

# Antitoksin Pada Penderita Difteri Yang Dirawat Sebelum dan Sesudah Pengobatan

Muljati Prijanto\*, Eko Suprijanto\*, Ferdy P Harahap\*\*,  
Syawitri Siregar\*\*\*, Corry Matondang\*\*\*

\*Pusat Penelitian Penyakit Menular, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan,  
Departemen Kesehatan R.I., Jakarta

\*\*RSAB Harapan Kita, Jakarta

\*\*\*Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia/RSCM, Jakarta

## PENDAHULUAN

Penyakit difteri merupakan salah satu penyakit infeksi saluran napas bagian atas yang dapat dicegah dengan imunisasi. Pada tahun 1983 angka kematian bayi per seribu kelahiran hidup akibat penyakit yang dapat dicegah dengan imunisasi adalah 37,9%, diantaranya 4,47% diakibatkan oleh penyakit difteri'. Penggunaan vaksin secara luas akan diikuti oleh penurunan angka kematian dan angka kesakitan yang berat, tetapi infeksi masih akan sering ditemui.

Antitoksin difteri adalah zat anti yang sebenarnya terbentuk sebagai respon terhadap infeksi klinis, subklinis atau sebagai akibat imunisasi aktif dengan toksoid difteri. Antitoksin mengandung zat anti dari kelas IgA dan IgG<sup>2</sup>. Antitoksin terdiri dari campuran zat anti spesifik untuk bagian yang berbeda dari molekul toksin.

Gejala klinis penyakit difteri yang khas adalah terbentuknya pseudomembran. Perkembangan penyakit sangat cepat sehingga memerlukan pengobatan sedini mungkin. Pemberian antitoksin difteri yang berasal dari kuda (AD) dalam jumlah yang memadai merupakan pengobatan yang spesifik yang efektif untuk difteri<sup>2</sup>. Toksin yang dihasilkan di bagian membran akan tersebar keseluruhan jaringan tubuh melalui aliran darah. Toksin difteri dapat mempunyai efek merusak semua jaringan. Toksin terikat cepat pada jaringan yang rentan dan sekali terikat tidak dapat dinetralkan oleh antitoksin.

Molekul toksin terdiri dari fragmen A (24.000 MW) dan fragmen B (38.000 MW) mengandung sejumlah antigenik determinan. Fragmen A mempunyai aktivitas enzim dalam aktivasi toksin pada sel, sedangkan fragmen B penting untuk ikatan toksin dengan sel dan sebagai jalan masuknya fragmen A ke dalam sitoplasma<sup>2</sup>. Antigenik determinan pada fragmen A dalam toksin atau toksoid kebanyakan letaknya dalam dan tidak dapat menstimulir produksi zat anti maupun ikut dalam presipitasi dari zat anti. Walaupun anti A antibodi mencegah aktifitas enzimatis dari toksin, tetapi tidak dapat melindungi binatang atau sel terhadap akibat letal dari toksin. Zat anti terhadap fragmen B dapat menetralkan toksin dengan sangat efisien yang mendukung teori bahwa antitoksin berperan

mencegah penempelan toksin pada sel dan fragmen B diperlukan untuk perlekatan pertama.

Selama ada infeksi difteri, toksin berada dalam 3 bentuk yaitu: beredar atau tidak terikat, terikat longgar pada jaringan dan terikat erat pada jaringan. Pemberian antitoksin (AD) akan menetralkan toksin yang beredar yang dapat mempengaruhi toksin yang terikat longgar, tetapi tidak mempengaruhi toksin yang terikat erat pada jaringan<sup>3</sup>. Dengan demikian AD mencegah perlekatan yang lebih luas dari toksin yang beredar dalam darah pada sel yang belum rusak, dengan cara melekat pada determinan toksin dan mencegah perlekatan fragmen B pada sel jaringan.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kadar antitoksin akibat pemberian AD pada penderita difteri yang dirawat dan diharapkan akan dapat membantu dalam menentukan waktu pemberian imunisasi sesudah penderita sembuh.

## BAHAN DAN CARA KERJA

Kelompok studi adalah penderita difteri yang dirawat di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta mulai bulan Mei sampai dengan Agustus 1986, sebanyak 28 orang. Diagnosa penyakit dilakukan oleh dokter jaga dan pengambilan spesimen dilakukan oleh perawat setempat. Pengobatan dengan pemberian antitoksin difteri (AD) buatan Perum Bioframa dilakukan dengan dosis 10.000 IU/ml, 2 hari berturut-turut secara intra muskuler. Spesimen berupa hapus tenggorok dan darah masing-masing untuk pemeriksaan kuman dan antitoksin. Pengambilan hapus tenggorok dilakukan pada waktu penderita mulai dirawat, sedangkan pengambilan darah dilakukan 3 kali yaitu pada waktu mulai dirawat, sebelum diberi AD, minggu ke 2 dan ke 4 setelah pemberian AD. Darah diambil dari vena sebanyak 0,5 ml dan dikirim ke Pusat Penelitian Penyakit Menular untuk pemisahan sera dan pemeriksaan antitoksin.

Cara isolasi kuman dilakukan dengan menanam hapus tenggorok pada *tellurite* agar. Setelah kuman tersangka tumbuh dipindahkan pada *Loffler* agar dan selanjutnya dilakukan identifikasi kuman.

Cara pengukuran kadar antitoksin dengan tes netralisasi pada sel Vero<sup>4</sup>. Toksin untuk pemeriksaan diperoleh dari The National Institute of Health, Tokyo, Jepang yang mengandung 4000 Lf. Titer antitoksin yang dianggap melindungi terhadap penyakit difteri adalah 0,01 IU/ml atau lebih.

## HASIL

Tabel 1 menunjukkan jumlah penderita difteri yang dirawat menurut golongan umur. Umur penderita berkisar antara 11 bulan sampai 11 tahun (3 orang anak tidak diketahui umurnya secara pasti). Jumlah penderita terbanyak berumur antara 3–5 tahun. Semua penderita belum pernah mendapatkan imunisasi DPT lengkap 2 atau 3 kali. Empat orang anak pernah mendapat imunisasi DPT 1 kali dan 3 diantaranya kemudian meninggal.

**Tabel 1. Distribusi umur anak penderita difteri di RSCM antara Mei - Agustus 1986.**

Golongan Umur (Tabun)	Jumlah Penderita	Jumlah Penderita
-1	1	1
-2	3	1
-3	6	2
-4	6	3
-5	5	3
-6	2	2
>6	2	1
Tak diketahui	3	2
Total	28	15

**Tabel 2. Titer antitoksin pada penderita difteri sebelum dan sesudah pemberian AD.**

Waktu (mng)	Jumlah Penderita	Titer rata-rata (IU/ml)	Keterangan
Ke 0	28	0,0009	17 negatif 14 meninggal
Ke 2	14	0,2513	1 meninggal
Ke 4	7	0,1055	

Hasil isolasi kuman positif hanya ditemukan pada 5<sup>p</sup>rang penderita, karena hampir semua penderita telah memperoleh pengobatan dengan antibiotika. Dari 5<sup>p</sup>rang penderita yang positif ditemukan 3 mengandung kuman *Corynebacterium diphtheriae* tipe intermedius dan 2<sup>p</sup>rang mengandung tipe mitis.

Tabel 2 menunjukkan bahwa sebelum pemberian AD semua penderita tidak memiliki kekebalan yang melindungi terhadap difteri. Sebelas<sup>p</sup>rang memiliki titer sangat rendah sedangkan 17<sup>p</sup>rang memiliki titer negatif dan rata-rata titernya adalah 0,0009 IU/ml. Pada minggu ke 2 setelah pemberian AD dari 14<sup>p</sup>rang penderita yang masih hidup titer antitoksinnya naik dan mencapai titer rata-rata 0,2513 IU/ml. Jumlah penderita yang meninggal sebelum minggu ke 2 adalah 14 orang. Banyaknya penderita yang meninggal (50%) disebabkan karena penderita yang dirawat di RSCM telah menderita sakit berat dengan komplikasi obstruksi laring total, *bullneck*, kelainan jantung, dan bronkopneumonia. Beberapa anak

telah mendapat pengobatan yang diberikan secara intravena. Pada minggu ke 4 setelah pemberian AD titer antitoksin pada 7 orang anak yang masih dirawat menunjukkan penurunan dengan titer rata-rata mencapai 0,1055 IU/ml. Anak yang meninggal 1<sup>p</sup>rang dan 7<sup>p</sup>rang lainnya sudah pulang atau tidak dapat diambil darahnya.

## PEMBAHASAN

Melihat hasil di atas ternyata banyak semua anak yang menderita difteri berat tidak memiliki kekebalan yang melindungi, dan belum ada yang pernah memperoleh imunisasi DPI atau DT lengkap 2 atau 3 kali.

Pemberian AD dengan dosis 2 x 10.000 IU/ml secara intra muskuler dan diberikan 2 hari berturut-turut, meningkatkan titer antitoksin pada 14 orang anak yang masih hidup pada minggu ke 2 setelah pemberian tersebut. Pada minggu ke 4 terjadi penurunan pada 7<sup>p</sup>rang penderita tetapi titernya masih di atas batas proteksi dengan rata-rata titer 0,1055 IU/ml. Berarti bahwa pemberian dosis tersebut cukup untuk menetralkan toksin yang beredar dalam darah penderita tersebut. Perlindungan akibat pemberian antitoksin difteri hilang setelah 2–3 minggu<sup>3</sup>. Tanpa menyebut dosis dan cara pemberiannya ternyata hal tersebut berbeda dengan hasil penelitian ini. Berbagai faktor yang mungkin menjadi penyebabnya antara lain adalah cara pemberian AD, dosis, dan berat ringannya penyakit. Ketiga faktor tersebut sangat berpengaruh terhadap tinggi rendahnya titer antitoksin secara perorangan.

Studi dari Tasman dan kawan-kawan tahun 1958<sup>3</sup> menunjukkan adanya kelebihan pada terapi dengan cara intra vena dibandingkan dengan cara intra muskuler yaitu :

- 1) Tingkat antitoksin dalam sera mencapai puncaknya dalam waktu 30 menit setelah inokulasi secara intravena, sedangkan dengan cara intra muskuler baru dicapai dalam waktu 4 hari.
- 2) Pola pengeluaran antitoksin pada dasarnya sama setelah pemberian baik secara intravena maupun intra muskuler.
- 3) Antitoksin sangat cepat berada dalam saliva setelah inokulasi dengan cara intravena, tetapi lebih lambat beberapa jam atau hari setelah pemberian secara intra muskuler.
- 4) Perbandingan dari kedua cara pada pemberian AD dalam percobaan pada hewan marmut menunjukkan bahwa pada kelompok hewan yang disuntik secara intravena kematiannya lebih rendah, miokarditis lebih rendah dan neuritis lebih sedikit.

Imunisasi difteri diberikan beberapa waktu setelah anak meninggalkan rumah sakit. Hal ini sering menyebabkan anak tidak kembali untuk menerima vaksinasi ulang. Salah satu usaha agar imunisasi difteri yang lengkap dapat terpenuhi, maka perlu diteliti kemungkinan pemberian imunisasi yang dimulai pada saat anak meninggalkan rumah sakit. Dengan masih tingginya titer antitoksin maka pengaruhnya masih perlu diteliti bila anak yang telah sembuh akan diberi imunisasi toksoid difteri yang dimulai sebelum anak meninggalkan rumah sakit.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian ini ternyata semua penderita difteri tidak memiliki titer antitoksiri yang melindungi sebelum pemberian AD. Pada minggu ke 4 setelah pemberian AD titer antitoksinnya masih tinggi di atas batas proteksi.

Penelitian ini perlu dilanjutkan untuk melihat pengaruh kadar antitoksin tersebut bila imunisasi akan diberikan pada waktu anak akan meninggalkan rumah sakit.

#### KEPUSTAKAAN

1. Dir Jen P2M & PLP. Program imunisasi dan pengembangannya dalam Repelita ke IV, 1984. Umpan balik EPI-D, 47: IV: 1-8.
2. Joklik WK, P Willet. DB Amos. Zinsser Microbiology. 17th ed. New York: Appleton Century Crofts. 1980; 635-648.
3. Krugman S, Katz SL. Infectious Diseases of Children 7th ed.

St Louis: Mosby Co, 1981; 13-24.

4. Miyamura K, E Tajiri, A Ito, R Murata, R Kono. Micro cell culture method for determination of diphtheria toxin and antitoxin titres using Vero cells. I. Studies on factor affecting the toxin and antitoxin titration. J Biol Stand, 1981; 2; 189-201.

#### Ucapan Terima Kasih.

Terima kasih diucapkan kepada Dr. Iskak Koiman, Kepala Pus-Lit Penyakit Menular, atas bantuan dan saran-sarannya. Juga kepada semua tehniisi di Pus Lit Penyakit Menular dan di Bagian Kesehatan Anak RSCM, yang telah banyak membantu kelancaran penelitian ini, disampaikan banyak terima kasih.

