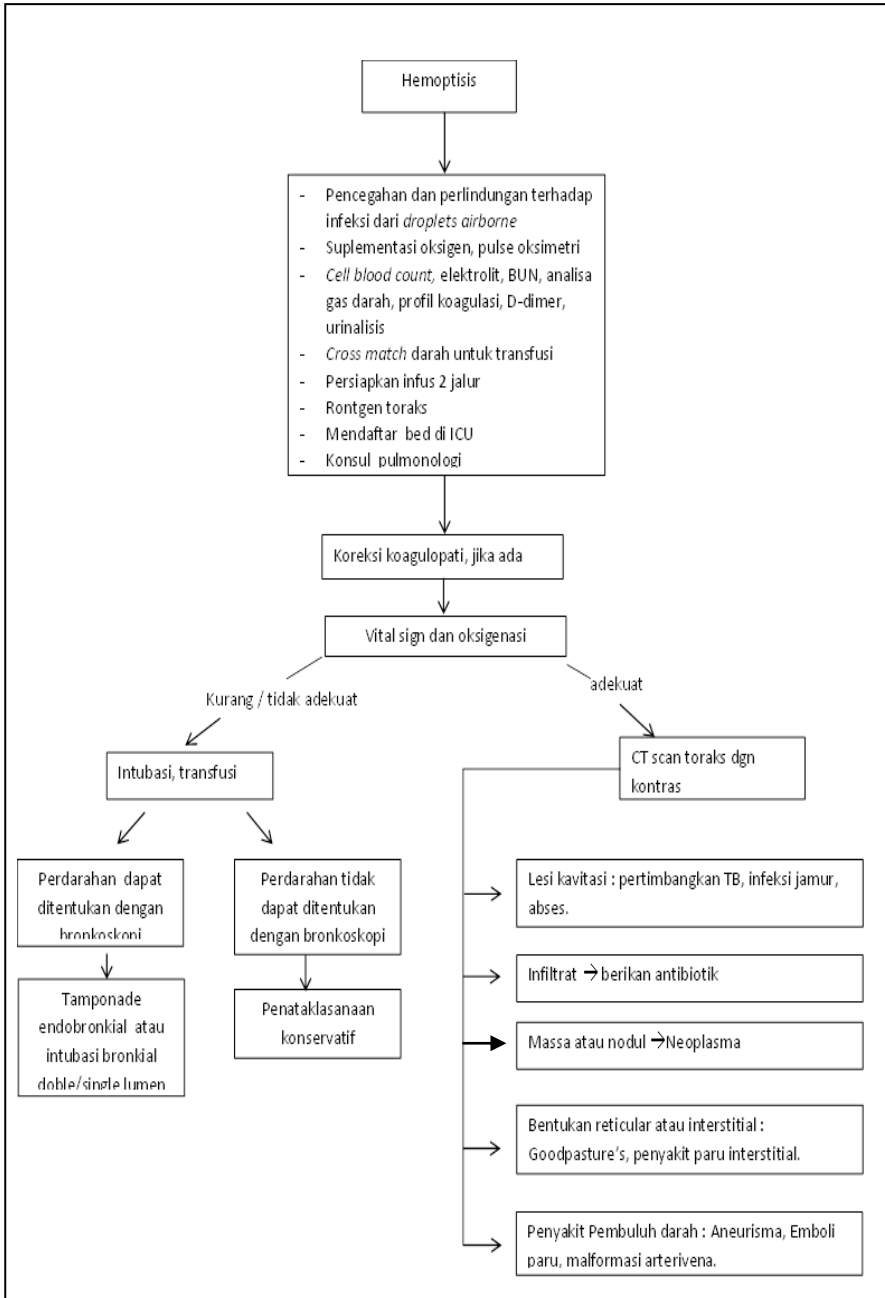
menentukan etiologi dan memilih terapi yang tepat untuk tatalaksana hemoptisis.<sup>9</sup> Algoritma penatalaksanaan awal hemoptisis di unit gawat darurat, ditunjukkan pada gambar 1.

### **Hemoptisis non masif**

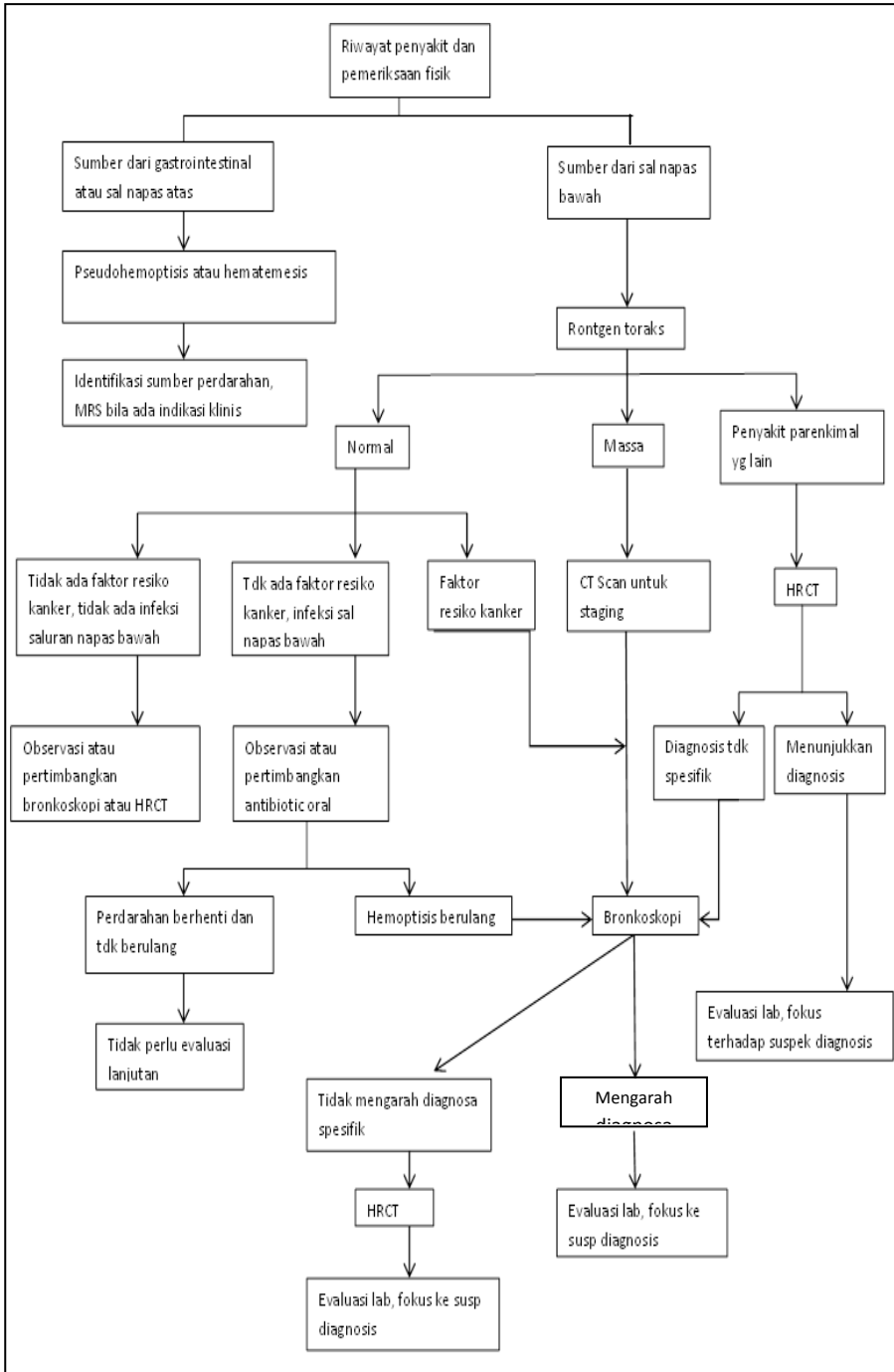
Penatalaksanaan kondisi pasien dengan hemoptisis non masif dapat dengan monitoring airway, breathing dan circulation serta pengobatan terhadap penyebabnya. Hemoptisis ringan ditangani dengan terapi konservatif. Bila batuk darah cenderung makin lama, berlangsung terus atau sulit dijelaskan dianjurkan untuk evaluasi oleh ahli paru.<sup>3</sup> Algoritma penatalaksanaan selanjutnya pada hemoptisis non masif, ditunjukkan pada gambar 2.

### **Hemoptisis masif**

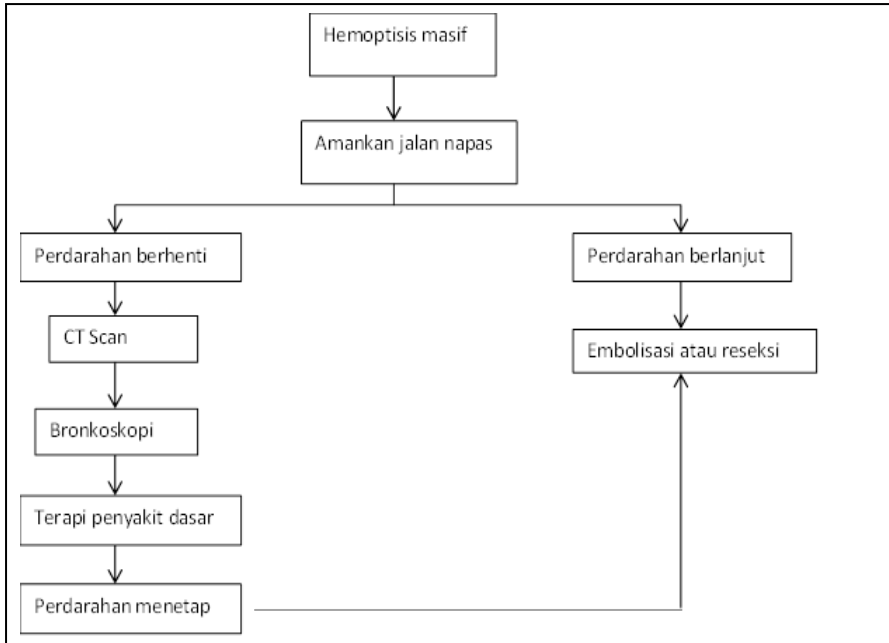
Penatalaksanaan hemoptisis masif terdiri dari beberapa langkah yaitu menjaga jalan napas dan stabilisasi penderita, menentukan lokasi perdarahan dan memberikan terapi. Langkah pertama merupakan prioritas tindakan awal. Setelah penderita stabil, langkah kedua mencari sumber dan penyebab perdarahan. Langkah ketiga dimulai setelah periode perdarahan akut telah teratasi, dan ditunjukkan untuk mencegah berulangnya hemoptisis dengan memberikan terapi spesifik sesuai penyebabnya. Penderita dengan hemoptisis masif harus dimonitor dengan ketat di instalasi perawatan intensif. Tatalaksana invasif hemoptisis masif dengan endobronkial tamponade, intubasi bronkial tunggal maupun ganda, embolisasi arteri bronkial, atau pembedahan.<sup>9</sup> Algoritma penatalaksanaan selanjutnya pada hemoptisis masif, ditunjukkan pada gambar 3.



Gambar 1. Algoritma penatalaksanaan awal hemoptisis di unit gawat darurat<sup>9</sup>



Gambar 1. Algoritma penatalaksanaan hemoptisis non masif<sup>3</sup>



Gambar 2. Algoritma penatalaksanaan hemoptisis masif<sup>10</sup>

### Penatalaksanaan konservatif<sup>6,7</sup>

1. Menenangkan dan memberitahu penderita agar jangan takut untuk membatukan darahnya.
2. Penderita diminta berbaring pada posisi bagian paru yang sakit atau sedikit trendelenberg, terutama bila reflek batuknya tidak adekuat.
3. Jaga agar jalan napas tetap terbuka. Bila terdapat sumbatan jalan napas perlu dilakukan pengisapan atau bila diperlukan dilakukan pemasangan pipa endotrakeal. Pemberian oksigen hanya berarti bila jalan napas bebas hambatan/sumbatan.
4. Pemasangan IV line atau IVFD untuk penggantian cairan maupun untuk jalur pemberian obat parenteral.
5. Pemberian obat hemostatik belum jelas manfaatnya pada batuk darah yang tidak disertai kelainan faal hemostatik.
6. Obat-obat dengan efek sedasi ringan dapat diberikan bila penderita gelisah. Obat antitusif ringan hanya diberikan bila terdapat batuk yang berlebihan dan merangsang timbulnya

perdarahan lebih banyak. Obat supresi refleks batuk seperti kodein dan morfin harus dihindari.

7. Transfusi darah diberikan bila hematokrit hematokrit dibawah nilai 25-30% atau Hb dibawah 10gr% sedang perdarahan masih berlangsung.

### **Terapi intervensi pada hemoptisis masif**

Pemberian terapi intervensi dilakukan untuk menghentikan perdarahan dan mencegah berulangnya perdarahan. Macam terapi intervensi pada hemoptisis masif adalah:

1. Bronkoskopi terapeutik<sup>11</sup>

Bronkoskopi serat optik merupakan pilihan modalitas dalam diagnosis dan tatalaksana hemoptisis serta dapat menentukan lokasi perdarahan > 93% kasus. Strategi terapi yang dapat dilakukan dengan bronkoskopi yaitu:

- Cold-saline lavage

Bilas bronkus dengan larutan garam fisiologis dingin untuk meningkatkan hemostasis dengan menginduksi vasokonstriksi. Cairan normal saline 4°C sekitar 500ml menghentikan perdarahan dari 23 pasien dengan hemoptisis masif ≥ 600ml/24jam.

- Agen vasokonstriktif topikal

Pemberian epinefrin topikal dengan konsentrasi 1:20.000 dimaksudkan untuk vasokonstriksi pembuluh darah, ini efektif pada hemoptisis ringan sampai sedang, tapi tidak berguna untuk perdarahan masif. Perlu dipertimbangkan juga efek kardiovaskular dari pemberian epinefrin ini, seperti hipertensi akut dan takiaritmia. Tsukamoto dkk melakukan studi pemberian thrombin topical dan larutan fibrinogen-trombin, namun terapi ini masih perlu penelitian lebih lanjut.

- Tamponade endobronkial<sup>6</sup>

Isolasi perdarahan menggunakan kateter balon tamponade dapat mencegah aspirasi darah ke paru kontralateral dan menjadi pertukaran gas pada hemoptisis masif. Teknik ini diperkenalkan oleh Hiebert tahun 1974. Prosedur ini diawali

dengan memasukan bronkoskopi serat optic lentur (BSOL) sampai ke segmen atau subsegmen yang menjadi sumber perdarahan, kateter balon dimasukan ke dalam segmen atau subsegmen bronkus yang dituju melalui lumen pengisap BSOL, lalu balon dikembangkan dan dipertahankan posisinya. BSOL dikeluarkan dan kateter dibiarkan tertinggal selama 24 jam, kemudian balon dikempiskan dibawah pengamatan BSOL. Bila tidak ada perdarahan lagi, kateter dikeluarkan.

2. Intubasi endotrakeal<sup>9</sup>

Kebutuhan mendesak untuk melindungi paru yang tidak terjadi perdarahan/ paru yang sehat dari aspirasi, dalam kasus batuk darah yang mengancam jiwa membutuhkan pengukuran terapi lainnya ketika bronkoskopi eksplorasi atau tamponade endobronkial tidak dapat dilakukan segera. Pemasangan endotrakeal double-lumen memungkinkan ventilasi yang paten dari paru sehat, sementara paru yang sakit dapat dilakukan suction terhadap perdarahannya. Eksplorasi bronkial dengan bronkoskop fiberoptik masih dapat dilakukan setelah intubasi *tube double-lumen*. Bronkoskopi fiberoptik juga sekaligus membantu memeriksa penempatan *tube* setelah *blind intubation*. Pemasangan *double-lumen endotracheal tube* harus dilakukan oleh spesialis anestesi, pasien harus dilumpuhkan, karena setiap gerakan dapat dengan mudah menggeser *tube*.<sup>1</sup>

3. Embolisasi arteri bronkial<sup>12</sup>

Embolisasi arteri bronkial merupakan kateterisasi arteri bronkial selektif dan angiografi yang diikuti dengan embolisasi pembuluh darah abnormal untuk menghentikan perdarahan. Embolisasi arteri bronkial dengan penyuntikan gel foam atau polivinil alkohol melalui kateterisasi pada arteri bronkialis yang telah diketahui. Angka kesuksesan yang dicapai sekitar 85-98%.

4. Bedah<sup>6</sup>

Pembedahan merupakan terapi definitif pada penderita batuk darah masif yang sumber perdarahannya telah diketahui dengan pasti, fungsi paru adekuat, tidak ada kontraindikasi bedah, ada kontraindikasi dilakukan embolisasi arteri, ada kecurigaan perforasi



arteri pulmoner dan ruptur misetoma dengan kolateral arteri yang banyak.

Suatu laporan di luar negeri melakukan pembedahan parsial reseksi dengan video assisted thoracoscopic surgery (VATS) pada hemoptisis katamenial dan ternyata memberikan hasil yang baik.

## **PROGNOSIS**

Kebanyakan penderita memiliki prognosis yang baik. Penderita hemoptisis akibat keganasan dan gangguan pembekuan darah memiliki prognosis yang lebih buruk.<sup>6</sup> Menurut Crocco tahun 1968, pasien dengan hemoptisis masif (600 ml) dalam waktu: < 4 jam mempunyai mortaliti 71%, 4-16 jam mempunyai mortaliti 22%, 16-48 jam mempunyai mortaliti 5%.<sup>7</sup>

Mortaliti dipengaruhi oleh beratnya perdarahan dan patologi paru. Studi retrospektif pada 59 pasien dengan hemoptisis menunjukkan mortaliti meningkat hingga 58% apabila perdarahan > 1000 ml/ 24 jam. Mortaliti hanya 9% apabila hemoptisis < 1000 ml/ 24 jam, tetapi mortaliti dapat mencapai 59% apabila penyebab hemoptisis keganasan dengan perdarahan > 1000 ml/ 24 jam. Kondisi tertentu seperti necrotizing pneumonia, abses paru, dan bronkiektasis mortalitinya lebih rendah (< 1 %).<sup>9</sup>

## **KESIMPULAN**

1. Hemoptisis adalah ekspektorasi darah atau dahak berdarah berasal dari saluran napas di bawah pita suara.
2. Hemoptisis merupakan tanda dan gejala dari penyakit yang mendasarinya, sehingga anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang perlu dilakukan dengan teliti agar dapat menentukan penyebabnya.
3. Banyaknya volume darah yang dikeluarkan pada hemoptisis perlu diketahui untuk menentukan klasifikasi hemoptisis non-masif atau masif yang berhubungan dalam hal penatalaksanaanya.
4. Hemoptisis ringan ditangani dengan terapi konservatif, sedangkan tatalaksana invasif hemoptisis masif dengan endobronkial

tamponade, intubasi bronkial tunggal maupun ganda, embolisasi arteri bronkial, atau pembedahan.

5. Komplikasi hemoptisis tergantung jumlah dan letak dari sumber perdarahan, kondisi yang bisa terjadi: asfiksia, syok hipovolemik, pneumonia aspirasi, dan atelektasis.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Ryszkiewicz B, Graffeo CS. Assessment and management of acute hemoptysis. *Emed journal* 2011; 21: 6-13.
2. Larici AR, Franchi P, Occhipinti M, Contegiacomo A, Ciello AD, et al. Diagnosis and management of hemoptysis. *Diagn interv radiol* 2014; 20: 299-309.
3. Bidwell JL, Pachner RW. Hemoptysis: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1253-60.
4. Rasmin M. Hemoptisis. *Jurnal Respirologi Indonesia* 2009; 29: 53-4.
5. Ibrahim WH. Massive hemoptysis: the definition should be revised. *ERJ* 2008; 32(4): 1131-2.
6. Pramahdi S. Batuk darah. In: Kosasih A, Susanto AD, Pakki TR, Martini T, editor. *Diagnosis dan tatalaksana kegawatdaruratan paru dalam praktek sehari-hari*. Banten: cv sagung seto; 2008. p. 1-17.
7. Wibisono MJ, Alsagaff H. Batuk darah. In: Wibisono MJ, Winariani, Hariadi S. *Buku ajar ilmu penyakit paru 2010*. Surabaya: FK Unair-RSUD Dr. Soetomo; 2010. p. 74-87.
8. Sutanto YS, Surjanto E, Anggraini LD. Hemoptysis, problems and management. Disampaikan pada Pertemuan Ilmiah Respirologi (PIR), Surakarta, 9-10 April, 2011.
9. Baptiste EJ. Management of hemoptysis in the emergency department. *Hospital Physician* 2005; 53-9.
10. Kritek P, Fanta C. Cough and Hemoptysis. In: Loscalzo J. *Harrison's Pulmonary and critical care medicine*. 2<sup>nd</sup> ed. Mc Graw Hill; 2013. p.14-21.
11. Sakr L, Dutau H. Massive hemoptysis: an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. *Respiration* 2010; 80: 38-58.

12. Marleen FS, Swidarmoko B, Rogayah R, Pandelaki J. Embolisasi arteri bronkial pada hemoptisis. *Jurnal Respirologi Indonesia* 2009; 29: 97-102.

# FIRST AID IN LIFE THREATENING PNEUMOTHORAX

**Kurniyanto**

RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten

---

## **Abstrak**

Pneumotoraks adalah suatu keadaan dimana terdapat udara bebas di dalam rongga pleura. Berdasar penyebabnya Pneumotoraks dapat terjadi karena spontan, traumatik dan iatrogenik. Pengetahuan tentang patofisiologi, tanda–tanda klinis dan radiologis Pneumotoraks akan sangat membantu dalam menegakkan diagnosis dan penatalaksanaannya. Pneumotoraks dapat menyebabkan suatu kegawatan napas dan dapat berakibat kematian. Pemberian pertolongan yang cepat dan tepat akan sangat membantu memberikan harapan hidup pada pasien.

## **Pendahuluan**

Pneumotoraks pertama kali ditemukan oleh Boerhaave pada tahun 1724, tetapi tanda dan gejala pneumotoraks dikemukakan pertama kali oleh Laennec 1819. Pneumotoraks dapat menyebabkan suatu kegawatan napas. Bila kita kurang waspada, maut tantangannya. Penanggulangan sangat sederhana dan hasilnya sangat memuaskan.

## **Definisi**

Pneumotoraks adalah suatu keadaan dimana terdapat udara bebas di dalam rongga pleura.

## **Klasifikasi Pneumotoraks**

Berdasarkan penyebabnya Pneumotoraks dapat diklasifikasikan menjadi:

a. Spontan

- Primer : tidak ada riwayat penyakit paru, trauma, kecelakaan

- Sekunder : mempunyai riwayat penyakit paru sebelumnya (PPOK, TB paru, asma, tumor paru, dll).
- b. Traumatik : karena trauma di dada (kecelakaan, trauma tajam/tertusuk)
- c. Iatrogenik : karena tindakan medik/diagnostik (transbronkial biopsi, punksi pleura)

### **Epidemiologi**

Pneumotoraks spontan primer terjadi pada 18 kasus/100.000/tahun pada laki-laki dan 6 kasus/100.000 /tahun pada wanita. Biasanya terjadi pada laki-laki usia 10-30 tahun, berbadan tinggi dan kurus. Insidens Pneumotoraks spontan sekunder terjadi pada 6,3 kasus/100.000/tahun pada laki-laki dan 2,0 kasus/100.000 populasi/tahun pada wanita.

### **Pathogenesis dan Patofisiologi Pneumotoraks**

Pada waktu inspirasi tekanan intrapleura lebih negative daripada tekanan intrabronkial, maka paru mengembang mengikuti gerakan dinding toraks sehingga udara dari luar dengan tekanan permulaan nol akan terhisap melalui bronkus hingga mencapai alveoli. Pada saat ekspirasi, dinding dada menekan rongga dada sehingga tekanan intrapleura akan lebih tinggi daripada tekanan udara alveoli ataupun di bronkus, akibatnya udara akan ditekan ke luar melalui bronkus.

Tekanan intrabronkial akan meningkat apabila ada tahanan pada saluran pernapasan dan akan meningkat lebih besar lagi pada permulaan batuk, bersin atau mengejan. Apabila di bagian perifer bronki atau alveoli ada bagian yang lemah, maka kemungkinan terjadi robekan bronki atau alveoli akan sangat mudah. Dengan demikian pneumotoraks dapat terjadi jika ada kebocoran di bagian paru yang berisi udara melalui robekan atau pleura yang pecah.

Bila ada kebocoran antara alveoli dengan rongga pleura, udara akan berpindah dari alveoli ke dalam rongga pleura sampai terjadi tekanan yang sama atau sampai kebocoran tertutup sehingga paru akan kolaps karena sifat paru yang elastik. Hal yang sama terjadi bila terdapat

hubungan langsung (kebocoran) antara dinding dada dengan rongga pleura.

Perubahan fisiologis akibat pneumotoraks adalah penurunan kapasitas vital dan PaO<sub>2</sub>, sehingga terjadi hipoventilasi dan asidosis respiratorik. Moran dkk dengan percobaan binatang melaporkan PaO<sub>2</sub> akan kembali normal bila dilakukan evakuasi udara. Yang paling berbahaya adalah pada **pneumotoraks ventil**. Pada keadaan ini tekanan di rongga pleura akan meningkat terus hingga paru akan kolaps total selanjutnya mediastinum akan terdorong ke sisi lawannya. Pendorongan mediastinum inilah yang dapat menyebabkan gangguan aliran darah karena tertekuknya pembuluh darah. Bila gangguannya hebat dapat terjadi syok sampai kematian.

### **Manifestasi Klinik**

#### **Keluhan :**

Pada Pneumotoraks spontan, sebagai pencetus adalah batuk keras, bersin, mengangkat barang berat, kencing atau mengejan. Keluhan sesak napas yang makin lama makin memberat setelah mengalami hal tersebut di atas. Nyeri dada pada sisi yang sakit, rasa berat, tertekan dan terasa lebih nyeri pada gerakan pernapasan. Keluhan pada pneumotoraks traumatik, iatrogenik dapat ditanyakan setelah peristiwa tersebut.

#### **Pemeriksaan Fisik :**

Tampak sesak ringan sampai berat tergantung kecepatan udara yang masuk serta ada tidaknya klep. Penderita bernapas tersengal, pendek-pendek dengan mulut terbuka. Sesak napas dengan atau tanpa sianosis. Tampak sakit mulai ringan sampai berat. Badan tampak lemah dan dapat disertai syok. Nadi cepat dan pengisian masih cukup baik bila sesak masih ringan tetapi bila penderita mengalami sesak napas berat, nadi menjadi cepat dan kecil disebabkan pengisian yang kurang.

### **Pemeriksaan fisik toraks :**

- Inspeksi : pencembungan pada sisi yang sakit, saat respirasi bagian yang sakit gerakannya tertinggal, trakea dan jantung terdorong ke sisi yang sehat.
- Palpasi : pada sisi yang sakit, ruang antar iga dapat normal atau melebar. Iktus jantung terdorong ke sisi toraks yang sehat. Fremitus suara melemah atau menghilang pada sisi yang sakit.
- Perkusi : hipersonor pada sisi yang sakit, batas jantung terdorong ke arah toraks yang sehat apabila tekanan intrapleura tinggi.
- Auskultasi : suara napas melemah sampai menghilang pada sisi yang sakit, suara vokal melemah

### **Foto Toraks :**

- Bagian pneumotoraks akan tampak hitam/hiperlusen, rata dan paru yang kolaps akan tampak garis yang merupakan tepi paru (*Collapse line*), kadang lobuler.
- Paru yang kolaps bisa tampak seperti massa di daerah hilus. Keadaan ini menunjukkan kolaps paru yang luas sekali.
- Apabila ada pendorongan jantung atau trakea ke arah paru yang sehat, kemungkinan terjadi pneumotoraks ventil dengan tekanan intrapleura yang tinggi.

### **Pneumotoraks Ventil (Tension Pneumothorax)**

Suatu keadaan dimana terjadi tekanan intrapleura yang terus menerus meningkat. Penderita nampak sesak napas hebat, sianosis, keringat dingin, gelisah. Foto toraks terlihat paru yang kolaps, jantung dan mediastinum terdorong ke samping dan diafragma terdorong ke bawah. Himpitan pada jantung menyebabkan kontraksi terganggu dan *venous return* juga terganggu sehingga menimbulkan gangguan pada sirkulasi darah (hemodinamik). Keadaan ini adalah emergensi sehingga diperlukan tindakan segera. Tindakan utama yang harus dilakukan adalah **Dekompresi / Kontra ventil** terhadap tekanan intrapleura yang tinggi yaitu dengan membuat hubungan udara luar.

## Penatalaksanaan

Penatalaksanaan tergantung dari jenis pneumotoraks, derajat kolaps, berat ringan gejala, penyakit dasar dan penyulit yang terjadi.

1. **Oksigenasi**
2. **Observasi** : dilakukan pada penderita tanpa keluhan dengan luas pneumotoraks minimal atau  $< 20\%$ , udara akan diabsorpsi. Penderita dirawat diobservasi selama 24-48 jam.
3. **Tindakan dekompresi (Kontra ventil)** yaitu membuat hubungan rongga pleura dengan dunia luar dengan :
  - Memakai infus set  
Jarum ditusukkan ke dinding dada sampai ke dalam rongga pleura, kemudian infuse set yang telah dipotong pada pangkal saringan tetesan dimasukkan ke botol yang berisi air. Setelah itu klem penyumbat dibuka dan akan tampak gelembung udara yang keluar dari ujung pipa plastic yang berada di dalam botol.
  - Jarum Abbocath  
Setelah jarum ditusukkan pada posisi yang tepat di dinding toraks sampai menembus ke rongga pleura, jarum dicabut dan kanula tetap ditinggal. Kanula ini kemudian dihubungkan dengan selang infuse set. Selang ini selanjutnya diperlukan seperti tindakan di atas
  - Pemasangan selang Water Sealed Drainage (WSD)  
Selang Toraks Kateter steril (alternatif : Selang NGT ukuran 16/18) dimasukkan ke rongga pleura melalui dinding toraks dengan perantaraan troikar/maindrain atau bantuan klem penjepit (*pean*) setelah dibuat suatu insisi pada kulit. Selanjutnya ujung selang toraks kateter dihubungkan dengan selang plastik penghubung yang ujungnya tercelup di bawah permukaan air supaya gelembung udara dapat dengan mudah keluar melalui perbedaan tekanan tersebut.
4. **Tindakan Pembedahan**



**Referensi :**

1. Alsagaff H, Pradjoko I. Pneumotoraks. Dalam : Buku Ajar Ilmu Penyakit Paru. Editor : Wibisono MJ, Winariani, Hariadi S. Departemen Ilmu Penyakit Paru FK Unair-RSUD dr. Soetomo, Surabaya, 2010. hal 180-197
2. Peters J, Sako EY, Levine DJ. Pneumothorax. In : Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Fishmans AP, Elias JA, Fishmans JA, Grippi MA, Senior MA, Pack AI editors. Fourth edition. New York : McGraw Hill; 2008.p.1517-1533.
3. Pudjo Astowo. Pneumotoraks. Dalam : Pulmonologi intervensi dan gawat darurat napas. Editor : Swidarmoko B, Susanto AD. Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FK UI, Jakarta, 2010. hal 54-71.
4. Sahn SA, Heffner JE. Spontaneous pneumothorax. N Eng J Med, 2000:868-74

# EARLY DETECTION OF NON CARDIOGENIC PULMONARY EDEMA

Farih Raharjo, Ari Kuncoro

Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNS/  
KSM Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta

---

## Abstrak

Edema paru didefinisikan sebagai akumulasi cairan di jaringan interstisial dan atau ruang alveolar paru. Edema paru non kardiogenik merupakan sindroma klinis yang timbul secara simultan, ditandai dengan hipoksemia berat, adanya infiltrat alveolar bilateral pada radiografi toraks dan tidak didapatkan hipertensi atrium kiri atau gagal jantung kongestif. Angka kematian akibat edema paru non kardiogenik dengan penyakit dasar pada organ paru (*acute respiratory distress syndrome/ARDS*) mencapai (28%), sepsis (26%), sistem pencernaan (17%), zat kimia (6%), tranfusi (6%), penyebab lain seperti reperfusi setelah transplantasi paru dan trauma (17%). Aliran cairan dari kapiler paru menuju ke celah sel endotel kapiler secara normal akan dikeluarkan dari ruang interstisial dan kembali ke sirkulasi sistemik oleh sistem limfatik. Keseimbangan cairan di paru secara fisiologis diatur oleh tekanan mikrovaskular kapiler. Cairan keluar dari kapiler dan masuk ke interstisial paru sebanding dengan tekanan hidrostatik kapiler dikurangi tekanan onkotik pada dinding pembuluh darah. Berbagai mekanisme dan etiologi dapat mengganggu fisiologi aliran kapiler paru sehingga menyebabkan terjadinya edema paru baik kardiogenik maupun non kardiogenik. Terjadinya edema paru dapat berakibat buruk karena komponen cairan dan protein pada jaringan yang edema dan alveoli menghalangi difusi oksigen dan karbondioksida sehingga memungkinkan terjadinya hipoksemia dan gagal napas. Tujuan makalah ini adalah mengetahui secara dini edema paru yang disebabkan oleh proses non kardiogenik dengan mengetahui anatomi, fisiologi, patogenesis dan manifestasi klinis dari berbagai penyebab edema paru non kardiogenik.

## Definisi

Edema paru didefinisikan sebagai akumulasi cairan di jaringan interstitial dan atau ruang alveolar paru. Akumulasi cairan ini dapat disebabkan oleh proses kardiogenik ataupun non kardiogenik. Edema paru kardiogenik biasanya berhubungan dengan gagal jantung kiri. Edema paru non kardiogenik merupakan sindroma klinis yang timbul secara simultan, ditandai dengan hipoksemia berat, adanya infiltrat alveolar bilateral pada radiografi toraks dan tidak didapatkan hipertensi atrium kiri atau gagal jantung kongestif.<sup>1</sup>

## Epidemiologi

Angka kematian akibat edema paru non kardiogenik dengan penyakit dasar pada organ paru (*acute respieatory disdtress syndrome*/ARDS) mencapai (28%), sepsis (26%), sistem pencernaan (17%), zat kimia (6%), tranfusi (6%), penyebab lain seperti reperfusi setelah transplantasi paru-paru dan trauma (17%).Masalah klinis yang ditimbulkan akibat edem paru memerlukan penanganan yang tepat dan cepat. Penatalaksanaan yang rasional harus berdasarkan patofisiologi dan penyebab penyakit yang mendasarinya.<sup>2</sup>

## Anatomi dan Fisiologi

Barier antara kapiler pulmoner dan ruang alveolar terdapat 3 struktur lapisan, yaitu:<sup>3</sup>

a. Endotel kapiler

Sitoplasma pada endotel kapiler merupakan penghalang pertama dan saling tumpang tindih membentuk saluran sitoplasmik. Terdapat celah antara lapisan sitoplasma yang tumpang tindih dengan ukuran bervariasi dan berfungsi sebagai penghubung antara kapiler paru dan jaringan interstitial.

b. Ruang interstitial

Lapisan ini terdapat jaringan ikat, fibroblas, makrofag, pembuluh darah kecil arteri dan vena serta saluran limfatik.

c. Dinding alveolar

Lapisan ini merupakan lanjutan dari epitel bronkus yang terdiri dari sel skuamosa besar dengan sitoplasma yang tipis. Sitoplasma pada lapisan ini juga tumpang tindih seperti halnya pada endotel kapiler. Perbedaannya, celah pada lapisan sitoplasma endotel kapiler memungkinkan untuk terjadinya hubungan antara kapiler dan jaringan interstisial, tetapi pada epitel alveolar tidak didapatkan celah karena adanya fusi lengkap membran sel yang berdekatan sehingga membutuhkan daya yang lebih besar untuk menembus ikatan ini. Ikatan yang erat ini berperan dalam mencegah terjadinya penumpukan cairan di alveoli yang menunjukkan tahap akhir dari edem paru.

### **Etiologi dan Patogenesis edem paru non kardiogenik**

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) merupakan salah satu bentuk umum edem paru non kardiogenik.<sup>4</sup> ARDS merupakan kondisi serius yang berupa hipoksia, infiltrat bilateral pada gambaran radiografi toraks dengan disertai gagal napas. Tanda ARDS pada tingkat selular adalah permeabilitas endotel kapiler, kebocoran cairan ke dalam parenkim paru diikuti dengan netrofil, sitokin dan respon inflamasi akut. Penyebab tersering ARDS adalah sepsis dan pneumonia, penyebab lebih jarang berikutnya adalah trauma dan pankreatitis.<sup>5</sup> Penyebab lain edema paru non kardiogenik pada pasien rawat inap adalah overload cairan intravena, edem paru neurogenik, edem paru reperfusi, *re-expansion pulmonary edema*, overdosis opiat, dan keracunan salisilat. Penyebab lebih jarang lainnya dapat berupa high altitude pulmonary edema (HAPE), *immersion pulmonary edema* dan negative pressure pulmonary edema (NPPE).<sup>5</sup>

Aliran cairan dari kapiler paru menuju ke celah sel endotel kapiler secara normal akan dikeluarkan dari ruang interstisial dan kembali ke sirkulasi sistemik oleh sistem limfatik. Kesimbangan cairan di paru secara fisiologis diatur oleh tekanan mikrovaskular kapiler. Cairan keluar dari kapiler dan masuk ke interstisial paru sebanding dengan tekanan hidrostatik kapiler dikurangi tekanan onkotik pada dinding pembuluh

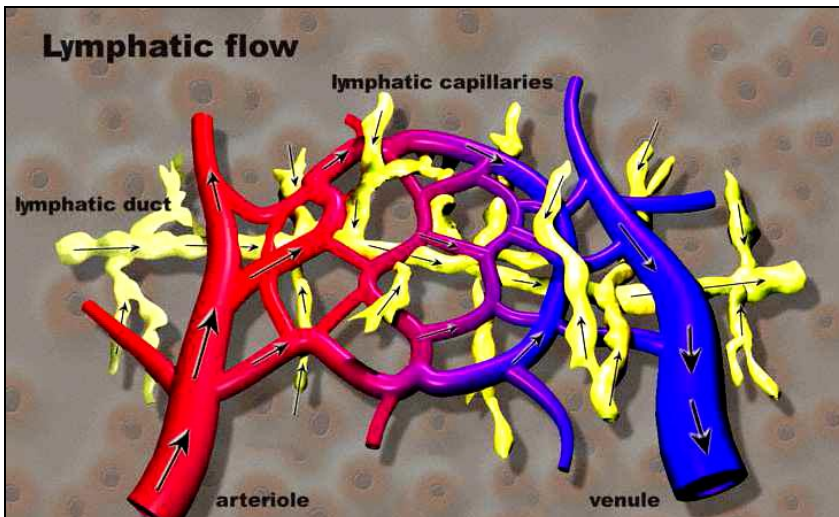
darah. Rumus filtrasi di sepanjang membran semi permeabel kapiler paru adalah sebagai berikut:

$$Q=K-[CPmv-Ppmv)-(\pi mv-\pi pmv)]$$

Keterangan:

- Q = aliran cairan transvaskular
- K = permeabilitas membran
- Pmv = tekanan hidrostatis mikrovaskular
- Ppmv = tekanan hidrostatis interstitial perimikrovaskular
- $\pi mv$  = tekanan osmotik protein plasma di sirkulasi
- $\pi pmv$  = tekanan osmotik protein plasma di interstitial perimikrovaskular

Rumus ini hanya mencerminkan tekanan hidrostatis tanpa melibatkan tekanan hidrostatis limfe seperti yang telah diketahui sebelumnya.<sup>4</sup> Analisis plasma darah dan limfe menunjukkan bahwa seluruh protein yang ditemukan di plasma juga ditemukan di limfe meskipun dalam jumlah yang kecil.<sup>6</sup> Tekanan hidrostatis yang rendah pada keadaan normal merupakan faktor pelindung jaringan paru pada keadaan edema paru.



Gambar 1. Barrier kapiler arteri dan vena serta aliran limfatik

Dikutip dari (7)

### Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Salah satu bentuk edema paru non kardiogenik yaitu ARDS, dimana terjadi gangguan keseimbangan cairan di kapiler paru dan permeabilitas paru sebagai akibat endotoksin dan inflamasi. Proses berikutnya terjadi gangguan pada barier endotel kapiler dan berikutnya terjadi kongesti vena pulmoner. Peningkatan volume yang awalnya memasuki interstisial diambil oleh sistem limfatik dan dikembalikan ke sistem pembuluh darah. Volume normal ruang interstisial pada keadaan normal dapat meningkat hingga 40% tanpa terjadi edema paru.<sup>4</sup> Cedera paru akibat toksin maupun inflamasi terjadi peningkatan volume cairan yang melibatkan sistem drainase limfatik dan terjadi perubahan gaya hidrostatik yang menyebabkan kerusakan endotel kapiler pulmoner. Hasilnya berupa akumulasi cairan terus-menerus dan memenuhi drainase limfatik sehingga terjadi edema jaringan. Tahap akhir dari kelebihan cairan ini adalah meningkatnya gaya hidrostatik dan masuknya cairan ke dalam alveoli. Edema yang diakibatkan oleh peningkatan cairan dan permeabilitas vaskular merupakan tanda dari inflamasi dan kerusakan jaringan.<sup>8</sup> Terjadinya edema dapat berakibat buruk karena komponen cairan dan protein pada jaringan yang edema dan alveoli menghalangi difusi oksigen dan karbondioksida sehingga memungkinkan terjadinya hipoksemia dan gagal napas.<sup>4</sup>

### High Altitude Pulmonary Edema (HAPE)

HAPE merupakan suatu keadaan yang mengancam jiwa dan merupakan salah satu bentuk edema paru non kardiogenik yang terjadi pada orang sehat, onset cepat, dan terjadi setelah tinggal selama 2 sampai 5 hari pada ketinggian lebih dari 2500 meter. HAPE terjadi ketika tekanan barometrik yang rendah menyebabkan hipoksia, biasanya saturasi oksigen kurang dari 90% atau PaO<sub>2</sub> kurang dari 60.<sup>9,10,11</sup> Studi pada ketinggian yang pernah dilakukan terhadap orang yang menderita HAPE dibandingkan tidak menderita HAPE, menunjukkan bahwa terjadi peningkatan tekanan arteri pulmonar dan menyebabkan edema yang kaya protein dan agak hemoragik. Leukosit, sitokin, metabolit nitrit oksid dan *eicosanoids* berada pada angka yang normal dibanding dengan kontrol yang tidak menderita HAPE.<sup>9</sup> Mekanisme terjadinya

peningkatan vasokonstriksi pulmonar yang menyebabkan peningkatan tekanan pulmoner masih belum diketahui. Kemungkinan peningkatan tekanan arteri dan kapiler paru adalah akibat dari terjadinya hipoksia vasokonstriksi pulmoner. Akibat yang lain adalah peningkatan permeabilitas membran vaskular endotelium yang bukan disebabkan proses inflamasi. Terapi yang terpenting adalah segera turun dari ketinggian dan memberikan terapi oksigen. Terapi yang lain adalah deksametason dan nifedipin.<sup>10</sup>

### Edema Paru pada Penyelam

Edema paru akibat berada di kedalaman air terjadi pada penyelam yang menggunakan alat tradisional, atlet *triathlon*, perenang tempur (pada misi militer) dan penyelam yang menahan napas merupakan tipe lain dari non-inflamasi edema paru non kardiogenik. Hanya sekitar 1-2% penyelam yang mengalami edema paru dan studi juga masih belum jelas tentang kecenderungan terjadinya edema paru pada seseorang. Salah satu studi menyebutkan beberapa faktor predisposisi terjadinya edema paru seperti: wanita, hipertensi, minyak ikan dan asma.<sup>12</sup> Onset cepat dan perbaikan yang cepat pula pada beberapa penelitian mirip dengan HAPE. Pengamatan ini menunjukkan kemungkinan bahwa peningkatan tekanan bersifat akut tetapi hanya sementara. Peningkatan tekanan transalveolar yang terjadi di kedalaman air seperti halnya pada edema paru non kardiogenik terjadi kebocoran cairan pada endotel kapiler.<sup>13</sup> Penyelam yang tidak menunjukkan gejala edema paru juga telah dibuktikan terjadi akumulasi cairan ekstrasvaskular paru, peningkatan tekanan arteri pulmonalis, NT-proBNP yang meningkat, dan penurunan kontraktilitas ventrikel kiri. Berada di bawah permukaan air diketahui dapat meningkatkan preload dan paparan terhadap suhu dingin meningkatkan preload dan afterload karena terjadi vasokonstriksi. Perubahan ini menyebabkan redistribusi darah ke intrapulmoner disertai overperfusi beberapa kapiler paru sehingga menyebabkan kerusakan pada endotel kapiler dan peningkatan permeabilitas. Hiperosia dan *low tank pressure* adalah mekanisme lain yang mungkin dapat merusak endotelium paru dan meningkatkan permeabilitas endotel sehingga terjadi edema paru.<sup>14</sup>

### Negative Pressure Pulmonary Edema (NPPE)

NPPE adalah edema paru yang terjadi akibat obstruksi akut saluran napas atas dan disebut juga sebagai edema paru post obstruksi. Penyebab paling sering adalah spasme laring setelah dilakukan tindakan ekstubasi dari pemasangan intubasi dengan pipa endotrakeal.<sup>15</sup> Penyebab lain NPPE juga pernah dilaporkan yaitu benda asing, epiglottitis, sekresi trakea, tumor saluran napas atas, obesitas, dan obstructed sleep apnea (OSA).<sup>16</sup> Tekanan intratoraks akan meningkat jika terdapat obstruksi jalan napas atas. Peningkatan cepat dari tekanan intratoraks menyebabkan peningkatan aliran balik vena ke jantung kanan, yang meningkatkan volume vena dan tekanan vena pulmonalis yang kemudian menyebabkan peningkatan tekanan transmural kapiler paru. Tekanan sistemik juga meningkat karena konstriksi vena yang diinduksi oleh katekolamin. Katekolamin akan meningkat pada kondisi cemas, hipoksia dan hiperkarbia.<sup>18</sup> Freemont dkk telah menunjukkan bahwa akibat perubahan tekanan hidrostatik, maka cairan akan mengalir dari tekanan yang tinggi di sistem vena pulmonal menuju tekanan yang rendah di interstisial paru dan rongga udara. Studi menunjukkan bahwa rasio protein plasma cairan pada edema paru adalah konsisten dengan perubahan tekanan hidrostatik yang menyebabkan perpindahan cairan dan edema paru.<sup>16</sup> Tatalaksanan pada NPPE adalah dengan mengatasi obstruksi, oksigenasi, dan reintubasi atau jika pasien stabil dapat digunakan CPAP. Penggunaan diuretik tidak indikasikan karena masalah utamanya bukan karena kelebihan cairan.<sup>18</sup>

### Transfusion-related Acute Lung Injury (TRALI)

TRALI merupakan salah satu penyebab kematian yang berhubungan dengan tranfusi darah dan komponen darah. Patofisiologi TRALI hingga saat ini masih belum dimengerti sepenuhnya. Terdapat dua mekanisme yang membedakan terjadinya TRALI yaitu:

a. TRALI yang diperantarai oleh reaksi imunologi

Sebagian besar disebabkan oleh anti-HLA(human leukocyt antegen) antibodi klas I, II dan atau anti gen spesifik terhadap granulosit/HNA (human neutrophil antigen) yang berada pada



serum resipient atau donor dan bereaksi dengan leukosit masing-masing donor atau resipien.<sup>19,20</sup>

b. TRALI yang tidak diperantarai reaksi imunologi

Komponen biologi aktif yang terkandung dalam darah saat penyimpanan dapat menjadi penyebab TRALI. Komponen tersebut dapat berupa: lipid bioaktif, sitokin proinflamasi atau mikropartikel platelet dengan aktivitas prokoagulan yang tinggi. Tingkat kalium yang tinggi dipertimbangkan sebagai faktor resiko tambahan.<sup>19,20,21</sup>

Antibodi leukosit dipercaya sangat penting dalam terjadinya TRALI. Antigen yang mirip antibodi leukosit adalah *human leukocyte antigen* (HLA atau HNA) yang diekspresikan oleh sel pendonor atau penerima. Sel utama yang terlibat patogenesis TRALI adalah neutrofil. Interaksi antara antibodi dan antigen yang mirip diperkirakan menginduksi aktivasi netrofil, sekuestrasi dan akhirnya kerusakan barier endotel.<sup>22</sup>

### **Manifestasi Klinis dan Diagnosis Edema Paru non Kardiogenik**

Untuk mengidentifikasi penyebab dari edema paru, penilaian keseluruhan dari gambaran klinis pasien sangatlah penting. Dalam menentukan diagnosa edema paru akut yang disebabkan oleh edema paru kardiogenik dan non kardiogenik dapat ditentukan secara sistematis yang meliputi: Anamnesa riwayat penyakit yang mendasari sebelumnya, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan radiologis, dan pemeriksaan ekokardiografi dan bahkan dengan kateterisasi.<sup>23,24</sup>

Riwayat penyakit: penyakit dasar, adanya penyakit infeksi, penyakit dasar pneumonia, peritonitis dsb. Pemeriksaan klinik: Akral hangat, febris, pulsasi nadi meningkat, tidak didapatkan suara gallop tidak didapatkan distensi vena jugularis, didapatkan ronkhi basah kasar. Pemeriksaan penunjang: pemeriksaan elektro kardiografi biasanya normal, enzim jantung normal, cairan edema/serum protein lebih dari 0,7 didapatkan intrapulmonary shunting.<sup>23,24</sup>

Penegakan diagnosis pada pasien ARDS berrdasarkan definisi *Berlin's* terus dikembangkan untuk lebih mempertajam diagnosis dan

pilihan terapi yang lebih sesuai. Berikut tabel tentang ARDS menggunakan definisi berlin:

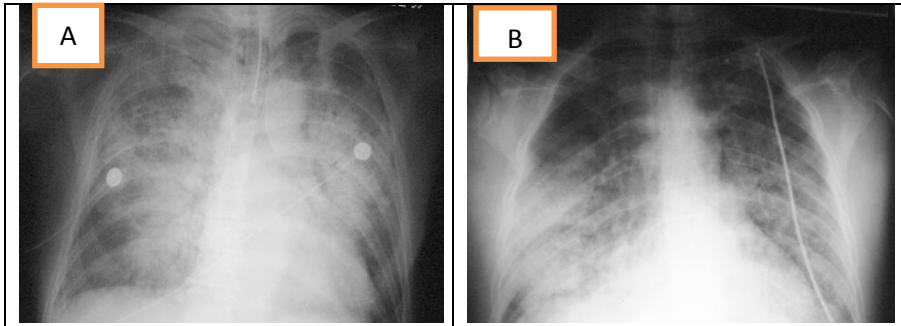
Tabel 1. ARDS berdasarkan definisi Berlin.<sup>25</sup>

Acute Respiratory Distress Syndrome	
Timing	Within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms
Chest imaging <sup>a</sup>	Bilateral opacities—not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules
Origin of edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload Need objective assessment (eg, echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present
Oxygenation <sup>b</sup>	
Mild	200 mm Hg < PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> ≤ 300 mm Hg with PEEP or CPAP ≥5 cm H <sub>2</sub> O <sup>c</sup>
Moderate	100 mm Hg < PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> ≤ 200 mm Hg with PEEP ≥5 cm H <sub>2</sub> O
Severe	PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> ≤ 100 mm Hg with PEEP ≥5 cm H <sub>2</sub> O

Gambaran radiologis edema paru non kardiogenik berbeda dengan edema paru kardiogenik. Edema paru non kardiogenik gambaran radiologis: corakan vaskuler selalu normal atau kurang dari formal, distribusi vaskuler normal atau seimbang, effusi pleura tidak selalu tampak. Peribronkial cuffing dan air bronkogram selalu tampak. Edema paru kardiogenik; gambaran radiologis: ukuran jantung normal atau lebih dari normal, gambaran vaskuler normal atau lebih dari normal, distribusi vaskularisasi seimbang atau meningkat, penyebaran edema selalu ke sentral, effusi pleura didapatkan peribronkial cuffing, septal line tampak dan air bronkogram tidak selalu tampak.<sup>24</sup>

Tabel 2. Gambaran radiologi yang dapat membantu membedakan edema paru kardiogenik dan non kardiogenik.<sup>24</sup>

Radiographic Feature	Cardiogenic Edema	Noncardiogenic Edema
Heart size	Normal or greater than normal	Usually normal
Width of the vascular pedicle†	Normal or greater than normal	Usually normal or less than normal
Vascular distribution	Balanced or inverted	Normal or balanced
Distribution of edema	Even or central	Patchy or peripheral
Pleural effusions	Present	Not usually present
Peribronchial cuffing	Present	Not usually present
Septal lines	Present	Not usually present
Air bronchograms	Not usually present	Usually present



Gambar 2. Foto toraks anteroposterior yang menunjukkan edema paru interstitial dan alveolar (A). Foto toraks anteroposterior yang menunjukkan opasitas alveolar bilateral pada pasien dengan perdarahan subarachnoid yang berkembang menjadi edema paru neurogenik (B).  
Dikutip dari (26)

### Penatalaksanaan

Penatalaksanaan edema paru terutama ditujukan untuk mengatasi kegawatannya. Pasien segera ditempatkan di area resusitasi dengan peralatan paling lengkap. Pemberian oksigenasi dengan oksigen 100% non-rebreather facemask, pemasangan intravena line, monitor kardiak dan pulseoximetry. Pada penatalaksanaan hipoksemi pasien diposisikan duduk bersandar dengan kaki menggantung untuk memperluas rongga dada dan menurunkan venous return dan preload. Observasi dan perawatan intensif di ICU dan pemantauan atas keberhasilan atau kegagalan pengobatan terus menerus perlu dilakukan. Serial pengukuran tekanan darah, frekuensi nadi dan pernafasan, jumlah diuresis, berkurangnya ronki dan saturasi oksigen dilakukan secara ketat. Pasien yang berhasil diobati dengan tanda : sesak berkurang, hemodinamik stabil dan saturasi oksigen 90% perlu dirawat di ruang rawat biasa. Pasien yang mengalami gagal nafas perlu di-intubasi, dengan hemodinamik yang tidak stabil diperlukan perawatan intensif.<sup>23,24</sup>

Oksigenasi dapat dioptimalkan dengan menggunakan ventilator dengan *Positive endexpiratory pressure* (PEEP) 25-15 mmH<sub>2</sub>O yang berguna untuk mencegah alveoli menjadi kolaps. Tekanan jalan napas yang tinggi yang terjadi pada ARDS dapat menyebabkan penurunan

cairan jantung dan peningkatan risiko barotrauma (misalnya pneumotoraks). Tekanan tinggi yang dikombinasi dengan konsentrasi O<sub>2</sub> yang tinggi sendiri dapat menyebabkan kerusakan mikrovaskular dan mencetuskan terjadinya permeabilitas yang meningkat hingga timbul edema paru, sehingga penerapannya harus hati-hati.<sup>27</sup>

Fungsi hemodinamik harus dipertahankan dengan berbagai cara. Menurunkan tekanan arteri pulmonal berarti dapat membantu mengurangi kebocoran kapiler paru, yaitu dengan retriksi cairan, penggunaan diuretik dan obat vasodilator pulmonal (nitrit oksida/NO). Prinsipnya penatalaksanaan hemodinamik yang penting adalah mempertahankan keseimbangan yang optimal antara tekanan pulmoner yang rendah untuk mengurangi kebocoran ke dalam alveoli, tekanan darah yang adekuat untuk mempertahankan perfusi jaringan dan transport oksigen yang optimal.<sup>27</sup>

#### **Daftar Pustaka**

1. Kakourous NS, Kakourous SN. Non-cardiogenic pulmonary edema. *Hellenic J Cardiol.* 2003;44: 385-391.
2. Lorraine B. Ware, MD1, Richard D. Fremont, et all. Determining the Etiology of Pulmonary Edema by the Edema. *Eur Respir J.* 2010; 35(2): 33.1.
3. Roland H, Ingram J, Braunwald E: Pulmonary edema: Cardiogenic and noncardiogenic. In *Heart Diseases* by Braunwald, W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1992;1:551-566,
4. Sartori C, Rimoldi SF & Scherrer U. Lung fluid movements in hypoxia. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(6):493-9.
5. Ware LB & Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med.* 2005; 353(26):2788-96
6. Wigg h, Swartz MA. Interstitial and lymph formation and transport: physiological regulation and roles in inflammation and cancer. *Physiol Rev .VOL 92.* 2012;1005-60.
7. Brunelli D. Illustrations of human lymphatic system. Avaliabel at [http://www.med-ars.it/galleries/lymphnodes\\_4.htm](http://www.med-ars.it/galleries/lymphnodes_4.htm) C.

8. Zimmerman GA & McIntyre TM. PAF, ceramide and pulmonary edema: alveolar flooding and a flood of questions. *Trends Mol Med.*2004;10(6):245-8.
9. Swenson, Miggiorini, Mongovin, Gibbs, Greve, Mairbaurl & Bartsch. Pathogenesis of high altitude pulmonary edema-inflammation is not an etiologic factor. *JAMA.*2002; 287(17): 2228-35.
10. Maggiorini m. Prevention and treatment of high-altitude pulmonary edema. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2010(52);500–506.
11. Scherrer U, Rexhaj E, Jayet P, Allemann Y, Sartori C. New insights in the pathogenesis of high-altitude pulmonary edema. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2010(52); 485–92
12. Coulange M, Rossi P, Gargne O, Gole Y, Bessereau J, Regnard Jet al. Pulmonary oedema in healthy SCUBA divers: new physiopathological pathways. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2010;30(3):181-6.
13. Slade JB, Hattori T, Ray CS, Bove AA & Cianci P. Pulmonary Edema Associated with Scuba Diving: Case Reports and Review. *Chest* 2001;120(5);1686-94.
14. Marinovic, Ljubkovic, Obad, Breskovic, Salamunic, Denoble & Dujic. Assessment of Extravascular Lung Water and Cardiac Function in Trimix SCUBA Diving. *Med SciSports Exerc.* 2010;42(6):1054-61.
15. Pathak V, Rendon IS, Ciubotaru RL. Recurrent Negative Pressure Pulmonary Edema. *Clin MedRes.* 2011 Jun;9(2):88-91.
16. Fremont RD, Kallet RH, Matthay MA, Ware LB. Postobstructive pulmonary edema: a case for hydrostatic mechanisms. *Chest.* 2007;131;1742-46.
17. Diab K, Noor A. Negative pressure pulmonary hemorrhage. *Respiratory medicine CME.* 2009(2); 170–2.
18. Kapoor MC. Negative pressure pulmonary oedema. *Indian J Anaesth.* 2011; 55(1):10-1.

19. Swanson K, Dwyre DM, Krochmal J, Raife TJ. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): current clinical and pathophysiologic considerations. *Lung*, 2006; 184: 177–185.
20. Maślanka K, Żupańska B. Immunological and non-immunological factors implicated in TRALI — Polish experience. *J Transf Med*, 2012; 5: 88–90.
21. Silliman CC, Moore EE, Kelher MR et al. Identification of lipids that accumulate during the routine storage of prestorage leukoreduced red blood cells and cause acute lung injury. *Transfusion*, 2011;51: 2549–2554.
22. Jaworski K, Maślanka KKosior, DA. Transfusion-related acute lung injury: a dangerous and underdiagnosed noncardiogenic pulmonary edema. *Cardiology Journal*. 2013;21(1): 337–344.
23. Slamet Hariadi. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Paru: Edema Paru*. Surabaya Departemen Ilmu Penyakit Paru FK Unair. 2010; 206 – 216.
24. Lorraine B. Ware, M.D., and Michael A. Matthay, M.D. Acute Pulmonary Edema. *N Engl J Med*. 2005; 2788-96.
25. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012; 38:1573–82.
26. Khan AN. Noncardiogenic pulmonary edema imaging. Available from:[http://emedicine.medscape.com/article/36093\\_2-overview#a19](http://emedicine.medscape.com/article/36093_2-overview#a19)
27. Amin Z, Ranitya R. Penatalaksanaan Terkini ARDS. Update: Maret 2002. Available from: URL: [http://www.interna.fk.ui.ac.id/artikel/darurat2002/dar2\\_01.html](http://www.interna.fk.ui.ac.id/artikel/darurat2002/dar2_01.html)

# Dokter Layanan Primer Implikasinya Terhadap Pendidikan Dokter

Oleh : Hartono

Fakultas Kedokteran UNS

---

## ABSTRAK

Pendidikan dokter adalah pendidikan yang diselenggarakan untuk menghasilkan dokter yang memiliki kompetensi untuk melaksanakan pelayanan kesehatan primer dan merupakan pendidikan kedokteran dasar sebagai pendidikan Universitas. Pendidikan kedokteran dasar terdiri dari 2 tahap, yaitu tahap sarjana kedokteran dan tahap profesi dokter. Tahap sarjana kedokteran berlangsung minimal 7 semester dan tahap profesi berlangsung 4 semester (Perkonsil No. 10 tahun 2012 tentang Standar Pendidikan Profesi Dokter). Setelah menempuh total pendidikan dokter selama 11 semester (5,5 tahun) dan lulus Uji Kompetensi Dokter, maka lulusan tersebut (dokter) sudah bisa berkerja di pelayanan kesehatan primer.

Penyusunan Standar Pendidikan Profesi Dokter (SPPD) berdasarkan Perkonsil No. 10 tahun 2012 tersebut, telah memperhatikan *Global Standard for Medical Education* yang disusun oleh *World Federation for Medical Education (WFME)*. SPPD tersebut telah digunakan oleh seluruh institusi pendidikan kedokteran untuk melakukan evaluasi diri dan mengembangkan sistem penjaminan mutu internal. KKI bersama-sama dengan BAN-PT telah membentuk Komite Bersama Akreditasi yang mengembangkan instrumen akreditasi memperhatikan SPPD tersebut. SPPD tersebut juga merupakan bagian dari akuntabilitas publik pengelolaan pendidikan dokter di Indonesia.

Pada tahun 2013 terbitlah UU No. 20 tentang Pendidikan Kedokteran. Di dalam pasal 7 UU No. 20 tersebut dinyatakan bahwa program profesi dokter merupakan program lanjutan yang tidak terpisahkan dengan program sarjana. Program profesi dokter dilanjutkan dengan program internsip (1 tahun). Di dalam pasal 5 disebutkan bahwa pendidikan

profesi disamping a) profesi dokter dan dokter gigi, juga b) dokter layanan primer, dokter spesialis, dokter subspecialis, dokter gigi spesialis dan dokter gigi sub spesialis. Selanjutnya pasal 8 menyatakan bahwa program dokter layanan primer sebagaimana dimaksud pada ayat (1) pasal 8 merupakan kelanjutan dari program profesi dokter dan program internsip yang setara dengan program dokter spesialis.

Dari latar belakang tersebut dapat disimpulkan bahwa dengan terbitnya UU No 20 tentang pendidikan dokter khususnya pasal tentang internsip dan dokter layanan primer, maka akan berimplikasi di dalam tahapan dan kurikulum pendidikan dokter di Indonesia. Setelah menempuh pendidikan dokter selama 5,5 tahun, untuk mendapatkan pengakuan sebagai dokter layanan primer dokter masih harus menempuh internsip selama 1 tahun dan dilanjutkan dengan pendidikan profesi dokter layanan primer yang setara dengan pendidikan profesi dokter spesialis (2-4 tahun). Melihat kondisi tersebut maka kurikulum pendidikan dokter yang sekarang diterapkan di Indonesia berdasar pada perkonsil no 10 tahun 2012 tentunya perlu ditinjau kembali.

#### **REGULASI KURIKULUM BERBASIS KOMPETENSI PRODI PENDIDIKAN DOKTER**

- UU no 29 tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran
- UU Pendidikan Tinggi no 12 tahun 2012
- UU Pendidikan Dokter no 20 tahun 2013
- PP no 4 tahun 2014 tentang Pengelolaan Perguruan Tinggi dan Penyelenggaraan Pendidikan Tinggi
- Perpres no 8 tahun 2012 tentang Kerangka Kualifikasi Nasional Indonesia
- Peraturan Konsil Kedokteran Indonesia No 10 tahun 2012 tentang Standar Pendidikan Profesi Dokter.
- Peraturan Konsil Kedokteran Indonesia No 11 tahun 2012 tentang Standar Kompetensi Dokter Indonesia.
- Peraturan Menteri Kesehatan RI No 299/MENKES/ PER/II/2010 tentang Penyelenggaraan Program Internsip dan Penempatan Dokter Pasca Internsip



- Petunjuk Teknis Surat Edaran Dirjen Dikti no 88/E/DT/2013 Mengenai Uji Kompetensi Dokter Indonesia Sebagai Exit Exam.

## **KURIKULUM**

Kurikulum adalah seperangkat rencana dan pengaturan mengenai tujuan, isi, dan bahan pelajaran, serta cara yang digunakan sebagai pedoman penyelenggaraan kegiatan pembelajaran untuk mencapai tujuan pendidikan (PP no 17 *juncto* no 66 tahun 2010)

### **Apa yang dimaksud dengan KBK**

Kurikulum yang disusun berdasarkan atas elemen-elemen kompetensi yang dapat menghantarkan peserta didik untuk mencapai kompetensi utama, kompetensi pendukung dan kompetensi lain yang diharapkan

### **Apa yang dimaksud dengan Kompetensi**

- **KOMPETENSI** : adalah seperangkat tindakan cerdas, penuh tanggung jawab yang dimiliki seseorang sebagai syarat untuk dianggap mampu oleh masyarakat dalam melaksanakan tugas-tugas di bidang pekerjaan tertentu (SK mendiknas no.045/U/2002)  
KOMPETENSI menunjukkan sebuah perpaduan antara ilmu pengetahuan, ketrampilan dan perilaku.
- **STANDAR KOMPETENSI**, adalah rumusan tentang kemampuan minimal yang harus dimiliki lulusan untuk melakukan suatu tugas/pekerjaan yang meliputi pengetahuan, sikap, dan ketrampilan sesuai dengan unjuk kerja yang dipersyaratkan (PP NO 19/2005)
- **STANDAR KOMPETENSI DOKTER**, adalah rumusan tentang kemampuan minimal yang harus dimiliki lulusan **PENDIDIKAN DOKTER** untuk melakukan suatu tugas/pekerjaan yang meliputi pengetahuan, sikap, dan ketrampilan sesuai dengan unjuk kerja yang dipersyaratkan

### **Pendidikan Dokter**

- Pendidikan dokter adalah pendidikan yang diselenggarakan untuk menghasilkan dokter yang memiliki kompetensi untuk melaksanakan pelayanan kesehatan primer dan merupakan pendidikan kedokteran dasar sebagai pendidikan Universitas.
- Pendidikan kedokteran dasar terdiri dari 2 tahap, yaitu tahap sarjana kedokteran dan tahap profesi dokter. (Perkonsil No. 10 tahun 2012 tentang Standar Pendidikan Profesi Dokter)
- Tahap sarjana kedokteran berlangsung minimal 7 semester dan tahap profesi berlangsung 4 semester (Perkonsil No. 10 tahun 2012 tentang Standar Pendidikan Profesi Dokter).
- Setelah menempuh total pendidikan dokter selama 11 semester (5,5 tahun) dan lulus Uji Kompetensi Dokter, maka lulusan tersebut (dokter) sudah bisa berkerja di pelayanan kesehatan primer
- Penyusunan Standar Pendidikan Profesi Dokter (SPPD) berdasarkan Perkinsil No. 10 tahun 2012 tersebut, telah memperhatikan *Global Standard for Medical Education* yang disusun oleh *World Federation for Medical Education (WFME)*.

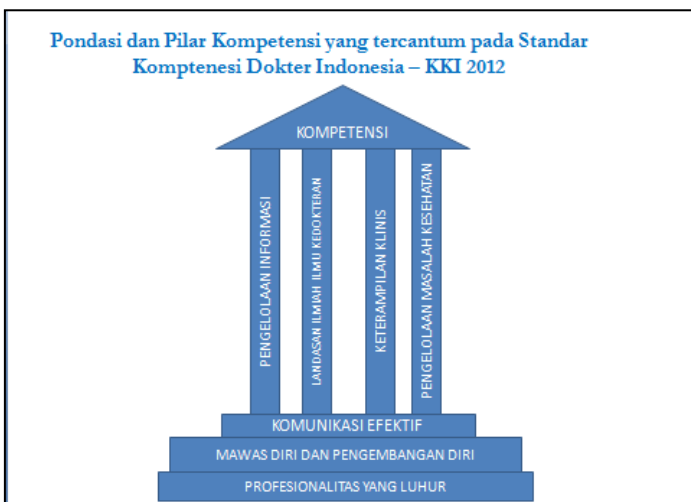
### TAHAPAN PENDIDIKAN DOKTER SEBELUM DITERAPKAN INTERNSIP



Setelah 5 (lima) tahun Standar Kompetensi Dokter Indonesia (SKDI) diterapkan, maka perlu dilakukan evaluasi dan revisi, untuk disesuaikan dengan tuntutan pelayanan dan kebutuhan masyarakat saat ini yang dikaitkan dengan Sistem Kesehatan dan Sistem Jaminan Sosial Nasional.



Peraturan Konsil Kedokteran Indonesia No 11 tahun 2012 tentang Standar Kompetensi Dokter Indonesia



## STANDAR KOMPETENSI

- BERDASARKAN DAFTAR PENYAKIT
- BERDASARKAN DAFTAR KETRAMPILAN KLINIK
- BERDASARKAN DAFTAR MASALAH
- BERDASARKAN DAFTAR POKOK BAHASAN



## DOKTER LAYANAN PRIMER

Pasal 1 ayat 9 UU Pendidikan Dokter

Dokter adalah dokter, dokter layanan primer, dokter spesialis-subspesialis lulusan pendidikan dokter, baik di dalam maupun di luar negeri, yang diakui oleh pemerintah.

## UU No. 20 tahun 2013 tentang Pendidikan Dokter

Pasal 7

- (1) Fakultas Kedokteran dan/atau Fakultas Kedokteran Gigi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 6 ayat (1) merupakan penyelenggara Pendidikan Kedokteran.
- (2) Pendidikan Kedokteran sebagaimana dimaksud pada ayat (1) terdiri atas:
  - a. Pendidikan Akademik; dan

b. Pendidikan Profesi.

(5) Pendidikan Profesi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf b terdiri atas:

a. program profesi dokter dan profesi dokter gigi; dan

b. program dokter layanan primer, dokter spesialis-subspesialis, dan dokter gigi spesialis-subspesialis.

### **UU No. 20 tahun 2013 tentang Pendidikan Dokter**

Pasal 7

(6) Program profesi dokter dan profesi dokter gigi merupakan program lanjutan yang tidak terpisahkan dari program sarjana.

(7) Program profesi dokter dan profesi dokter gigi dilanjutkan dengan program internsip.

(8) Program internsip sebagaimana dimaksud pada ayat (7) diselenggarakan secara nasional bersama oleh kementerian yang menyelenggarakan urusan pemerintahan di bidang pendidikan, kementerian yang menyelenggarakan urusan pemerintahan di bidang kesehatan, asosiasi institusi pendidikan kedokteran, asosiasi rumah sakit pendidikan, Organisasi Profesi, dan konsil kedokteran Indonesia.

### **UU No. 20 tahun 2013 tentang Pendidikan Dokter**

Pasal 7

(9) Ketentuan lebih lanjut mengenai program dokter layanan primer sebagaimana dimaksud pada ayat (5) dan program internsip sebagaimana dimaksud pada ayat (7) dan ayat (8) diatur dalam Peraturan Pemerintah.

### **UU No. 20 tahun 2013 tentang Pendidikan Dokter**

pasal 8 :

(1) Program pendidikan dokter layanan primer, dokter spesialis-subspesialis, dan dokter gigi spesialis-subspesialis hanya dapat diselenggarakan oleh Fakultas Kedokteran dan Fakultas Kedokteran Gigi yang memiliki akreditasi kategori tertinggi untuk program studi kedokteran dan program studi kedokteran gigi.

- (2) Dalam hal mempercepat terpenuhinya kebutuhan dokter layanan primer, Fakultas Kedokteran dengan akreditasi kategori tertinggi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat bekerja sama dengan Fakultas Kedokteran yang akreditasinya setingkat lebih rendah dalam menjalankan program dokter layanan primer.

pasal 8 :

- (3) Program dokter layanan primer sebagaimana dimaksud pada ayat (1) merupakan kelanjutan dari program profesi Dokter dan program internsip yang setara dengan program dokter spesialis.
- (4) Fakultas Kedokteran dan Fakultas Kedokteran Gigi dalam menyelenggarakan program pendidikan dokter layanan primer, dokter spesialis-subspesialis, dan dokter gigi spesialis-subspesialis sebagaimana dimaksud pada ayat (1) berkoordinasi dengan Organisasi Profesi.
- (5) Ketentuan lebih lanjut mengenai Fakultas Kedokteran dan Fakultas Kedokteran Gigi yang menyelenggarakan program pendidikan dokter layanan primer, dokter spesialis-subspesialis, dan dokter gigi spesialis-subspesialis sebagaimana dimaksud pada ayat (1) sampai dengan ayat (4) diatur dalam Peraturan Menteri

### **DOKTER LAYANAN PRIMER**

Primary care adalah tempat dimana masyarakat dapat memperoleh layanan untuk menangani masalah kesehatan dengan rentang yang luas, *sehingga tidak dapat dibenarkan di negara yang berpenghasilan rendah*, primary care hanya dapat mengatasi penyakit-penyakit yang diprioritaskan (*The WHO Report 2008: Primary Health Care: Now more than ever.*)

Primary care adalah tempat dimana adanya hubungan bersinambung dokter-pasien, yang di dalamnya pasien berpartisipasi untuk mengambil keputusan atas kesehatannya, yang kemudian terbangun jembatan-jembatan penghubung antara petugas kesehatan dengan pasien, keluarga dan komunitas, *sehingga tidak dapat dibenarkan di negara yang berpenghasilan rendah*, primary care hanya merupakan pelayanan kuratif satu arah pada intervensi masalah-masalah yang menjadi prioritas

Primary care adalah membuka kesempatan untuk dilaksanakannya upaya promosi, pencegahan penyakit dan deteksi dini, *sehingga tidak dapat dibenarkan di negara yang berpenghasilan rendah*, primary care hanya merupakan pelayanan kuratif pada penyakit tersering.

Primary care membutuhkan tim profesi kesehatan yang terdiri atas dokter, perawat, dan asisten yang memiliki ketrampilan spesifik dan terkini baik segi biomedik dan sosial, *sehingga tidak dapat dibenarkan di negara yang berpenghasilan rendah*, primary care diartikan sebagai tempat pelayanan jadul, tidak profesional untuk si miskin yang terpaksa berobat disitu.

Primary care membutuhkan sumber daya dan investasi yang kemudian bernilai lebih baik dari alternatif di sekitarnya, *sehingga tidak dapat dibenarkan di negara yang berpenghasilan rendah*, primary care memiliki sistim pembiayaan 'out-of-pocket' dan murah, sehingga dapat dijangkau si miskin.

#### PERBEDAAN PADA KOMPETENSI

No	Kompetensi	dr	DLP
I	Profesionalitas yang luhur	X	X
II	1. Berke-Tuhanan Yang Maha Esa/Yang Maha Kuasa	X	X
	2. Bermoral, beretika dan disiplin	X	X
	3. Sadar dan taat hukum	X	X
	4. Berwawasan sosial budaya	X	X
	5. Berperilaku profesional	-	X
	<b>a . Berdedikasi pada potensi masyarakat</b>	-	X
	<b>b. .Mumpuni dalam berilmu kedokteran</b>	X	X
	Mawas Diri dan Pengembangan Diri	X	X
	6. Menerapkan mawas diri	X	X
	7. Mempraktikkan belajar sepanjang hayat	-	X
	8. Mengembangkan pengetahuan	-	X
	<b>c . Mengembangkan teknologi praktis klinis</b>		
	<b>d . Mengajar ilmu dan ketrampilan kedokteran keluarga</b>		

III	Komunikasi efektif	X	X
IV	9. Berkomunikasi dengan pasien dan keluarga	X	X
	10. Berkomunikasi dengan mitra kerja	X	X
	11. Berkomunikasi dengan masyarakat	-	X
	<b>e. Mampu meningkatkan komunikasi efektif keluarga dan masyarakat dalam penatalaksanaan masalah kesehatan individu, keluarga dan masyarakat</b>	-	
		X	
	<b>f. Mampu mengembangkan koordinasi dan kolaborasi dalam mewujudkan komunikasi efektif interprofesional</b>	X	X
		-	X
	Pengelolaan informasi		X
	12. Mengakses dan menilai informasi dan pengetahuan	-	
	13. Mendiseminasikan informasi dan pengetahuan secara efektif kepada profesional kesehatan, pasien, masyarakat dan pihak terkait untuk peningkatan mutu pelayanan kesehatan		X
	<b>f. Memanfaatkan informasi dan pengetahuan dalam pengembangan layanan</b>		
	<b>g. Berpartisipasi aktif pada sistim informasi dan komunikasi kedokteran global</b>		
V	<b>Landasan ilmiah ilmu kedokteran</b>	X	X
VI	14. Menerapkan ilmu Biomedik, ilmu Humaniora, ilmu Kedokteran Klinik, dan ilmu Kesehatan Masyarakat/ Kedokteran Pencegahan/ Kedokteran Komunitas yang terkini untuk mengelola masalah kesehatan secara holistik dan komprehensif.	-	X
		X	
		X	
	<b>h. Menjelaskan kembali dengan bahasa pasien penerapan ilmu biomedik, Ilmu Humaniora, ilmu Kedokteran Klinik, dan ilmu Kesehatan Masyarakat/ Kedokteran Pencegahan / Kedokteran Komunitas yang terkini untuk membangkitkan motivasi partisipasi keluarga dan masyarakat dalam mengelola masalah kesehatan secara holistik dan komprehensif</b>	-	X
		-	X
			X
	<b>Keterampilan Klinis</b>		
	15. Melakukan prosedur diagnosis		
	16. Melakukan prosedur penatalaksanaan masalah kesehatan secara holistik dan komprehensif		
	<b>i. Melakukan prosedur pemeriksaan penunjang dengan menggunakan alat-alat pemeriksaan yang dinilai praktis, efisien dan efektif di layanan primer</b>		
	<b>j. Melakukan prosedur penatalaksanaan bedah tertentu yang sering dibutuhkan di layanan primer</b>		



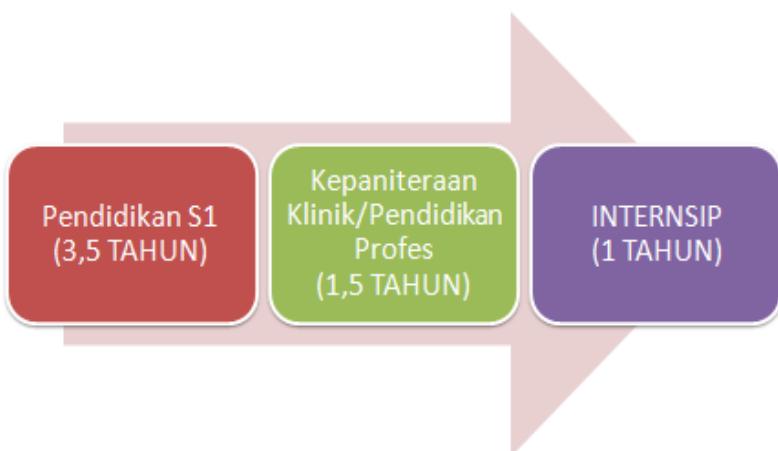
VII	Pengelolaan Masalah Kesehatan	X	X
	17.Melaksanakan promosi kesehatan pada individu, keluarga dan masyarakat	X	X
		X	X
	18.Melaksanakan pencegahan dan deteksi dini terjadinya masalah kesehatan pada individu, keluarga dan masyarakat	X	
		X	X
		X	
	19.Melakukan penatalaksanaan masalah kesehatan individu, keluarga dan masyarakat	-	X
		-	X
	20.Memberdayakan dan berkolaborasi dengan masyarakat dalam upaya meningkatkan derajat kesehatan	-	X
		-	X
	21.Mengelola sumber daya secara efektif, efisien dan berkesinambungan dalam penyelesaian masalah kesehatan	-	X
		-	X
	22.Mengakses dan menganalisis serta menerapkan kebijakan kesehatan spesifik yang merupakan prioritas daerah masing-masing di Indonesia		
	<b>k. Mahir menangani masalah kesehatan pasien dengan gejala tidak khas (<i>undifferentiated</i>) serta penyakit dalam stadium dini</b>		
	<b>l. Mahir menangani masalah-masalah sulit yang sering datang pada praktik primer yang berhubungan dengan perilaku, lingkungan dan faktor-faktor di dalam dan di sekitar keluarga pasien</b>		
	<b>m. Mampu mengkoordinasi pelayanan yang sesuai dengan kebutuhan individu, keluarga dan masyarakat secara efektif dan efisien</b>		
	<b>n. Menyusun dan melaksanakan panduan praktis klinis untuk masalah kesehatan yang sering dijumpai</b>		
	<b>o. Merencanakan dan mengelola manajemen klinik layanan primer</b>		

**Perbedaan dr. dan DLP**

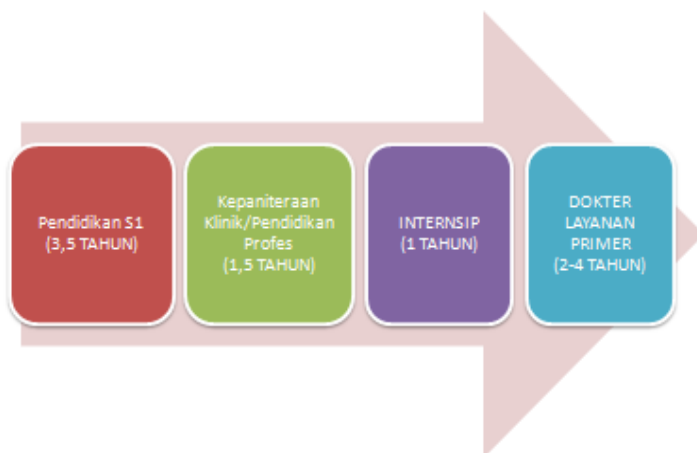
	Dokter	Dokter Layanan Primer
Menjaga kompetensi	Dokter harus mencapai kompetensi lulusan sesuai SKDI 2012	Dokter layanan primer harus meningkatkan ketrampilan dan pengetahuannya agar sesuai dengan tempat kerjanya di layanan primer sebagai 'gate keeper'
Meningkatkan kompetensi	Dokter siap untuk meningkatkan keprofesiannya dalam tahap spesialis	Dokter layanan primer siap dan menjadi spesialis kedokteran keluarga
Kewenangan profesi	Dalam ranah layanan primer dan membantu dokter ahli di layanan sekunder	Dalam ranah layanan primer dan berkoordinasi dengan dokter ahli di layanan sekunder dan tersier



### TAHAPAN PENDIDIKAN DOKTER SETELAH DITERAPKAN INTERNSIP



### TAHAPAN PENDIDIKAN DOKTER SETELAH DITERAPKAN DOKTER LAYANAN PRIMER



## **KESIMPULAN**

1. Maka dapat disimpulkan bahwa DOKTER LAYANAN PRIMER seperti yang tercantum pada UU Dikdok no. 20 tahun 2013 adalah aplikasi dokter keluarga di Indonesia.
2. STANDAR KOMPETENSI DOKTER INDONESIA (Perkonsil no 11 tahun 2012) Bukan Merupakan STANDAR KEWENANGAN DOKTER LAYANAN PRIMER DI ERA BPJS.
3. Standar Pendidikan Profesi Dokter (SPPD) sesuai dengan Perkonsil no 10 tahun 2010 dan Standar Kompetensi Dokter Indonesia (SKDI) sesuai dengan Perkonsil no 11 tahun 2012, harus ditinjau kembali.
4. Untuk memperoleh kompetensi DOKTER LAYANAN PRIMER dokter lulusan Pendidikan Profesi Dokter perlu studi lanjut ke program studi dokter layanan primer yang setara dengan program dokter spesialis (2-4 tahun)



Sebelas Maret University Press  
Jl. Ir. Sutami 36 A, Kentingan, Surakarta 57126  
Telp. (0271) 646994 Psw.341  
[www.unspress.uns.ac.id](http://www.unspress.uns.ac.id)

ISBN 978-979-498-971-5



## *Sekretariat :*

SMF Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta  
d.a Gedung Radiologi Lt. II RSUD Dr. Moewardi Surakarta  
Jl. Kolonel Sutarto, 132 Surakarta Telp./ Fax. (0271) 639248 ; e-mail : [paru\\_solo@yahoo.com](mailto:paru_solo@yahoo.com)