

# Germin

# Dunia Kedokteran



1989



**56. Hipertensi (I)**



No. 56, 1989

# Cermin Dunia Kedokteran

International Standard Serial Number: 0125 -913X

Diterbitkan oleh :

*Pusat Penelitian dan Pengembangan PT. Kalbe Farma*



Karya Sriwidodo

**Atamat redaksi:**

Majalah **CERMIN DUNIA KEDOKTERAN**  
P.O. Box 3105 Jakarta 10002 Telp.4892808

**Penanggung jawab/Pimpinan umum:**

Dr. Oen L.H.

**Pemimpin redaksi :** Dr. Budi, Riyanto W.

**Dewan redaksi :** DR. B. Setiawan, Dr. Bambang Suharto, Drs. Oka Wangsaputra, DR. Rantiatmodjo, DR. Arini Setiawati, Drs. Victor Siringoringo.

**Redaksi Kehormatan :** Prof. DR. Kusumanto Setyonegoro, Prof. Dr. R.P. Sidabutar, Prof. DR. B. Chandra, Prof. DR. R. Budhi Darmojo, Prof. Dr. Sudarto Pringgoutomo, Drg. I. Sadrach.

No. Ijin : 151/SK/Dlt Jon PPG/STT/1976, tgl. 3 Juli 1976.

**Pencetak :** PT. Kageo

Tulisan dalam majalah ini merupakan pandangan/pendapat masing-masing penulis dan tidak selalu merupakan pandangan atau kebijakan instansi/

## Daftar Isi :

---

2. Editorial

---

### Artikel

- 
3. Pembakuan Pengukuran Tekanan Darah.
  6. Bunyi Jantung.
  11. Epidemiologi Hipertensi.
  15. Hereditas pada Hipertensi.
  18. Dietary Factors and Blood Pressure.
- 
29. Pengaruh Jarak Waktu Vaksinasi terhadap Hasil Guna Imunisasi Dasar Batuk Rejan dengan Vaksin DPT dua Dosis.
  34. Kanker Nasofaring di lima belas Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran dan Rumah Sakit di Indonesia tahun 1983.
  38. Pendapat Dokter Praktek di Samping Apotek terhadap Obat Generik.
  42. Glucose 6—Phosphate Dehydrogenase Deficiency.
  45. Pola Resistensi Kuman Kokus terhadap enam jenis Antibiotika di Wilayah Jakarta Timur.
  49. Aspek Mikrobiologik dalam Kontrol Kualitas Kosmetika.
  52. Profil Farmakokinetik Fenilbutason pada Dosis Tunggal Secara Oral.
- 
55. Terapi Obat : Nadane® Tablets, Syrup
- 
56. *Pengalaman Praktek.*
  57. *Humor Ilmu Kedokteran.*
  58. *Abstrak—Abstrak.*
  60. *Ruang Pen yegar dan Penambah Ilmu Kedokteran.*
-



## EDITORIAL

*Membatknya tingkat kehidupan masyarakat telah menggeser masalah kesehatan, dari penyakit menular ke kelainan-kelainan sistemik dan degeneratif, yang cukup menonjol di antaranya ialah hipertensi — penyakit yang kini merupakan salah satu penyebab kematian utama di berbagai negara, termasuk (saat ini) Indonesia. Mungkin tidak terlalu keliru bila hipertensi dijuluki sebagai 'the silent killer' mengingat kemungkinan komplikasinya yang luas dan melibatkan berbagai organ penting, ditambah dengan tidak adanya keluhan pada fase-fase awal, membuat penyakit ini sering terlambat dideteksi.*

*Deteksi dini hipertensi tentu saja diperoleh melalui pengukuran tekanan darah secara berkala; sehubungan dengan itulah topik Hipertensi kali ini diisi pula dengan artikel yang berhubungan dengan faal tekanan darah dan bunyi jantung; diteruskan dengan epidemiologi hipertensi dan hal-hal yang berkaitan, termasuk kemungkinan komplikasinya di berbagai organ, yang sebagian akan dibahas pada edisi mendatang.*

*Artikel lain yang melengkapi edisi ini ialah mengenai kanker nasofaring, defisiensi G - 6 - PD dan beberapa lainnya untuk mengembalikan ingatan sejawat akan hal-hal tersebut.*

*Selamat membaca.*

**Redaksi**

## Pembakuan Pengukuran Tekanan Darah

Dr. A. Amin Singgih

Bagian Faal Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/  
Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

---

### PENDAHULUAN

Telah kita ketahui bahwa pengukuran tekanan darah dapat dilakukan secara langsung maupun tidak langsung. Pengukuran secara langsung hanya dilakukan pada kasus-kasus tertentu saja, karena harus memasukkan kateter ke dalam pembuluh darah yang akan diukur tekanan darahnya. Dalam praktek sehari-hari, pengukuran tekanan darah dilakukan secara tidak langsung.

Pengukuran tekanan darah yang disebut terakhir begitu mudah dilakukan sehingga tidak jarang pelaksanaannya diserahkan kepada pasien sendiri dengan menggunakan alat elektronik. Berkaitan dengan hal ini, timbul pertanyaan apakah hasil pengukuran tekanan darah tersebut masih terandalakan. Lebih-lebih bila hasil pengukuran tersebut digunakan untuk menentukan apakah tekanan darah pasien masih dalam batas-batas normal atau tidak.

Sebagai kelanjutan pertanyaan di atas, muncul pertanyaan lain:

- apakah di Indonesia telah terdapat kisaran nilai normal untuk tekanan darah.
- bagaimana cara yang baku untuk melakukan pengukuran tekanan darah.

Meskipun tekanan darah seseorang dapat berbeda dari waktu ke waktu<sup>1</sup> dan tekanan darah bervariasi dari seseorang ke orang lain, nampaknya perlu dicari kisaran nilai normal bagi bangsa Indonesia. Salah satu langkah awal untuk mendapatkan nilai normal tersebut perlu dilakukan pembakuan pengukuran tekanan darah.

Dalam makalah ini akan dibahas beberapa faktor yang perlu diperhatikan dalam rangka pembakuan cara mengukur tekanan darah. Dengan memperhatikan berbagai faktor tersebut, diharapkan dapat disusun cara yang baku untuk mengukur tekanan darah. Dan sebagai langkah selanjutnya, diharapkan dapat dilakukan penetapan kisaran nilai tekanan darah normal bagi bangsa Indonesia.

### DASAR FISIKA PENGUKURAN TEKanan DARAH

Kecepatan alir (*velocity*) suatu cairan dalam pembuluh akan bergantung kepada isi aliran (*flow*) dan luas penampang pembuluh. Dalam hal ini kecepatan air yang dimaksud ialah kecepatan linier, dengan rumus sebagai berikut

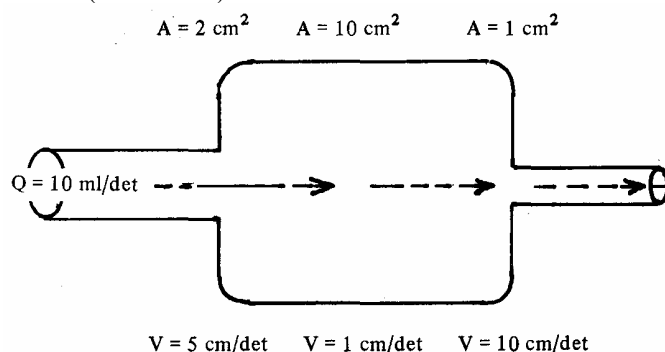
$$V = Q/A$$

$V$  (*velocity*) : jarak per unit waktu: misal cm/detik

$Q$  (*flow*) : isi per unit waktu : misal  $\text{cm}^3/\text{detik}$

$A$  (*area*) : luas penampang : misal  $\text{cm}^2$

Dari rumus di atas dapat dilihat bahwa perubahan pada luas penampang misalnya penyempitan pembuluh, akan sangat mempengaruhi kecepatan alir. Pada skema di bawah ini nampak bahwa bila isi aliran (*flow*) tetap sama, peningkatan luas penampang sebesar lima kali akan menurunkan kecepatan alir menjadi 1/5 nilai sebelumnya. Sebaliknya bila cairan tersebut terus mengalir ke pembuluh dengan luas penampang 1/10 dan luas sebelumnya, maka kecepatan alir akan meningkat 10 kali (lihat Gb. 1).



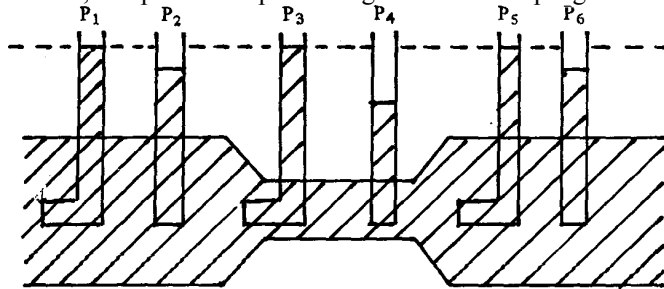
Gambar 1. Pengaruh Luas penampang pembuluh terhadap kecepatan alir.

---

\*) Disampaikan pada Simposium Beberapa Aspek Hipertensi, FKUI, Jakarta 13 Juli 1985

Selanjutnya bila dikaji lebih jauh, kecepatan alir berpengaruh pada tekanan sisi (*lateral pressure*) pembuluh. Tekanan dalam pipa merupakan jumlah tekanan sisi ditambah energi kinetik. Energi ini dapat dihitung berdasarkan viskositas cairan dan kecepatan alir ( $1/2 pv^2$  : p = viskositas cairan; v = kecepatan alir).

Kecepatan alir yang berubah akan mempengaruhi energi kinetik, dan perubahan pada energi ini akan mempengaruhi



V = 100 cm/det	200 cm/det	100 cm/det
$\frac{1}{2} PV^2 = 3,8 \text{ mmHg}$	15 mmHg	3,8mmHg

Gambar 2. Pengaruh kecepatan alir pada tekanan sisi. (P4 lebih rendah dari pada P2).

tekanan sisi pembuluh<sup>2</sup>.

Hal ini dikemukakan karena pada hakekatnya yang diukur pada pengukuran tekanan darah secara tidak langsung ialah tekanan sisi pembuluh darah.

### ALAT UKUR TEKANAN DARAH

Hingga saat sekarang alat ukur yang masih terandalkan untuk mengukur tekanan darah secara tidak langsung ialah sfigmomanometer air raksa. Kadang-kadang dijumpai sfigmomanometer dengan pipa air raksa yang letaknya miring terhadap bidang horisontal (permukaan air) dengan maksud untuk memudahkan pembacaan hasil pengukuran oleh pemeriksa. Untuk sfigmomanometer semacam ini perlu dilakukan koreksi skala ukurannya karena seharusnya pipa air raksa tegak lurus terhadap permukaan air.

Manset yang digunakan dapat berbeda lebarnya bergantung kepada lingkaran lengan. Secara garis besar *American Heart Association*<sup>3</sup> menganjurkan penggunaan lebar manset sebagai berikut:

di bawah 1 tahun	2.5 cm
1 — 4 tahun	5 atau 6 cm
4 — 8 tahun	8 atau 9 cm
dewasa	12.5 cm
dewasa <i>obese</i>	14 cm

Menurut laporan WHO<sup>4</sup> yang penting ialah lebar kantong udara dalam manset harus cukup lebar untuk menutupi 2/3 panjang lengan atas. Demikian pula panjang manset harus cukup panjang untuk menutupi 2/3 lingkaran lengan atas. Ukuran manset yang tertentu tersebut bertujuan agar tekanan udara dalam manset yang ditera dengan tinggi kolom air raksa, benar-benar seimbang dengan tekanan sisi pembuluh darah yang akan diukur<sup>5</sup>.

### FAKTOR YANG MEMPENGARUHI

Dari berbagai penelitian dapat dilihat bahwa tekanan darah dipengaruhi oleh banyak faktor antara lain jenis kelamin, umur, pekerjaan, lingkungan hidup, suku bangsa. Di samping itu tidak sedikit faktor yang terdapat dalam proses pengukuran tekanan darah yang dapat mempengaruhi hasil pengukuran. Faktor tersebut antara lain ialah suhu ruang, kegiatan jasmani sebelum diperiksa, lengan atas tertekan oleh lengan baju, kecepatan menurunkan tekanan udara manset, sikap tubuh selama diperiksa, kegelisahan, ketajaman pendengaran pemeriksa.

Meskipun pemeriksaan darah secara auskultasi dikatakan mempunyai nilai yang hanya berbeda 10% dibandingkan dengan pemeriksaan cara langsung<sup>5</sup>, tetapi bila faktor-faktor tersebut di atas kurang diperhatikan maka kesalahan hasil pengukuran akan bertambah besar.

### HAL-HAL YANG PERLU DIPERHATIKAN

**Ruang pemeriksaan:** suhu ruang dan ketenangan ruang periksa yang nyaman. Suhu ruang yang terlalu dingin dapat meningkatkan tekanan darah.

**Alat:** sebaiknya digunakan sfigmomanometer dengan pipa air raksa yang tegak lurus dengan bidang horisontal. Hindarkan paralaks waktu membaca permukaan air raksa. Gunakan manset dengan lebar yang dapat mencakup 2/3 panjang lengan atas serta panjang yang dapat mencakup 2/3 lingkaran lengan.

Penggunaan manset yang lebih kecil akan menghasilkan nilai yang lebih tinggi daripada yang sebenarnya.

**Persiapan:** bila diperlukan dan keadaan pasien memungkinkan, sebaiknya dipersiapkan dalam keadaan basal. Karena biasanya hanya diperlukan nilai tekanan darah "sewaktu". maka pengaruh kerja jasmani, makan, merokok dihilangkan terlebih dahulu sebelum diukur.

**Jumlah pengukuran:** dilakukan pengukuran sebanyak tiga kali, untuk diambil nilai rata-ratanya. Bila tersangka menderita hipertensi, dianjurkan untuk mengukur dalam 3 hari berturut-turut.

**Tempat pengukuran:** pengukuran dilakukan pada lengan kanan dan kiri bila dicurigai terdapat peningkatan tekanan darah. Kesenjangan nilai lengan kanan dan kiri dapat ditimbulkan karena *coarctatio aorta*.

**Posisi orang yang diperiksa:** untuk keperluan skrining, dapat dilakukan dalam posisi duduk. Dalam hal ini lengan bawah sedikit fleksi, serta lengan atas setinggi jantung. Hindarkan posisi duduk yang menekan perut, lebih-lebih pada orang yang gemuk (*obese*).

Untuk pasien hipertensi, lebih-lebih yang sedang dalam pengobatan, perlu diukur dalam posisi berbaring dan pada waktu 1 — 5 menit setelah berdiri<sup>6</sup>.

**Pemompaan dan pengempesan manset:** dilakukan pemompaan dan pengempesan manset sebelum diukur tekanan darahnya. Hal ini untuk menghindari kesalahan nilai karena rangsang atau reaksi obstruksi sirkulasi darah<sup>7</sup>.

Pemompaan dilakukan dengan cepat hingga 20 — 30 mmHg di atas tekanan pada waktu denyut a. radialis tidak teraba. Pengempesan dilakukan dengan kecepatan yang tetap (konstan). 2 — 3 mmHg tian detik. Pengempesan yang terlalu cepat

akan mengakibatkan nilai diastolik yang lebih rendah dari yang sebenarnya.

#### SARAN

Meskipun pengukuran tekanan darah secara tidak langsung akan mendapatkan nilai yang kurang cermat, perlu dilakukan sebaik-baiknya untuk memonitor perkembangan tekanan darah pasien serta untuk mencegah tindakan menyimpang dalam pengelolaan penyakit.

Sebaiknya dilakukan pengukuran tekanan darah seseorang sedini-dininya, serta secara berkala sehingga memudahkan deteksi penyimpangan tekanan darah.

#### KEPUSTAKAAN

1. Houssay. Circulation, the arteries, Human Physiology, McGraw-Hill Book Co. Inc, 1955.
  2. Berne, RM, Levy MN. Hemodynamics, in: Cardiovascular physiology, The C.V. Mosby Co. 1967.
  3. American Heart Association: Recommendations for Human Blood Pressure Determinations by Sphygmomanometers, 1951.
  4. WHO Techn Rep Ser. Arterial Hypertension, 628: 1978.
  5. Guyton, Regulation of Mean Arterial Pressure and Hypertension. In: Textbook of Medical Physiology, W.B. Saunders Co. 1966.
  6. Kaufman J, Itskovits HD. Evaluation of the Hypertensive Patient, Aspect of Hypertension, 2 (1) Jan—Feb. 1977.
- Nur BH. Cara Pengukuran Tekanan Darah Cara Tak Langsung.



# Bunyi Jantung

Rante Lande' dan J.M. Ch. Pelupessy

Laboratorium fimu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin/RSU Ujung Pandang

## PENDAHULUAN

Di antara pemeriksaan-pemeriksaan yang dilakukan untuk diagnosis penyakit jantung, auskultasi merupakan salah satu bagian yang penting<sup>1,2</sup>. Dengan auskultasi dapat didengar bunyi jantung dan bising jantung.

Yang dimaksud dengan bunyi jantung ialah vibrasi pendek yang terdengar pada siklus jantung yang dapat didengar dengan teknik tertentu. Seseorang tidak dapat mendengar getaran jantung dengan tergesa-gesa atau tanpa petunjuk. Biasanya ada dua bunyi, bunyi jantung I dan II. Di antaranya ada dua interval yaitu sistole dan diastole. Sistole ialah interval antara bunyi jantung I dan II dan diastole antara bunyi jantung II dan I.

Waktu mendengar, pemeriksa harus memusatkan pikiran pada sifat, karakteristik dan intensitas bunyi jantung. Penilaian dilakukan berurutan dan sendiri-sendiri mulai dari bunyi jantung I, bunyi jantung II, sistole dan diastole<sup>3</sup>.

Yang digolongkan dalam bunyi jantung ialah:<sup>2,3</sup>

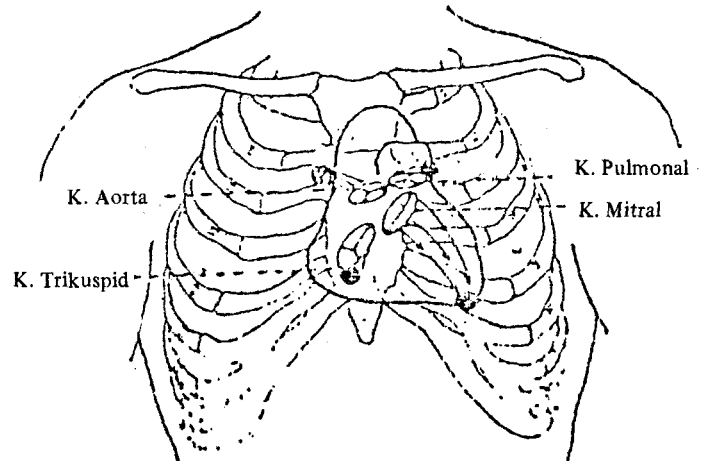
- Bunyi-bunyi jantung I, II, III, IV.
- *Opening snap*.
- Irama derap.
- Klik.

Bunyi jantung I, II merupakan bunyi jantung normal. Bunyi jantung III juga normal bila terdengar sampai umur 20an<sup>3</sup>. Bunyi jantung IV, *opening snap*, Irama derap dan klik ditemukan sebagai keadaan yang patologik. Pada kasus-kasus patologik tertentu dapat pula terdengar kelainan bunyi jantung I, II, III.

Makalah ini membicarakan bunyi jantung khususnya produksi yang normal dan patologik.

## TEKNIK AUSKULTASI<sup>1,2,4</sup>

Bunyi jantung dapat didengar dengan menempatkan telinga langsung di atas dada penderita. Dengan stetoskop, auskultasi mudah, sopan dan bunyi terdengar lebih keras. Stetoskop untuk orang dewasa tidak dapat dipakai pada anak.



Gambar 1: Lokasi anatomik katup-katup dan tempat-tempat yang bunyi jantung terdengar paling baik (dikutip dari 3).

Dianjurkan memakai stetoskop dengan panjang selang sekitar 30 cm dan diameter bagian dalam selang kira-kira 1/8 inci. Ada 2 macam stetoskop yaitu berbentuk sungkup dan diafragma. Sungkup lebih baik menangkap bunyi dan bising jantung bernada rendah, diafragma untuk bunyi bernada tinggi.

Dalam proses auskultasi yang lebih penting dari stetoskop ialah pemeriksa. Ia harus mengetahui fisiologi dan patofisiologi kardiovaskuler sehingga dapat menentukan di mana mendengar dan bagaimana menginterpretasi bunyi dan bising jantung. Tempat-tempat di permukaan dada dengan intensitas, bunyi jantung paling kuat tidak selalu sesuai dengan lokasi anatomik katup-katup. Daerah katup mitral, lokalisasinya pada sela iga V kiri, katup pulmonal pada sela iga II kiri. Daerah katup aorta di sela iga II kanan dan katup trikuspid pada peralihan korpus sterni ke *processus xiphoideus*.

## Fonokardiografi

Rekaman bunyi/bising jantung dalam bentuk grafik di-

sebut fonokardiogram. Dengan fonokardiografi dapat dilihat gambaran intensitas/frekuensi bunyi dan bising jantung. Dapat juga merekam gerakan apeks, denyut yuguler dan denyut karotis. Fonokardiografi tidak dapat menggantikan auskultasi jantung dan tidak mempunyai tempat yang penting dalam kardiologi klinik, namun masih digunakan untuk keperluan pendidikan, penelitian dan membantu mengkonfirmasi hasil auskultasi dalam menegakkan diagnosis.

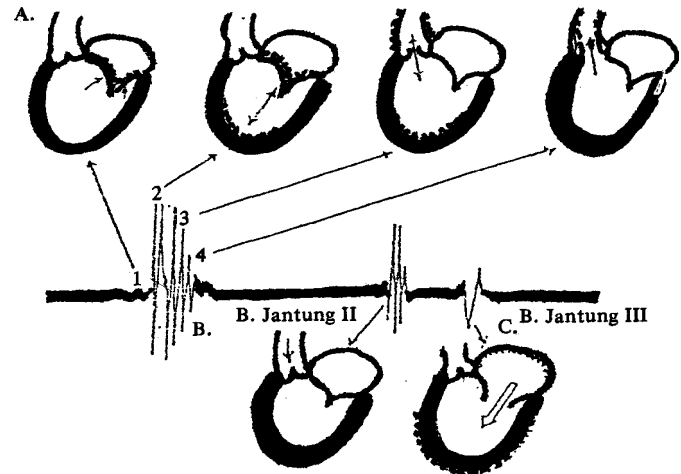
**PERANAN HEMODINAMIK UNTUK PRODUKSI BUNYI JANTUNG**

Bunyi adalah interpretasi subyektif dari sensasi-sensasi yang dihasilkan oleh getaran (vibrasi) yang mencapai alat pendengaran<sup>1</sup>. Darah dari tubuh perifer yang mengalir kembali ke jantung melalui vena kava superior dan vena kava inferior, menyebabkan atrium kanan dilatasi dan terisi. Proses yang sama terjadi simultan pada atrium kiri yang terisi dengan darah asal paru-paru melalui vena pulmonalis. Darah mengalir ke dalam kedua ventrikel melalui katup-katup atrioventrikuler yang terbuka karena kedua ventrikel dalam keadaan diastole. Tekanan secara konstan lebih tinggi dalam atrium daripada ventrikel. Menjelang akhir diastole (dalam fase presistole), atrium berkontraksi mengalirkan darah terakhir ke dalam kedua ventrikel. Sebagian besar pengisian ventrikel terjadi tanpa bantuan sistole atrium. Sekitar 0,2 detik sesudah sistole atrium, ventrikel berkontraksi dan hasilnya berupa penutupan tiba-tiba katup-katupmitral dan trikuspid yang menghasilkan bunyi jantung I.

Terjadi suatu periode pendek yang disebut interval isometrik kira-kira 0,04 detik yaitu saat katup-katup atrioventrikuler tertutup tetapi tekanan dalam kedua ventrikel belum cukup tinggi untuk membuka katup-katup semilunaris aorta dan pulmonal. Katup-katup tersebut akan terbuka bila tekanan dalam ventrikel mencapai tingkat tekanan diastolik dalam arteri pulmonalis dan aorta. Pada saat sistole ventrikel berakhir, tekanan dalam ventrikel turun menjadi nol, katupkatup semilunaris menutup keras menghasilkan bunyi jantung II dan katup-katup atrioventrikuler terbuka sehingga darah mengalir ke dalam kedua ventrikel dari atrium yang tekanannya telah cukup tinggi. Aliran darah yang cepat terjadi terutama pada awal diastole sebab pada saat itu kedua ventrikel hampir kosong dan terdapat perbedaan tekanan yang paling besar antara atrium dan ventrikel. Aliran yang cepat juga nampak pada presistole ketika kedua atria berkontraksi aktif. Siklus ini kemudian berulang pada setiap denyutan jantung<sup>3</sup>.

Dalam sistem kardiovaskuler, vibrasi disebabkan oleh 2 mekanisme umum<sup>1</sup> :

- a) percepatan atau perlambatan aliran darah.
- b) turbulensi yang timbul selama aliran darah yang cepat. Vibrasi atau bunyi oleh percepatan/perlambatan darah digolongkan sebagai bunyi jantung dan vibrasi oleh turbulensi darah dikelompokkan sebagai bising jantung. Sifat-sifat getaran pada sistem kardiovaskuler ditentukan oleh sifat dasar sistem kardiohemik (kombinasi darah dan dinding jantung). Sistem tersebut merupakan komponen primer untuk produksi getaran. Getaran-getaran di transmisi ke semua arah dan terdengar kalau mencapai dinding toraks dengan intensitas yang cukup besar serta frekuensi yang cukup tinggi<sup>1</sup>



Gambar 2: Gambaran skematik berbagai komponen bunyi jantung berdasarkan konsep vibrasi disebabkan oleh percepatan/perlambatan aliran darah dalam ruangan yang elastik (dikutip dari 4).

**BUNYI JANTUNG NORMAL**

Mekanisme terjadinya bunyi jantung khususnya bunyi jantung I masih diperdebatkan namun semua pihak setuju bahwa ini berhubungan dengan penutupan katup mitral/katup trikuspid yang terdengar paling baik di apeks<sup>3</sup>.

Bunyi jantung I dapat dibagi atas 4 komponen<sup>1,2</sup> :

- 1) Vibrasi berfrekuensi rendah dan intensitas kecil. Terjadi pada awal sistole ventrikel; darah mengalir ke arah atrium untuk menutup katup-katup atrioventrikuler. Vibrasi dan gerakan darah ini merupakan komponen I yang terjadi mendahului peninggian tekanan intraventriculer sebelum katup-katup atrioventrikuler tertutup/teregang.
- 2) Komponen II dengan frekuensi dan amplitudo tinggi, mulai terdengar bersamaan dengan saat gerakan darah yang menyebabkan katup atrioventrikuler yang tertutup menjadi amat regang sehingga aliran darah kembali ke arah ventrikel.
- 3) Komponen III mulai pada saat kontraksi ventrikel yang menyebabkan peninggian tekanan intraventriculer menjadi lebih besar daripada tekanan dalam aorta/pulmonalis dan darah bergerak ke arah katup-katup semilunaris. Oleh karena itu, bagian pertama dari darah yang bergerak ke luar dari ventrikel meregangkan bagian proksimal arteri-arteri tersebut. Pelebaran tiba-tiba segmen proksimal arteri dapat menyebabkan kembalinya darah ke arah ventrikel. Gerakan darah ke belakang dan ke depan di antara pangkal arteri dan ruang-ruang ventrikel ini yang menyebabkan komponen III bunyi jantung I. Frekuensi dan intensitasnya seperti pada komponen II.
- 4) Komponen IV berupa vibrasi lemah bernada rendah disebabkan oleh turbulensi darah yang mengalir cepat melalui aorta asendens/pulmonalis.

Biasanya hanya komponen II & III yang terdengar, disebut M<sub>1</sub> dan T<sub>1</sub>.

Bunyi jantung II didahului oleh getaran berfrekuensi

rendah mengiringi perlambatan dan aliran darah yang terbalik dalam aorta dan pulmonalis sebelum penutupan katup-katup semilunaris. Aliran darah yang terbalik terjadi pada saat ventrikel relaksasi yaitu pada saat tekanan dalam ventrikel turun secara drastis. Bagian bunyi jantung II terdengar mulai sejak penutupan dan teregangnya katup-katup semilunaris. Jadi sebenarnya bunyi jantung II disebabkan oleh perlambatan darah akibat proses penutupan katup-katup semilunaris aorta/pulmonal dan bukan oleh penutupan katup-katup tersebut. Walaupun demikian bunyi jantung II diberi nama  $A_2$  dan  $P_2$ . Pada bayi, anak dan dewasa muda, bunyi jantung II terdengar pecah pada inspirasi dan tunggal pada ekspirasi.

Bunyi jantung III terjadi pada akhir fase pengisian cepat. Penghentian tiba-tiba fase pengisian cepat menyebabkan seluruh sistem atrioventrikuler bergetar dengan frekuensi sangat rendah sebab ventrikel dalam keadaan relaksasi; terdengar 0,1—0,2 detik setelah bunyi jantung II.

### BUNYI JANTUNG ABNORMAL<sup>3</sup>

Kerasnya bunyi jantung berbeda-beda sesuai tebal dinding toraks dan diameter anteroposterior dada. Bunyi jantung terdengar paling keras pada penderita kurus dan redup pada orang gemuk. Kadang-kadang bunyi jantung kedengaran sangat lemah, bahkan sering tidak kedengaran. Supaya terdengar lebih baik, diusahakan posisi penderita demikian rupa sehingga jantung lebih dekat ke stetoskop. Misalnya duduk membungkuk ke depan atau tengkurap sambil menopang di atas siku. Pada emfisema, bunyi dan bising jantung amat lemah tetapi dapat didengar jelas di daerah xiphoid. Bunyi jantung I dan II juga melemah pada efusi perikard yang banyak, perikarditis konstriktiva dan miksudem, juga pada banyak penyakit beberapa menit/jam sebelum meninggal.

#### Kelainan bunyi jantung I<sup>2,3</sup>

Atrium berkontraksi 0,16—0,18 detik sebelum kontraksi ventrikel (interval P—R). Pada setiap sistole atrium, katup-katup atrio-ventrikuler terdorong ke dalam ventrikel, kemudian berangsur-angsur kembali ke *level* yang lebih tinggi. Akhirnya bersamaan dengan kontraksi ventrikel, katup tertutup dengan bunyi yang keras. Bila ventrikel berkontraksi sangat cepat sesudah kontraksi atrium, misalnya pada kasus-kasus dengan P—R 0,04—0,12 detik, maka daun-daun katup masih sangat rendah dan relaksasi. Keadaan ini menghasilkan bunyi keras waktu katup menutup. Sebaliknya bila ventrikel berkontraksi lebih lambat daripada normal sesudah kontraksi atrium (P—R 0,22—0,30 detik), daun-daun katup telah terangkat ke posisi yang lebih tinggi dan hampir menutup orifisium atrioventrikuler. Bunyi yang dihasilkan penutupan katup karena sistole ventrikel pada saat itu akan lemah. Jadi intensitas bunyi jantung I dapat dipakai untuk meramalkan panjangnya interval P—R. Kerasnya bunyi jantung I bergantung pada 2 hal:

- 1) posisi katup atrioventrikuler pada awal sistole ventrikel.
- 2) cepatnya penutupan katup-katup atrioventrikuler.

Bunyi jantung I mengeras misalnya pada stenosis mitral, hipertiroidi, anemi, demam, takikardi, ketegangan emosi. Jika keadaan ini tidak ada, berarti P—R lebih pendek daripada normal. Bunyi jantung I yang mengeras di daerah apeks tanpa takikardi, dapat disebabkan oleh stenosis mitral atau interval P—R yang pendek. Bunyi jantung I mengeras pada hipertiroidi

akibat penutupan tiba-tiba katup atrioventrikuler yang mengikuti kontraksi ventrikel yang hiperaktif. Keadaan yang sama terjadi pada anemi, emosi, demam dan takikardi.

Umumnya bunyi jantung I yang keras di apeks disebabkan stenosis mitral. Konstriksi katup mitral menyebabkan pengisian ventrikel berlangsung lama, sehingga tekanan yang tinggi dalam atrium berlangsung lama. Akibatnya katup terdorong jauh ke dalam ventrikel dalam jangka waktu lama. Selain itu volume darah dalam ventrikel kiri juga kurang pada waktu kontraksi. Keadaan ini mempercepat fase awal sistole dan penutupan katup dengan keras dan tiba-tiba. Pada defek septum atriorum, komponen  $T_1$  mengeras akibat stenosis trikuspid relatif. Epinefrin dan atropin dapat juga menyebabkan bunyi jantung I mengeras. Obat-obat ini meninggikan frekuensi dan meningkatkan sistole.

Bunyi jantung I melemah bila pada saat sistole ventrikel, posisi daun katup sudah setengah menutup. Hal ini ditemukan pada P—R yang memanjang (*first degree heart block*). Pada insufisiensi mitral bunyi jantung I melemah karena penutupan katup yang tidak sempurna. Keadaan lain dengan intensitas bunyi jantung I menurun misalnya pada trombosis koroner akut atau pada penderita yang hampir meninggal.

Sama halnya dengan bunyi jantung II, bunyi jantung I yang pecah, sering ditemukan sebagai hal yang normal. Nilai diagnostik pecahnya bunyi jantung I tidak terlalu besar, ini didengar baik pada apeks atau sepanjang batas kiri sternum. Derajat pecahnya bunyi jantung I bervariasi. Umumnya, bunyi jantung I yang pecah lebar di apeks mencurigakan adanya *bundle branch block* terutama yang kanan.

#### Kelainan bunyi jantung II<sup>2,3</sup>

Bunyi jantung II dapat mengeras pada beberapa keadaan normal dan banyak keadaan patologik. Komponen  $P_2$  terdengar keras pada dewasa muda sehat. Peningkatan tekanan a. pulmonalis menyebabkan komponen  $P_2$  mengeras yang terdengar pada interkostal II kiri. Demikian pula peninggian tekanan dalam aorta akan menyebabkan komponen  $A_2$  mengeras yang terdengar di interkostal II kanan. Umumnya peninggian intensitas satu komponen terdapat pada satu daerah yang sesuai saja, tetapi adakalanya terdengar pada dua tempat (aorta dan pulmonal). Dapat pula terdengar keras pada daerah pulmonal padahal asalnya dari aorta. Contoh penyakit hipertensi pulmonal dengan  $P_2$  keras ialah A—V canal, ASD, VSD, hipertensi pulmonal primer, payah jantung kiri. Komponen  $A_2$  mengeras pada koarktasio aorta, insufisiensi aorta reumatika dan stenosis aorta kongenital. Komponen  $P_2$  melemah pada stenosis pulmonal dan  $A_2$  melemah akibat stenosis aorta.

Bunyi jantung II terdengar tunggal kalau komponen  $P_2$  sangat lemah/tidak terdengar akibat penurunan aliran darah dalam a. pulmonalis, misalnya stenosis pulmonal berat, tetralogi Fallot, atresia pulmonal, atresia trikuspid, trunkus arteriosus.

Pecahnya bunyi jantung, salah satu atau keduanya khusus derajat ringan sebenarnya lebih sering terdengar daripada kenyataannya. Pecahnya bunyi jantung dapat lebar atau sempit, normal atau abnormal. Karena bunyi jantung I berhubungan dengan penutupan katup atrioventrikuler dan bunyi jantung II berhubungan dengan penutupan katup semilunaris aorta dan pulmonal maka derajat pecahnya ditentukan antara

lain oleh asinkronisasi penutupan katup-katup tersebut. Dalam praktek bunyi jantung II yang pecah lebih penting daripada bunyi jantung I. Pecahnya bunyi jantung II paling baik dinilai pada daerah pulmonal. Pada kebanyakan individu normal, bunyi jantung II pecah di daerah ini dipengaruhi pernapasan. Pada inspirasi, pecahnya lebih lebar, pada ekspirasi pecahnya lebih sempit atau menghilang. Ini disebabkan oleh pertambahan jumlah darah yang kembali ke jantung kanan pada saat inspirasi. Dengan demikian katup pulmonalis lambat tertutup sebab ventrikel kanan perlu waktu lebih lama untuk memompa jumlah darah yang bertambah. Pada ekspirasi terjadi hal yang sebaliknya.

Jadi keadaan yang menyebabkan ventrikel kanan tertunda berkontraksi akan menunda penutupan katup pulmonal. Mekanisme ini juga yang mendasari kejadian pada keadaan patologik. Juga ditekankan bahwa komponen P<sub>2</sub> lebih banyak bergerak sesuai respirasi daripada komponen A<sub>2</sub>. Bunyi jantung II pecah pada keadaan patologik misalnya **RBBB**, defek septum atriorum, stenosis pulmonal, gagal jantung kanan berat, insufisiensi mitral.

Fada RBBB aktivasi listrik jantung kanan tertunda sehingga kontraksi ventrikel kanan terlambat, akibatnya katup semilunaris pulmonalis terlambat menutup. Hal ini menyebabkan bunyi jantung II pecah lebar dan karena dipengaruhi oleh inspirasi, pecahnya lebih lebar akibat pengisian ventrikel kanan lebih banyak. Pada defek septum atriorum, isi ventrikel kanan juga bertambah, maka katup pulmonal lambat menutup. Ini menyebabkan bunyi jantung II pecah lebar yang tidak dipengaruhi oleh respirasi, disebut *wide fixed split*.

Pada stenosis pulmonal juga terdapat bunyi jantung II pecah lebar pada daerah pulmonal karena peninggian tekanan dalam ventrikel kanan dan terlambatnya mekanisme penutupan katup pulmonal. Derajat pecahnya bunyi jantung II berkorelasi dengan beratnya stenosis pulmonal. Makin berat stenosis makin lebar pecahnya bunyi jantung II. Bunyi jantung II yang pecah lebar di daerah pulmonal terdapat pula pada gagal jantung kanan berat akibat kontraksi ventrikel kanan lemah.

Pada insufisiensi mitral ada kebocoran katup yang inkompeten menyebabkan berkurangnya kekuatan dan singkatnya ejeksi sistolik melalui katup aorta. Pada insufisiensi mitral yang berat, faktor-faktor tersebut mengakibatkan katup aorta tertutup lebih awal daripada normal dan menghasilkan bunyi jantung pecah lebar.

Bunyi jantung II disebut pecah paradoksal bila katup semilunar aorta tertunda tertutup. Pecah paradoksal menjadi lebih lebar pada ekspirasi, keadaan ini dijumpai pada LBBB, PDA, stenosis aorta berat, hipertensi arterial.

### **BUNYI JANTUNG III<sup>1,2,3</sup>**

Bunyi jantung III bersifat redup, dengan pemeriksaan hati-hati dapat terdengar pada awal diastole beberapa saat setelah bunyi jantung II. Bunyi jantung III normal sampai umur 20 tahun, jarang sesudah umur 30 tahun. Bila terdengar pada umur 40—60 tahun perlu dicurigai adanya dekompensasi kordis. Belum jelas mengapa bunyi jantung III ditemukan normal pada orang muda dan orang yang lebih tua dengan dekompensasi kordis.

Penyebab bunyi jantung III masih spekulatif. Umumnya dipikirkan hasil getaran ventrikel atau *chordae tendinae*, atau oleh gerakan naik dari katup atrioventrikuler. Bunyi jantung

III mengeras pada inspirasi normal karena pengisian ventrikel yang bertambah, dan meredup pada ekspirasi normal.

### **BUNYI JANTUNG IV<sup>2,3</sup>**

Terjadi akibat deselerasi darah pada saat pengisian ventrikel oleh kontraksi atrium sehingga disebut pula bunyi atrium. Bernada sangat rendah dan terdengar jelas pada apeks, dekat xiphoid atau pada *suprasternal notch* (bunyi jantung IV atrium kid) atau pada batas kiri sternum dan prekordium kanan (bunyi jantung IV atrium kanan). Normal tidak terdengar pada bayi dan anak. Bunyi jantung IV dapat terdengar pada beberapa keadaan patologik misalnya bunyi jantung IV atrium kanan pada dilatasi ventrikel, hipertrofi ventrikel, fibrosis miokardium dan bunyi jantung atrium kiri pada stenosis pulmonal atau hipertensi pulmonal.

### **IRAMA DERAP (GALLOP RHYTHM)**

Istilah irama derap digunakan untuk bunyi jantung rangkap tiga yang menyerupai derap lari seekor kuda. Irama derap disebabkan adanya satu atau lebih bunyi ekstra. Penting untuk membedakan apakah bunyi ekstra terjadi pada saat sistole atau diastole. Irama derap protodiastolik terdiri atas bunyi jantung I, II, III. Irama derap presistolik terdiri atas bunyi jantung IV, I, II. Bila terdiri atas bunyi jantung III dan IV disebut irama derap sumasi. Irama derap pada neonatus menunjukkan adanya gagal jantung, juga ditemukan pada miokarditis.

### **OPENING SNAP<sup>3</sup>**

Ada dua jenis yakni yang dijumpai pada stenosis mitral dan pada stenosis trikuspid. *Opening snap* katup mitral terjadi akibat pembukaan valvula mitral yang stenotik pada saat pengisian ventrikel di awal diastole. *Opening snap* katup trikuspid timbul karena pembukaan katup trikuspid yang stenotik pada awal diastole ventrikel. Yang lebih bernilai untuk diagnostik ialah *opening snap* katup mitral. *Opening snap* tidak terdapat pada anak, hanya pada orang dewasa.

### **KLIK<sup>2,5</sup>**

Klik ialah bunyi detakan pendek bernada tinggi. Klik ejeksi sistole dini terdengar segera sesudah bunyi jantung I. Nadanya lebih tinggi daripada bunyi jantung I. Klik ejeksi disebabkan oleh dilatasi aorta dan a.pulmonal secara tiba-tiba. Klik ejeksi sistolik pulmonal yang terdengar pada bagian bawah jantung terdapat pada hipertensi pulmonal, stenosis pulmonal, dilatasi a.pulmonal sedangkan ejeksi sistolik aorta yang terdengar pada semua permukaan jantung ditemukan pada koarktatio aorta, stenosis aorta, insufisiensi aorta dan hipertensi sistemik. Dapat didengar pada batas kiri sternum. Klik middiastolik dijumpai pada prolapsus katup mitral.

### **RINGKASAN**

Bunyi jantung ialah vibrasi pendek yang timbul oleh getaran sistem kardiohemik. Bunyi jantung I dan II merupakan bunyi jantung normal, demikian pula bunyi jantung III sampai umur 20 tahun.

Terjadi bunyi jantung I dihubungkan dengan penutupan katup-katup atrioventrikuler dan bunyi jantung II dengan penutupan katup semilunaris aorta dan pulmonal.

Bunyi jantung IV, *opening snap*, irama derap dan klik

umumnya terdapat pada keadaan patologik.

#### KEPUSTAKAAN

1. Rushmer RF. Heart sounds. Cardiovascular dynamics, 2nd ed. WB Saunders Co. Philadelphia—London, pp 307—18, 1961.
2. Sudigdo Sastroasmoro, Ismet N, Oesman & Bambang Madiyono. Auskultasi jantung dan fonokardiografi. Naskah Lengkap Pen-
3. Levine SA, Harvey WP. Heart sounds. Clinical auscultation of the heart 2nd ed. WB Saunders Co. Philadelphia—London, 1959; pp. 13—67.
4. Mayor RH, Deip MH. Auscultation of the heart. Physical Diagnosis. 6th ed. WB Saunders Co. Philadelphia—London: 1962; pp. 179-80.
5. Jordan SC. Clinical examination of the heart and the reliability of physical signs. Medicine Internat. 1985; 2: 667—70.



# Epidemiologi Hipertensi

Azrul Azwar

Bagian Ilmu Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,  
Jakarta

## PENDAHULUAN

Secara sederhana epidemiologi dapat diartikan sebagai suatu ilmu yang mempelajari tentang jumlah dan penyebaran penyakit pada masyarakat serta faktor-faktor yang mempengaruhinya. Dari batasan yang seperti ini segeralah terlihat bahwa epidemiologi berbeda dengan ilmu kedokteran klinik, karena objek perhatian epidemiologi bukanlah perorangan, melainkan suatu kelompok manusia sebagai suatu masyarakat. Tergantung dari ruang lingkup yang dipelajari, epidemiologi dapat dibedakan atas dua macam yakni epidemiologi deskriptif jika hanya mempelajari tentang jumlah dan penyebaran penyakit serta epidemiologi analitik jika telah pula mempelajari tentang faktor-faktor yang mempengaruhi jumlah dan penyebaran penyakit dalam masyarakat.

Gambaran tentang jumlah penyakit dalam epidemiologi disimbolkan dengan angka insidens dan prevalens. Angka insidens lebih menunjuk kepada derajat penularan suatu penyakit, sedangkan angka prevalens lebih menunjuk kepada beban upaya kesehatan. Penyebaran penyakit dalam epidemiologi sering dibedakan atas tiga macam yakni penyebaran menurut ciri-ciri manusia, tempat dan waktu. Penyebaran menurut ciri-ciri manusia yang lazim dipergunakan adalah menurut umur, jenis kelamin, suku bangsa, ras, kerentanan tubuh terhadap penyakit, pendidikan, pekerjaan dan status sosial lainnya. Penyebaran menurut tempat dibedakan atas penyebaran lokal, nasional, regional dan internasional. Sedangkan penyebaran menurut waktu adalah yang menggambarkan perubahan siklik suatu penyakit, apakah bersifat menetap sepanjang waktu, berubah menurut perubahan waktu dan ataupun musim. Perpaduan antara jumlah dan penyebaran penyakit ini dapat menggambarkan keadaan suatu penyakit, apakah bersifat endemi, epidemi, pandemi ataupun sporadik. Ambil contoh untuk pandemi misalnya, di sini penyakit menyerang banyak orang (jumlah dan ciri manusia), dalam suatu wilayah yang luas (tempat) serta dalam saat yang singkat

(waktu).

Jika dibandingkan dengan epidemiologi analitik, maka epidemiologi deskriptif yang memberikan keterangan tentang jumlah dan penyebaran penyakit tersebut lebih bersifat sederhana. Karena itulah sering disebutkan, pekerjaan epidemiologi deskriptif seyogyanya dilanjutkan dengan epidemiologi analitik, karena dengan epidemiologi analitik akan dapat dikumpulkan pelbagai keterangan untuk memberikan jawaban yang tuntas tentang keadaan suatu penyakit. Epidemiologi analitik memang mengkaji secara lebih mendalam ada atau tidaknya hubungan antara sebab dengan akibat dari munculnya suatu penyakit.

Sekalipun epidemiologi deskriptif lebih sederhana daripada epidemiologi analitik, bukanlah berarti lebih mudah dilakukan. Masalah utama yang ditemukan pada epidemiologi deskriptif adalah pada pengumpulan data, baik yang menyangkut sumber, jumlah data yang dikumpulkan dan ataupun cara pengumpulan data yang dipergunakan. Jika pengumpulan data ini tidak tepat, tentu mudah diperkirakan bawa kesimpulan yang dihasilkanpun tidak tepat pula.

Teknik pengumpulan data pada epidemiologi deskriptif banyak macamnya. Yang sering dipergunakan adalah survai penyakit yang dibedakan pula atas survai insidens dan survai prevalens serta teknik survailens. Pada survai penyakit akan didapatkan gambaran tentang frekuensi penyakit melalui pelaksanaan survai yang dirancang khusus, sedangkan pada survailens, gambaran tersebut diperoleh melalui pencatatan sistematis yang dilakukan secara berkelanjutan.

## BEBERAPA PENELITIAN EPIDEMIOLOGI HIPERTENSI DI INDONESIA

Dari banyak penelitian epidemiologi hipertensi yang pernah dilakukan di Indonesia, agaknya yang tampak menonjol adalah penelitian epidemiologi deskriptif. Di sini para peneliti melakukan pengumpulan data dengan mempergunakan teknik

\*) Disampaikan pada Simposium Beberapa Aspek Hipertensi, FKUI, Jakarta 13 Juli 1985

survai prevalens dengan menetapkan kelompok masyarakat tertentu dan lokasi tertentu sebagai objek penelitian. Beberapa penelitian yang seperti ini misalnya yang dilakukan oleh A. Ganie dkk untuk penduduk berusia 13 tahun ke atas di Sekayu, Palembang, Syakib Bakrie dkk untuk penduduk berusia 20 tahun ke atas di daerah sekitar Ujung Pandang dan Saharman Leman dkk untuk penduduk berusia 12 tahun ke atas di Kenagarian Talang, Solok.

Dipilihnya teknik survai prevalens dalam pengumpulan data memang dipandang tepat. Di samping penyakit hipertensi bukan bersifat penyakit infeksi dan karena itu lebih sesuai jika angka prevalens yang dikumpulkan, juga karena banyak penderita hipertensi tidak mempunyai keluhan, dan karena itu tidak akan memberikan gambaran yang sebenarnya jika pengumpulan data dilakukan hanya dari catatan medik penderita yang berkunjung ke suatu fasilitas kesehatan.

Sayangnya sebagaimana dapat dilihat dari ketiga contoh penelitian di atas, belum terdapat keseragaman dalam melakukan penelitian. A. Ganie dkk meneliti penduduk yang berusia di atas 13 tahun, Syakib Bakrie dkk menetapkan objek penelitiannya semua penduduk yang berusia di atas 20 tahun, sedangkan Saharman Leman dkk memilih penduduk yang berusia di atas 12 tahun.

Lebih lanjut cara pengambilan data juga tidak sama antara satu peneliti dengan peneliti lainnya. Saharman dkk mengukur tekanan darah sebanyak 1 kali dengan posisi berbaring, Agus Tessa dkk mengukur tekanan darah sebanyak 3 kali dengan posisi duduk, sedangkan Ketut Suwitra dkk mengukur tekanan darah sebanyak 1 kali dengan posisi mencoba duduk.

Cara menetapkan penderita hipertensi juga tidaklah sama. Ketut Suwitra dkk menetapkan kasus hipertensi bila tekanan darah di atas 89/139 mmHg, sedangkan peneliti-peneliti lainnya mempergunakan pedoman di atas 95/160 mmHg. Hal yang sama juga ditemukan dalam menetapkan kasus hipertensi *borderline*, karena Endang Susalit, Syakib dkk dan Sugiri dkk mempergunakan patokan untuk tekanan sistolik antara 140—159 mmHg dan tekanan diastolik antara 90—94 mmHg, sedangkan A. Ganie dkk mempergunakan pedoman untuk tekanan sistolik antara 140—160 mmHg dan tekanan diastolik antara 90—95 mmHg.

Ketiga hal di atas dan ditambah dengan kemungkinan terdapatnya kesalahan dalam membaca angka serta tidak tercantumnya waktu penelitian, menyebabkan agaknya sulit untuk mendapatkan gambaran tentang penyakit hipertensi di Indonesia. Sebenarnya jumlah dan penyebaran penyakit hipertensi untuk masyarakat Indonesia, sampai saat ini memang belum diketahui dengan pasti.

#### BEBERAPA DATA EPIDEMIOLOGI HIPERTENSI

Sekalipun sulit untuk mengambil kesimpulan tentang jumlah dan penyebaran penyakit hipertensi di Indonesia, karena beberapa penelitian epidemiologi deskriptif yang telah dilakukan tidak dapat dibandingkan tanpa ditemukan adanya kesalahan, dan apalagi untuk mengetahui faktor-faktor penyebabnya, karena penelitian epidemiologi analitik belum banyak dilakukan, namun dari beberapa data yang ada, dapatlah ditarik sedikit gambaran tentang keadaan hipertensi di Indonesia baik yang menyangkut jumlah dan/atau yang menyangkut penyebarannya

#### 1) Jumlah penderita hipertensi

Syakib Bakri dkk berhasil meringkaskan beberapa hasil penelitian epidemiologi deskriptif yang pernah dilakukan di beberapa daerah di Indonesia. Ringkasan tersebut dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Prevalensi Hipertensi di beberapa Daerah di Indonesia+)

No.	Daerah Penelitian	Sifat masyarakat	Prevalensi (%)
1.	Ujung Pandang	urban	6,50 — 8,00
2.	Ujung Pandang	industri	11,29
3.	Ujung Pandang	nelayan	9,45
4.	Ujung Pandang	petani	7,29
5.	Semarang	urban	8,20
6.	Randublatung—Jateng	rural	8,60
7.	Kalirejo—Jateng	rural	1,80
8.	Bondo—Jateng	rural	11,20
9.	Pulau Karimunjawa—	rural	11,80
10.	Sumberpucung—Jatim	rural	11,20
11.	Jakarta	urban	14,20
12.	Sukabumi	urban	28,60
13.	Arun—Aceh	rural	5,30
14.	Padang	urban	7,30
15.	Talang—Sumbar	urban	17,80
16.	Silungkang—Sumbar	rural	19,40
17.	Bungus—Sumbar	petani	6,30
18.	Bungus—Sumbar	nelayan	8,30
19.	Pakanbaru	rural	9,50
20.	Kedisan—Bali	rural	11,50
21.	Lembah Baliem—Irija	rural	0,65

+ ) *Dikutip dan disederhanakan dari: Prevalensi hipertensi pada beberapa kelompok masyarakat di Ujung Pandang dan sekitarnya; Syakib Bakri dkk; 1984.*

Sekalipun data di atas cukup menarik untuk diperhatikan, namun untuk menarik kesimpulan tentang prevalensi hipertensi untuk seluruh Indonesia belumlah dapat dilakukan. Hal ini disebabkan karena terdapatnya beberapa perbedaan dalam penelitian yang dilakukan seperti telah diuraikan di atas. Beberapa penulis memang telah memperkirakan prevalensi tersebut. Agaknya angka yang disepakati adalah berkisar antara 0,65 — 28,6 %.

Membandingkan prevalensi hipertensi di Indonesia dengan beberapa negara lainnya juga tidak mudah. Sebagai gambaran saja, berikut ini dikemukakan prevalensi hipertensi di beberapa negara yang berhasil dikumpulkan; seperti dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Prevalensi Hipertensi di Beberapa Negara

No.	Negara	Penulis	Prevalensi(%)	Tahun
1.	Singapura	Yik dkk	20,2	1974
2.	Tawian	Chang dkk	9,3	1972
3.	RRC	Wu dkk	5 — 10	1976
4.	Kep. Polinesia	Prior dkk	4,4 — 36,0	1973
5.	Jepang	Kimura	15 — 22	1973
6.	Israel	Mandes dkk	15,4	1973
7.	Kuba	WHO	15,5	1975
8.	Australia	—	9,0	—
9.	Amerika Serikat	—	15 — 20	—
10.	Kanada	—	14,9	—
11.	Filipina	—	14,4	—
12.	Korea	—	10,5	—
13.	Hong Kong	—	7,5	—
14.	Thailand	—	1,36	—

2) Penyebaran penyakit menurut ciri manusia

Semua penelitian epidemiologi hipertensi yang dilakukan di Indonesia mencoba melihat penyebaran penyakit hipertensi menurut ciri-ciri manusia yang sayangnya masih terbatas karena yang ditinjau baru dari sudut golongan umur dan jenis kelamin saja. Sedangkan ciri-ciri lainnya seperti suku bangsa, ras, kerentanan tubuh terhadap penyakit, pendidikan, pekerjaan dan status sosial lainnya masih jarang yang membahas, kecuali mungkin untuk pekerjaan dan status sosial lainnya, yang datanya diperoleh secara tidak langsung yakni dengan menetapkan daerah ataupun kelompok masyarakat tertentu sebagai objek penelitian.

Penyebaran hipertensi menurut golongan umur, agaknya terdapat kesepakatan dari para peneliti di Indonesia. Disimpulkan bahwa prevalensi hipertensi akan meningkat dengan bertambahnya umur. Sebagai gambaran saja, berikut ini dikutipkan salah satu hasil penelitian tentang penyebaran menurut umur tersebut, seperti dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Frekuensi Hipertensi Menurut Golongan Umur\*)

No.	Golongan umur (tahun)	Prevalensi (%)
1.	20 — 29	6,10
2.	30 — 39	6,70
3.	40 — 49	10,10
4.	50 — 59	10,20
5.	di atas 60	13,00
	Seluruh umur	8,60

\*) Dikutip dan disederhanakan dari: *Survai hipertensi pada suatu masyarakat pedesaan; Boedi Rahardjo dkk, 1974.*

Penyebaran hipertensi menurut jenis kelamin tidaklah sama antara satu peneliti dengan peneliti lainnya. A. Ganie dkk menyimpulkannya seperti dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Frekuensi Hipertensi Menurut Jenis Kelamin\*)

No.	Peneliti dan tempat	Laki-laki	Wanita	Jumlah
1.	Syafril — Silungkang	24,2	17,4	19,4
2.	Sabot-man — Solok	18,6	17,4	17,8
3.	Ketut Suwitra — Bali	13,67	10,23	11,57
4.	Agus Tessy — U.	9,05	9,75	9,45
5.	Harmaji — Pendrikan	7,5	10,9	9,3
6.	Sugiri — Blora	9,2	11,9	8,6
7.	Naiborhu — Aceh	4,27	6,25	5,3
8.	A. Ganie — Sekayu	5,6	7,7	6,7

\*) Dikutip dan disederhanakan dari: *Survai pengukuran tekanan darah dan prevalensi hipertensi di daerah Sekayu propinsi Sumatera Selatan; A. Ganie dkk; 1983.*

Dari data di atas segera terlihat bahwa di beberapa daerah prevalensi hipertensi lebih tinggi pada laki-laki (Silungkang, Solok dan Bali) tetapi di beberapa daerah lainnya prevalensi ini lebih tinggi pada wanita (Pendrikan, Blora dan Sekayu). Keterangan tentang faktor yang mempengaruhinya tidaklah dimiliki, karena memang penelitian epidemiologi yang analitik tidak dilakukan.

3) Penyebaran penyakit menurut tempat

Data yang dikemukakan pada tabel 1, tabel 2 dan tabel 4 sekaligus menggambarkan penyebaran hipertensi menurut

tempat, baik untuk Indonesia (tabel 1 dan tabel 4) ataupun dunia (tabel 2). Sayangnya dari data di atas tidak dapat ditarik kesimpulan yang menyeluruh, karena terdapatnya perbedaan dalam melakukan penelitian dan waktu melakukan penelitian. Yang dapat disimpulkan adalah bahwa penyakit hipertensi ditemukan di semua daerah di Indonesia dengan prevalensi yang cukup tinggi.

4) Penyebaran penyakit menurut waktu

Data seperti yang tercantum pada tabel 1, tabel 2 dan tabel 4 adalah data penelitian pada suatu saat, sehingga tidak diketahui apakah prevalensi hipertensi meningkat atau turun jika dibandingkan dengan keadaan sebelumnya. Kalau kesimpulan untuk tiap tempat penelitian saja sulit dilakukan, konon lagi untuk seluruh Indonesia, karena memang penelitian yang dirandang khusus untuk hal ini masih belum dilakukan.

Yang baru dapat ditarik kesimpulan dari data di atas adalah hipertensi bersifat penyakit endemik di Indonesia. Apakah akan menjadi epidemi atau pandemi, perlu dilakukan kajian ulang secara serentak di seluruh tanah air.

5) Faktor-faktor yang mempengaruhi,

Secara klinik penyebab timbulnya hipertensi bukanlah merupakan rahasia lagi. Tetapi secara epidemiologis, terutama yang dikaitkan dengan penyebarannya menurut ciri-ciri manusia, tempat dan waktu merupakan bidang yang masih memerlukan pengkajian yang lebih seksama. Penelitian epidemiologi deskriptif yang saat ini dilakukan memang ada yang telah melakukan uji kemaknaan untuk beberapa variabel yang dipandang sebagai sebab dan akibat, seperti misalnya Endang Susalit untuk golongan umur dan jenis kelamin, tetapi kesimpulan yang didapatkan baru merupakan asosiasi statistik, belum asosiasi kausal dan apalagi asosiasi kausal langsung dan tidak langsung.

**KESIMPULAN**

1) Epidemiologi sebagai suatu ilmu khusus yang mempelajari tentang jumlah dan penyebaran penyakit pada manusia serta faktor-faktor yang mempengaruhinya, mempunyai peranan besar dalam menggambarkan besar dan luasnya suatu penyakit yang ada di masyarakat.

2/ Data yang diperoleh akan besar manfaatnya dalam melakukan penanggulangan, terutama pada tahap penyusunan rencana dan penilaian program.

3) Di Indonesia telah dilakukan beberapa penelitian epidemiologi hipertensi, tetapi penelitian tersebut baru bersifat epidemiologi deskriptif.

4) Ditemukan kesulitan dalam menarik kesimpulan jumlah dan penyebaran hipertensi secara nasional, karena penelitian yang dilakukan tersebut tidak seragam.

5) Prevalensi hipertensi berbeda antara satu daerah dengan daerah lainnya. Ada kesan prevalensi hipertensi akan meningkat dengan penambahan umur, tetapi prevalensinya menurut jenis kelamin berbeda antara satu peneliti dengan peneliti lainnya. Penyebaran hipertensi menurut ciri-ciri manusia lainnya serta penyebaran menurut waktu belum banyak diketahui.

6) Disarankan untuk melakukan standarisasi penelitian epidemiologi deskriptif yang akan dilakukan dan jika mungkin disarankan pula untuk dapat melakukan penelitian epidemiologi analitik

### KEPUSTAKAAN

1. Barker DJP. Practical epidemiology. The English Language Book Society, Edinburg, 1976.
2. Friedman GD. Primer of epidemiology. McGraw Book Comp.; New York, 1974.
3. Fox JP et al. Epidemiology man and disease. The MacMillan Comp.; New York, 1970.
4. KOPAPDI III; Naskah lengkap Kopapdi III. Bandung; 1975.
5. KOPAPDI V; Naskah lengkap Kopapdi V. Semarang; 1981.
6. KOPAPDI VI; Naskah lengkap Kopapdi VI; Jatarta; 1984.
7. MacMahon B, Pugi TF. Epidemiology principles and methods. Utile, Brown and Co., Boston; 1970.
8. White KL, Henderson NM. Epidemiology as a fundamental science. Oxford University Press; New York; 1976.



# Hereditas pada Hipertensi

R.P. Sidabutar

Sub Bagian Ginjal & Hipertensi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSCM,  
Jakarta

Hipertensi esensial sampai sekarang dianggap tidak mempunyai satu etiologi, melainkan dipengaruhi oleh beberapa faktor. Dengan demikian hipertensi esensial sering disebut sebagai suatu penyakit multifaktorial atau suatu keadaan beretiologi mozaik. Istilah etiologi mozaik, dikemukakan oleh Page<sup>1</sup> yang menggambarkan berbagai faktor, yang turut berperan dalam terjadinya hipertensi dan saling mempengaruhi.

Pada permulaan abad ini, berbagai penyelidik menunjukkan adanya komponen keluarga pada hipertensi esensial. Weitz<sup>2</sup> memisahkan secara kualitatif golongan normotensi dengan golongan hipertensi dan menemukan kenyataan bahwa data keluarga sesuai dengan penurunan otosomal dominan. Pickering dkk. mengemukakan hipotesis kuantitatif yang didasarkan pada suatu model poligenik<sup>3</sup>. Di lain pihak Platt berpendapat, bahwa faktor yang diturunkan pada hipertensi adalah faktor tunggal, dan bahwa tekanan darah dalam populasi berdistribusi bimodal<sup>4</sup>. Perdebatan mengenai distribusi unimodal atau bimodal ini berlangsung berpuluh tahun dan tidak terpecahkan di saat itu, oleh karena tidak adanya teknik yang lebih baik untuk menganalisis berbagai data statistik yang ada. Pada masa itu timbul kesan seakan-akan distribusi hipertensi di populasi memang unimodal dan bahwa faktor yang diturunkan adalah bersifat poligenik, karena memang tidak ada satupun studi populasi yang menunjukkan distribusi bimodal. Debat ini terbuka kembali karena munculnya kenyataan baru baik dari segi penelitian statistik maupun dari berbagai studi eksperimental dan epidemiologik.

## Tes statistik

Kemampuan yang lebih baik dalam berbagai tes statistik membuka kembali kemungkinan menilai data populasi yang lama dan yang baru. Ada dua kenyataan yang menyokong adanya suatu subpopulasi hipertensi. Pertama, bila data yang

ada memadai, logaritma dari suatu distribusi bimodal lebih sesuai untuk tekanan darah pada suatu populasi. Kedua, bila populasi diperiksa kembali, fenomena regresi ke arah *mean*, menghasilkan sokongan kepada pendapat bahwa ada suatu subpopulasi dalam *mode* tersendiri dan *mean* tersendiri.

## Percobaan binatang

Di masa belakangan ini, berbagai turunan bintang percobaan yang hipertensif dapat dipelihara. Kemungkinan ini membuka kesempatan membuat berbagai percobaan binatang yang dapat menerangkan hereditas dan aspek genetik pada hipertensi. Salah satu diantaranya adalah percobaan yang dilakukan Bianchi<sup>5</sup> pada tikus. Bila ginjal tikus genetik hipertensif ditransplantasikan pada tikus normotensif, tekanan darah akan meningkat. Sebaliknya, bila ginjal tikus normotensif ditransplantasikan pada tikus hipertensif, tekanan darah menurun.

## Kenyataan pada manusia

Luft dkk. mengemukakan bahwa golongan kulit hitam yang normotensif mempunyai presor respons yang lebih nyata terhadap pembebanan garam daripada golongan kulit putih<sup>6</sup>. Penyelidikan Skrabal dkk. pada mahasiswa yang orangtuanya hipertensif menunjukkan penurunan tekanan darah yang lebih menyolok bila diberi diet rendah garam dan tinggi kalium, dibandingkan dengan yang orangtuanya tidak hipertensif<sup>7</sup>. Kenyataan yang hampir sama ditemukan oleh Holly dkk. yaitu bahwa mahasiswa yang mempunyai riwayat keluarga hipertensi menunjukkan penurunan tekanan darah yang lebih nyata bila diberi kalium dibandingkan dengan mahasiswa yang tidak ada riwayat hipertensi dalam keluarganya.<sup>8</sup> Ada juga studi yang tidak menunjukkan kenyataan di atas, misalnya studi Burstyn dkk.<sup>9</sup> Salah satu defek yang

\*) Disampaikan pada Simposium Beberapa Aspek Hipertensi, FKUI, Jakarta 13 Juli 1985

ditemukan pada golongan hipertensif adalah defek transportasi natrium di tingkat sel. Berbagai studi (Woods dkk. 1981, Haegerty dkk. 1982), menunjukkan adanya perbedaan transport natrium pada penderita hipertensi esensial dibandingkan dengan golongan normotensif, walaupun tidak diterangkan bagaimana terjadinya perbedaan tersebut.<sup>10,11</sup> Penyelidik lain menunjukkan kadar natrium intrasel yang lebih tinggi pada manusia yang mempunyai riwayat keluarga hipertensi dibandingkan dengan yang tidak<sup>12</sup>.

### Lingkungan

Stres yang berasal dari lingkungan mempunyai pengaruh terhadap timbulnya hipertensi. Penyelidikan dan diskusi mengenai hal ini selalu mengambang karena tidak adanya tolak ukur yang dapat diterima. Tetapi berbagai penyelidik menemukan adanya respons kardiovaskuler yang lebih terhadap pengaruh lingkungan pada golongan yang mempunyai riwayat keluarga hipertensi dibandingkan dengan yang tidak<sup>13,14</sup>. Peningkatan tekanan darah tersebut terjadi karena peningkatan resistensi perifer. Demikian pula ditemukan peningkatan tekanan darah yang lebih pada latihan menghitung dan latihan badan isometrik oleh golongan dengan riwayat keluarga hipertensif dibandingkan dengan yang tidak<sup>12,15</sup>.

### Studi genetik

Berbagai studi genetik dikemukakan untuk mencoba menerangkan hereditas pada penderita hipertensi esensial. Pada dasarnya studi-studi tersebut mengemukakan tiga kemungkinan utama yaitu model poligenik, model ambang dan hipotesis dominan.

Penurunan poligenik pada suatu perantai kuantitatif, seperti tekanan darah, mengumpamakan berbagai faktor, turunan dan didapat dan berpengaruh sendiri-sendiri, menghasilkan distribusi yang berkorelasi pada keluarga penderita. Distribusi perantai ini pada populasi umum adalah kontinu dan merupakan ekspresi interaksi gen 'biasa' dengan berbagai faktor lingkungan. Derajat kesamaan kuantitatif di antara keluarga, yang dihitung dengan korelasi dan koefisien regresi, ternyata proporsional dengan jumlah gen yang sama-sama dipunyai individu anggota keluarga. Model poligenik telah dites dengan data epidemiologik, membandingkan distribusi tekanan darah golongan hipertensif dan kontrol. Ditemukan tiga kenyataan :

- 1) Distribusi tekanan darah pada keluarga penderita hipertensi, dibandingkan dengan golongan normotensif, menunjukkan bahwa tekanan darah rata-rata keluarga hipertensi signifikan lebih tinggi dari tekanan darah rata-rata pada semua umur golongan normotensif.
- 2) Setelah disesuaikan dengan umur dan kelamin, ditemukan bahwa keluarga derajat pertama dari penderita hipertensi mempunyai tekanan darah yang mirip satu sama lain dari yang terendah sampai yang tertinggi. Makin tinggi tekanan darah penderita, makin tinggi tekanan darah keluarga.
- 3) Derajat kemiripan tekanan darah di antara keluarga, merupakan fungsi dari derajat hubungan keluarga. Keluarga derajat pertama (orang tua, saudara kandung), menunjukkan korelasi dan koefisien regresi yang lebih tinggi dibandingkan dengan keluarga derajat dua (paman) dan keluarga derajat tiga (keponakan).

Kenyataan yang menyokong penurunan poligenik ini sudah dibuktikan pada studi longitudinal. Penderita hipertensi me-

nunjukkan derajat tekanan darah yang lebih tinggi sepuluh tahun sebelum hipertensi didiagnosis, bila dibandingkan dengan kontrol. Jadi kemungkinan penurunan poligenik tekanan darah pada manusia, disokong oleh suatu pengaruh genetik kontinu yang menetap sepanjang umur.

Model poligenik mengemukakan bahwa tidak ada perbedaan yang tegas antara normotensi dan hipertensi karena distribusi tekanan darah pada populasi tidak menunjukkan pembagian yang jelas pada skala harga-harga.

Alternatif lain dari hipotesis poligenik ini disebut model ambang. Pengertian dasar konsep ini adalah bahwa memang ada perbedaan antara normotensi dan hipertensi bila melewati limit maksimal normal yang menetap, tetapi risiko untuk timbulnya hipertensi mempunyai distribusi kontinu dengan suatu ambang. Ada suatu peralihan dari normal ke abnormal, melalui suatu ambang yang menetap. Di atas ambang ini hipertensi ada dan merupakan efek kumulatif dari gen minor. Model ini telah dites pada keluarga-keluarga berbagai suku. Dengan mempergunakan kelompok sampel saudara kandung, keponakan dan orang lain dilakukan analisis yang menghasilkan kesimpulan yang lebih cenderung kepada model ambang daripada model poligenik serta lebih cenderung sesuai dibandingkan dengan model monogenik dominan atau monogenik resesif.

Hipotesis yang mengemukakan bahwa tekanan darah diturunkan sebagai suatu karakteristik, tidak menyampingkan kemungkinan bahwa satu atau lebih gen mayor mungkin mempengaruhi distribusi yang kontinu. Dari beberapa model monogenik, hipotesis otosomal dominan diduga merupakan hipotesis yang paling mungkin. Kemungkinan gen dominan disokong oleh beberapa kenyataan, satu di antaranya adalah hasil studi tentang patogenesis hipertensi esensial pada tingkat membran sel.

Fluks kation yang abnormal ditemukan pada eritrosit penderita hipertensi esensial. Pada eritrosit manusia konsentrasi natrium intrasel tergantung dari imbalanced natrium yang dipompakan keluar oleh pompa natrium-kalium dengan masuknya natrium secara pasif. Di samping itu ada pula sistem kotransport yang menggandengkan gerakan natrium dan kalium baik arah masuk maupun arah ke luar melewati membran sel. Dalam keadaan fisiologik sistem-sistem itu berada dalam suatu keseimbangan. Pada percobaan, ternyata golongan hipertensif kurang mampu untuk memelihara konsentrasi natrium intrasel dibandingkan dengan orang normotensi. Kelainan-kelainan ini ditemukan pada keluarga hipertensif tetapi tidak ditemukan pada golongan hipertensi sekunder. Studi mengenai bidang ini menyokong penurunan dominan dari kelainan ini<sup>16</sup>.

Ditemukan pula adanya peningkatan natrium litium atau natrium-natrium transporbalik (*counter-transport*) pada eritrosit penderita hipertensi esensial dan keluarganya. Juga dikemukakan peningkatan aktivitas natrium-kalium-ATP-pase pada eritrosit golongan hipertensif. Aktivitas pompa natrium-kalium ditemukan signifikan lebih tinggi pada penderita hipertensi esensial dan keluarganya dibandingkan dengan kontrol. Riset-riset dalam bidang ini sangat menarik tetapi belum mungkin untuk menarik kesimpulan membuat hipotesis tentang patogenesis kelainan-kelainan ini.

Di samping itu dikemukakan pula suatu kelainan yang diturunkan secara tunggal dominan yaitu konsentrasi glo-

bulin pengikat aldosteron dalam plasma. Penyelidikan keluarga hipertensi esensial menunjukkan distribusi bimodal dari kelainan ini sedangkan pada golongan normotensif distribusi kontinu. Berbagai studi pada golongan normotensi dan hipertensi yang mempunyai dan yang tidak mempunyai riwayat keluarga hipertensi menunjukkan faktor keluarga dalam hipertensi esensial tanpa mempergunakan model genetik. Studi dengan beban natrium, respons kardiovaskuler menunjukkan bahwa remaja yang mempunyai risiko genetik terhadap hipertensi menunjukkan kepekaan yang lebih. Dengan menggunakan disain dominan, ditemukan bahwa ada perbedaan hereditas kualitatif yang dominan antara golongan normotensi dan golongan hipertensi.

Berbagai hipotesis dan model penurunan genetik tidak dapat menerangkan secara memuaskan kenyataan-kenyataan yang ada. Kenyataan menunjukkan bahwa distribusi kontinu tekanan darah berkaitan dengan, berbagai gen sehingga dapat diduga adanya heterogenitas genetik. Dengan menilai kemungkinan-kemungkinan model genetik yang berpengaruh dalam penurunan sifat kecenderungan mendapat hipertensi esensial, adanya peranan hereditas pada hipertensi sudah jelas dibuktikan. Berbagai hal menjadi bertambah jelas, berbagai hal membuka kemungkinan baru untuk studi lebih lanjut tentang masalah ini, akan tetapi aplikasi dari kemajuan-kemajuan ini sekarang belum nyata. Kejelasan peranan hereditas terutama aspek genetiknya di kemudian hari akan lebih berperan dalam pengobatan dan pencegahan hipertensi esensial.

#### KEPUSTAKAAN

1. Page IH. Pathogenetics of arterial hypertension. JAMA 1949; 140 : 451-158.
2. Weitz W. Zur etiologie der genuinen order hypertension. Z. Klin. Med 1923; 96 : 151.
3. Pickering GW. The inheritance of arterial pressure. In: Stamler J, Stamler R, Pullman TN, eds. The epidemiology of hypertension. New York: Grune and Stratton, 18-27, 1967.
4. Platt R. The influence of heredity. In: Stamler J, Stamler R, Pullman TN, eds. The epidemiology of hypertension. New York: Grune and Stratton, 9-17, 1967.
5. Bianchi G, Fox U, DiFrancesco GF, Giovanetti AM, Pagetti D. Blood pressure changes produced by kidney cross transplantation between spontaneously hypertensive rats and normotensive rats. Clin Sci Mol Med 1974; 47 : 435-48.
6. Luft FC, Grim CE, Fineberg N, Weinberger MC. Effects of volume expansion and contraction in normotensive whites, blacks and subjects of different ages. Circulation 1979; 59 : 643-50.
7. Skrabal F, Auboeck J, Hortnagel H. Low sodium/high potassium diet for prevention of hypertension. Probable mechanisms of action. Lancet 1981. (ii) : 895-900.
8. Holly JMP, Goodwin FJ, Evans SJW, Vandenburg MJ, Ledingham JM. Effect of dietary sodium and potassium on blood pressure. Lancet 1981. (ii) : 1384-7.
9. Burstyn P, Hornall D, Watchorn C. Sodium and potassium intake and blood pressure. B Med J 1980; (i) : 537-40.
10. Woods KL, Beevers DG, West MJ. Familial abnormality of erythrocyte cation transport in essential hypertension. Br Med J 1981; 282 : 1186-8.
11. Haegerty AM, Bing RF, Milner M, Thurston H, Lagman C. Leucocyte membrane sodium transport in normotensive populations. Dissociation of abnormalities of sodium efflux from raised blood pressure. Lancet 1982; (ii) : 894-6.
12. Ambrosioni E, Costa FV, Montebugnoli L, Borghi C, Vasconi Z, Tartagni F, Magnani B. Intralymphocytic sodium concentration: A sensitive index to identify young subjects at risk of hypertension. Clin Exp Hypertension 1981; 3 : 675-91.
13. Von-Siff AW, Friedrich G, Neus H. Traffic noise, a factor in the pathogenesis of essential hypertension. Contr Nephrol 1982; 30 82-6.
14. Andren L, Piros S, Hansson L, Herlitz H, Johnsson O. Different haemodynamic reaction patterns during noise exposure in normotensive subjects with an4 without heredity for essential hypertension. Clin Sci 1982; 63 : 371 s - 4 s.
15. Falkner B, One i G, Angelakos ET, Fernandes M, Langman C. Cardiovascular responses to mental stress in normal adolescents with hypertensive parents. Hypertension 1979; 1 : 23-30.
16. Meyer P, Garay RP, Nazareth C et al. Inheritance of abnormal erythrocyte cation transport in essential hypertension. Br. Med J. 1981; 282 : 1114.



# Dietary Factors and Blood Pressure

Robert Vandongen

*Department of Medicine, University of Western Australia, Royal Perth Hospital, Perth, Western Australia*

## ABSTRACT

*Abstinence from alcohol and meat consumption can be shown to bring about statistically significant reductions of blood pressure.*

*The fall in pressure achieved by these means is usually small, but since the risk associated with high blood pressure is a continuous one, definite population benefits can be expected.*

The high incidence of elevated blood pressure in urbanized communities, together with epidemiological evidence that treatment of even mild hypertension results in a significant reduction in fatal and non-fatal complications, has prompted a re-evaluation of non-pharmacological methods of treatment. The fall in pressure achieved by these means is often small, of the order of 5 mmHg, but this may nevertheless be of considerable benefit, as the risk associated with high blood pressure is a continuous one and a general downward shift of a population's blood pressure distribution would seem desirable. Traditional approaches have included weight reduction and salt restriction, although the latter remains somewhat controversial, because large scale intervention studies are lacking and definitive proof of a cause-effect relationship can only be inferred.

Two other aspects of life style, namely alcohol and meat consumption, have recently attracted interest, as additional factors determining blood pressure levels and influencing the prevalence of hypertension. This paper will briefly review the literature and present new findings, based on work carried out in our Department over the past few years.

## A. THE EFFECT OF MODERATE ALCOHOL CONSUMPTION

### (i) The epidemiological evidence :

An association between alcohol consumption and hypertension has been found in several studies of general populations. Kannel and Sorlie<sup>1</sup> and Clark, Chapman and Coulson<sup>2</sup> found a modest positive relationship between alcohol consumption and systolic pressure, that was independent of weight. Data from the Kaiser Permanente Study<sup>3</sup>, which in-

involved more than 80,000 persons, showed that men and women who consumed three or more drinks per day (approximately 45 g or more of ethanol) had higher mean systolic blood pressures and a substantially higher prevalence of hypertension. In that population, the association of drinking and blood pressure was independent of age, sex, race, smoking, coffee use, former heavy drinking, educational achievements and adiposity. All three studies found that people who drink one or two drinks per day had approximately the same or slightly lower blood pressures than teetotalers. These studies complement earlier work that suggests an increased prevalence of hypertension in heavy drinkers and alcoholics<sup>4,7</sup>.

In the present study we have examined further the association between alcohol drinking and blood pressure in an employed population of men. In particular, the relationships between alcohol consumption and factors, such as obesity and smoking, which may also be involved in the development and aggravation of hypertension or vascular disease, are analyzed.

Four hundred and ninety-one Caucasian male government employees, aged 20—45 years, volunteered for the study. None of these men were receiving treatment for high blood pressure. Seventy-two percent had been born in Australia (64% in Western Australia) and 18% had been born in Britain. Forty-three percent were professionals (such as engineers, accountants or architects), 26% were clerks and 25% were tradesmen (such as fitters or turners), representing a wide range of educational and social backgrounds. The men were asked to complete an 18-page questionnaire and participate in a health screening program between 8 a.m. and 12 noon. They were allowed normal breakfasts and were not advised

to stop smoking before this visit. The questionnaire was used to assess demographic, socio-economic and dietary factors and to collect information about drug use, smoking habits and the prevalence of cardiovascular or renal disorders within the immediate family. Alcohol consumption was measured in accordance with recommendations from a workshop on methods of measurement of alcohol consumption<sup>8</sup>.

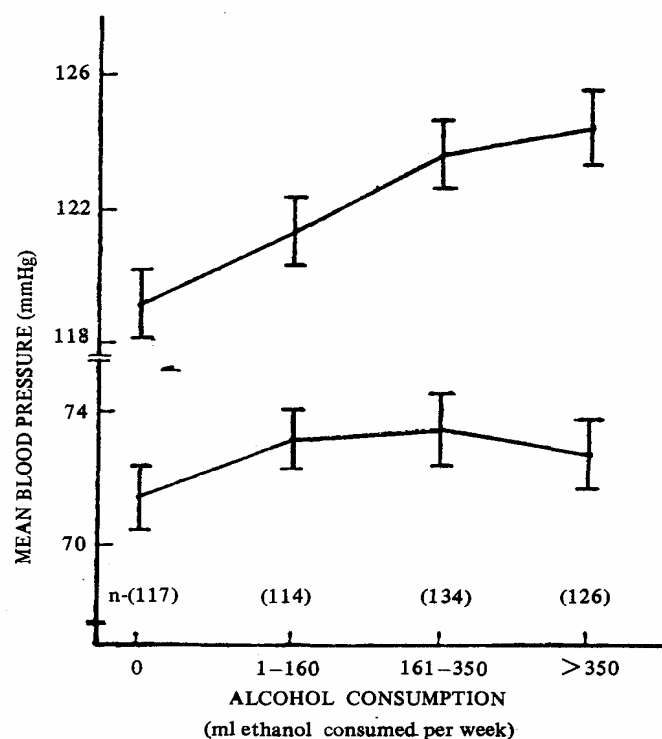
For analytical purposes, participants were grouped as follows: group 1 - teetotalers; group 2 - men consuming 1-160 ml (1-125 g) of ethanol per week (equivalent to two drinks per day); group 3 - men consuming 161-350 ml (126-275 g) of ethanol per week (equivalent to three to five drinks per day); group 4 - men consuming more than 350 ml (more than 275 g) or ethanol per week (equivalent to more than five drinks per day). Duplicate blood pressure measurements were made after 5 minutes sitting<sup>9</sup> and again after 1 minute standing. Statistical analysis was performed by computer using the Statistical Package for the Social Sciences<sup>10</sup>.

Table 1. Known drinking categories of 491 government employees.

Amount of Ethanol Consumed Per week (ml)	n	%
Teetotalers	117	24
Lifelong teetotalers	74	15
Exdrinkers	43	9
Drinkers	374	76
1-160	114	23
161-350	134	27
> 350	126	26
Total	491	100

A summary of the drinking habits of the men is shown in Table 1. One hundred and seventeen of 491 men (24%) were currently teetotalers; of those, 74 (63%) had been lifelong teetotalers. The drinkers were fairly evenly separated into groups 2-4. For the population as a whole, alcohol consumption correlated significantly with systolic blood pressure ( $r = -0.01$ ). Systolic pressure increased progressively with increasing alcohol consumption, with no obvious threshold (*Figure 1*) ( $F = 4.148$ ,  $p < 0.006$  for an effect of alcohol). Men who drank 1-160 ml/week of ethanol had a significantly higher mean systolic pressure than teetotalers (two-tailed  $t$  test  $p < 0.051$ ), and men who consumed more than 350 ml/week of ethanol had a mean systolic pressure 5.1 mmHg higher than teetotalers (two tail  $t$  test  $p < 0.0001$ ). Analysis of variance showed no significant effect of alcohol on diastolic blood pressures ( $F = 1.297$ ). When teetotalers were subclassified into life-long nondrinkers and ex-heavy drinkers (defined as men who in the past had consumed more than 350 ml/week of ethanol for at least 3 months), no significant differences between systolic or diastolic pressures of these two subgroups were found (blood pressure 119.2/71.4-mmHg and 120.3/73.3

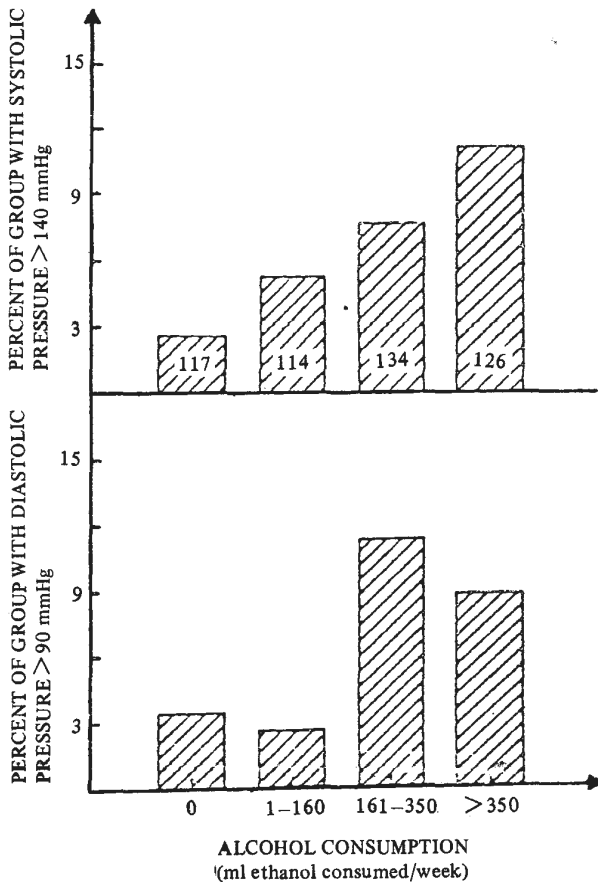
Figure 1. Mean systolic/diastolic blood pressures ( $\pm$  SEM) of men with known drinking habits. Means adjusted for age and Quetelet by analysis of covariance; analysis of variance for an effect of alcohol on systolic pressure,  $F = 4.148$ , 3 df,  $p < 0.006$ .



mmHg respectively). Increasing alcohol consumption was associated with a greater prevalence of both systolic ( $\geq 140$  mmHg) and diastolic ( $\geq 90$  mmHg) hypertension (*Figure 2*). The prevalence of systolic hypertension was four times greater in moderate and heavy drinkers than in nondrinkers (*Figure 2*). Twenty-six of the 260 men (10.0%) who drank more than 160 ml/week of ethanol had diastolic pressures  $\geq 90$  mmHg, compared with four (3.4%) of the 117 teetotalers. The differences in age between drinking categories were not statistically significant. Drinkers, however, were significantly more obese ( $p < 0.001$ ) than nondrinkers, as measured by the Quetelet index (weight/height<sup>2</sup>).

Cigarette smoking and regular physical exercise were both significantly associated with drinking alcohol. Eighteen percent of teetotalers smoked, compared with 50% of men who drank more than 350 ml/week of ethanol ( $\chi^2 = 33.8$ ,  $p < 0.00001$ ). Forty-six percent of teetotalers said they exercised regularly throughout the year, compared with 65% of men who drank more than 350 ml/week of ethanol ( $\chi^2 = 16.42$ ,  $p < 0.01$ ). Multiple linear regression showed that alcohol intake and level of obesity were the only factors that significantly influenced systolic pressure independent of the others ( $r = 0.18$  and  $0.20$ , respectively,  $p < 0.001$ ). Other factors included in the analysis were age, number of

Figure 2. Percentage of each drinking category with systolic or diastolic hypertension. Numbers in columns refer to total in the population subgroup. The X trend for systolic hypertension and alcohol consumption = 8.09,  $p < 0.005$ ; for diastolic hypertension, tension, X trend = 5.84,  $p < 0.025$ .

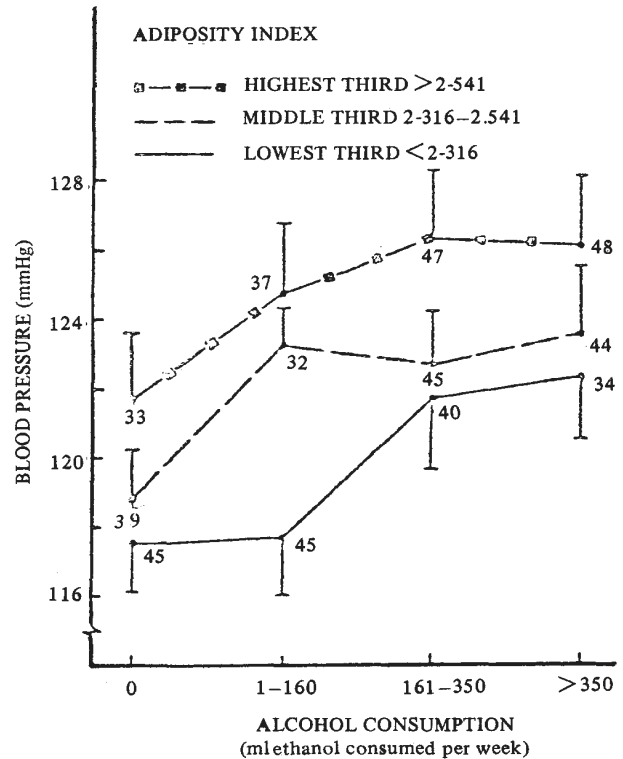


cigarettes smoked per day, weeks of regular exercise each year, educational attainment and coffee and tea consumption.

Obesity and age were the major determinants of diastolic pressures ( $r = 0.30$  and  $0.27$ , respectively,  $p < 0.01$ ). As the majority of subjects were nonsmokers, the effect of smoking cigarettes is analyzed in the next section. Data were cross-classified by alcohol use and systolic pressure according to the Quetelet index (Figure 3). A relationship between ethanol and blood pressure is seen within each adiposity subgroup. The results confirm that an association between alcohol intake and systolic pressure is present, independent of the effect of adiposity on blood pressure.

Because alcohol consumption and smoking cigarettes were related, the effects of these factors were considered separately (Figure 4). Systolic and diastolic pressures and heart rates were compared in smokers and nonsmokers (including exsmokers) in the population as a whole and in each of the

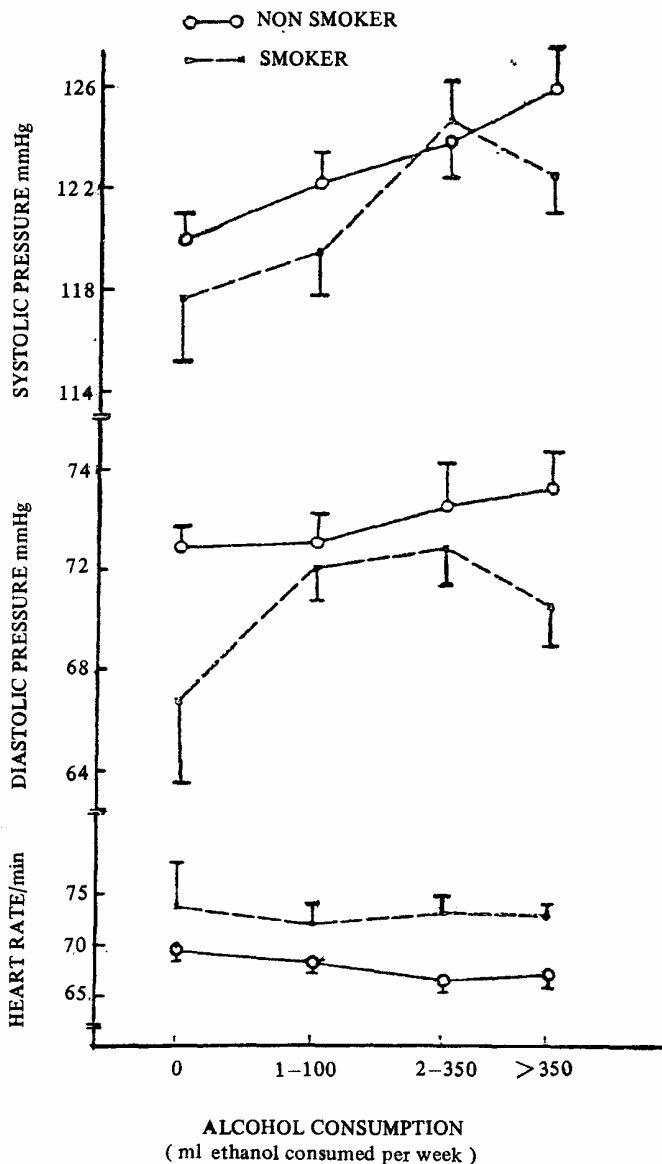
Figure 3. Mean systolic blood pressure ( $\pm$  SEM) of men with known drinking habits according to Quetelet index ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ). Effect of alcohol on systolic pressure is independent of obesity ( $F = 4.04$ , e df,  $p < 0.007$ ). Effect of obesity on systolic pressure is independent of alcohol ( $F = 8.143$ , 2 df,  $p < 0.01$ ).



four categories of alcohol consumption. Values were adjusted by covariance analysis for effects of age and adiposity (Figure 4). Overall, smokers had slightly lower mean diastolic pressures (2.8 mmHg) than nonsmokers ( $F = 7.0$ ,  $p < 0.008$ ). Teetotalers, who smoked, had mean diastolic pressures 5.8 mmHg lower than those who did not and heavy drinkers ( $> 350$  ml/week of ethanol) who smoked had diastolic pressures 4.9 mmHg lower than those who did not smoke. The effect of smoking on systolic pressures was not significant, although for three of the four levels of alcohol consumption, the mean systolic pressure was lower in smokers than nonsmokers. Smokers had significantly higher heart rates (5 beats/min) than nonsmokers ( $p < 0.0001$ ).

The effect of alcohol on systolic blood pressures was present in both smokers and nonsmokers (Figure 4). Although we cannot infer from this cross-sectional study that the relationship between alcohol and elevated blood pressure is one of cause and effect, in favor of a casual relationship are the linear dose-response relationship between alcohol and systolic pressure levels, which was seen at varying levels of obesity in the present study and the normal blood pressures of those who were formerly heavy drinkers and now abstain.

Figure 4. Mean systolic and diastolic blood pressures ( $\pm$  SEM) and heart rates by drinking and smoking habits. Means have been adjusted for age and adiposity (Quetelet index) by analysis of variance shows significant effects of smoking on diastolic pressure ( $p < 0.008$ ) and heart rate ( $p < 0.0001$ ).



A threshold for the effect of alcohol on blood pressure found in three studies<sup>1,2,3</sup> was not observed in our population. Even men, who drank 1–160 ml/week of ethanol (equivalent to two or fewer drinks per day), had significantly higher systolic pressures than teetotalers. Systolic pressure increased 1 mmHg for every glass of alcohol-containing beverage drunk per day. The prevalence of systolic hypertension ( $< 140$  mmHg) was several times higher in moderate-to-heavy drinkers

than teetotalers. Although very heavy drinkers were more obese than teetotalers, the relationship between alcohol consumption and systolic pressure was seen at all levels of adiposity. The data thus provide further evidence, that the higher systolic pressures among those who consume more than 160 ml/week of ethanol cannot be explained by confounding effects of age, level of obesity, amount of physical exercise and cigarette smoking. Although the population as a whole showed no significant correlation between alcohol intake and diastolic pressures, the prevalence of diastolic hypertension ( $> 90$  mmHg) was three times greater in the moderate-to-heavy drinkers than teetotalers. The systolic and diastolic pressures of lifelong teetotalers were not significantly different from those of ex-heavy drinkers. Thus, the increase in blood pressure associated with drinking alcohol appears to be reversible when drinking ceases. If the association is due to a confounding factor, this factor must vary with alcohol consumption and is thus unlikely to be one of the more permanent characteristics of the individual, such as a personality attribute. There are no adequately controlled prospective studies of the effects of long-term cessation of moderate-to-heavy alcohol consumption, although earlier reports suggested that alcoholic hypertensives who abstain tend to normalize their blood pressure<sup>11,12</sup>. The possibility that the blood pressure elevation in drinkers is a withdrawal phenomenon due to temporary abstinence before examination should be considered. Acute hypertension after cessation of alcohol has so far only been described in continuing abstinence. A milder form of the same phenomenon in persons drinking one or two drinks per day seems less plausible than a more direct pressor effect of alcohol; however, whether repeated blood pressure elevations arise from a direct effect, or indirectly from repeated withdrawal episodes, the result is likely to be progressive resetting of blood pressure to higher levels.

Cigarette smokers overall had slightly lower diastolic pressures (2.8 mmHg) than nonsmokers despite a higher heart rate. The effect of smoking on diastolic pressure was present at all levels of alcohol consumption and was more marked in teetotalers and heavy drinkers ( $> 350$  ml/week). Our results show that a depressor effect of smoking is still present when obesity level is held constant, suggesting an additional mechanism. One possibility is selective mortality of smoking hypertensives, which would leave behind a population of smokers with lower-than-average blood pressures. However, this selection probably would not be much in evidence by the age of 45 years, the upper age limit in this survey.

Presuming that alcohol per se was largely responsible for the three-to-fourfold excess of hypertension in the moderate and heavy drinkers (53% of our study population), the overall contribution of alcohol to hypertension in the male community must be considerable. As a corollary, a reduction in both moderate social and heavy drinking could result in a substantial fall in the prevalence of hypertension.

#### (ii) A search for mechanisms

We confirmed in the previous study the existence of a

close relationship between the quantity of alcohol consumed and the level of blood pressure, which was independent of age and obesity. This relationship was present even in men who drank less than 160 ml of ethanol/week (2-3 drinks/day). In moderate-to-heavy drinkers, the prevalence of systolic hypertension (> 140 mmHg) was four times that in teetotalers. These findings identify alcohol as an important environmental factor in the incidence of hypertension.<sup>13</sup> The effect of alcohol appeared to be reversible; ex-drinkers and blood pressures similar to those of non-drinkers. This suggests the possibility of a direct effect of alcohol on the neural and humoral mechanisms regulating blood pressure in susceptible persons. In this study, we evaluated the effect of moderate, habitual alcohol consumption on blood pressure and sympathetic, adrenal and renal pressor hormones under basal conditions and after standardized physiologic stresses in subjects matched for age and obesity.

Thirty pairs of drinking and nondrinking men, matched for age and weight, were drawn out from previously studied working population, in whom a close relationship between alcohol consumption and blood pressure had been demonstrated. In this smaller sample, men who drank an average of 408 ml of ethanol/week had higher supine (126.9 ± 2.3 mmHg) and standing (113.3 ± 2.5 mmHg) systolic and supine diastolic blood pressure (75.5 ± 2.2 mmHg) than nondrinkers (117.5 ± 2.0, 107.4 ± 2.2 and 68.9 ± 1.8 mmHg, respectively). Resting plasma concentrations of free and sulfated norepinephrine and epinephrine, renin activity, angiotensin II, aldosterone and cortisol were similar in drinkers and nondrinkers (Table 2). Twenty-four-hour urinary catecholamine and sodium excretion, plasma HDL and LDL cholesterol, triglycerides, mean corpuscular volume, bilirubin and liver enzymes were also similar. Blood alcohol was not detected in any subject. To investigate differences, that may arise when sympathoadrenal activity was stimulated, the subjects underwent a series of standardized physiologic stresses: isometric hand grip, mental arithmetic, cold pressor testing, standing and bicycle exercise. Blood pressure and heart rate responses were similar in drinkers and nondrinkers (Figure 5), although the differences in blood pressure between the two groups tended to become smaller after certain stresses. No differences in the plasma levels of free or conjugated catecholamines were apparent after these stresses (Table 3). Plasma renin activity increased only after bicycle exercise and this was similar in both groups. Plasma cortisol levels did not increase.

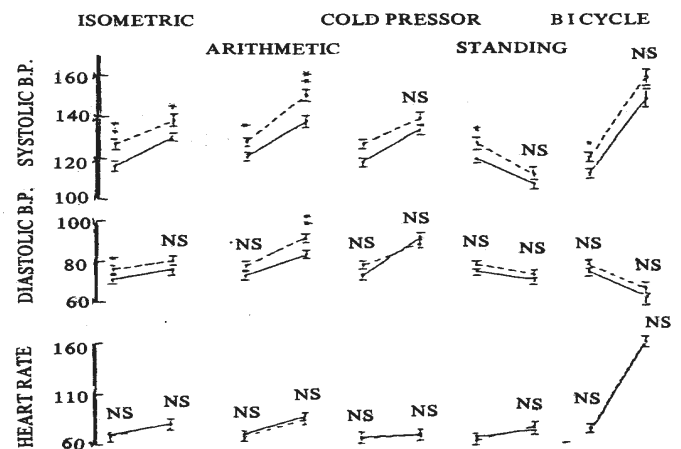
The higher blood pressure in drinkers cannot obviously be explained by changes in the resting levels of hormones, which are considered to be important in blood pressure regulation. There was no evidence of increased sympathetic activity in drinkers; their resting heart rates and plasma catecholamine levels were similar to those of nondrinkers. Because stimulated levels of norepinephrine more accurately reflect sympathetic activity<sup>14-16</sup>, possible differences between drinkers and nondrinkers, which may emerge after physical

Table 2. Baseline information on 30 matched pairs of drinking and nondrinking men

	Nondrinkers	Drinkers	P
Age (years)	32.5±1.2	33 ±1.0	NS
Alcohol consumption (ml ethanol/week)	0	408 ±27	< 0.01
Quetelet index (weight/height <sup>2</sup> )	2500±42	2469 ±39	NS
Systolic blood pressure (mmHg)	117.5 ±2.0	126.9 ±2.3	< 0.005
Lying			
Standing	107.4±2.2	113.3 ±2.5	< 0.05
Diastolic blood pressure (mmHg)	68.9±1.8	75.5 ±2.2	< 0.05
Lying			
Standing	72.8±1.8	74.3 ±1.9	NS
Heart rate (beats/min)	69.5±2.0	67.1 ±1.9	NS
Lying			
Standing	77.4±2.2	77.1 ±2.3	NS
Plasma norepinephrine (pg/ml)	267±18 (26)	260 ±16.3 (28)	NS
Free			
Conjugated	1046±91 (24)	1016 ±101 (25)	NS
Epinephrine (pg/ml)	52.3 ±5.3(26)	55.6 ±6.6 (28)	NS
Free			
Conjugated	203±20 (24)	180 ±17 (25)	NS
Cortisol (nmol/l)	350±28 (26)	348 ±29 (25)	NS
Renin activity (pg/ml/h)	684±75	695 ±101	NS
Angiotensin II (pg/ml)	7.2 ±1.3	7.4 ±1	NS
Aldosterone (pmol/l)	242±35	189 ±20 (18)	NS

Numbers in parenthesis indicate sample sizes less than 30. For significance of differences between nondrinkers and drinkers: NS (not significant) p < 0.05. Values are mean ± SEM.

Figure 5. Changes in systolic and diastolic blood pressure, and heart rate after physiologic stress in 30 drinking (0 . . . . 0) and 30 nondrinking (0- - - - 0) men. For significance of difference between the two groups: NS, p > 0.05; p < 0.05, \*\*p < 0.01. Values are mean ± SEM.



**Table 3. Plasma free catecholamine concentration (pg/ml) at rest and after stress in 30 matched pairs of drinking and nondrinking men.**

	Nondrinkers		Drinkers	
	Norepinephrine	Epinephrine	Norepinephrine	Epinephrine
Resting	267 ± 18	52.3 ± 5.3	260 ± 16.3 (28)	55.6 ± 6.6 (28)
Isometrics	428 ± 31†	107 ± 14†	371 ± 26† (28)	89 ± 11† (28)
Arithmetic	359 ± 23†	109 ± 13.7†	322 ± 23† (28)	99 ± 10† (28)
Cold Pressor	379 ± 27†	54 ± 5.3*	344 ± 29† (27)	55 ± 9*
Standing	582 ± 41†	68 ± 6.1†	561 ± 37† (27)	67 ± 9*
Bicycle	1436 ± 161†	198 ± 30†	1198 ± 79†	203 ± 47†

Numbers in parenthesis indicate different sample size. Values are mean ± SEM.

For significance of difference from resting value :

\*NS (p > 0.05).

†p < 0.005.

+p < 0.001.

and mental exercise, should be explored. Although markedly increased sympathoadrenal activity was achieved, the responses in plasma catecholamines were similar in the two groups. This provides further evidence against enhanced sympathetic or adrenal activity being responsible for the increased blood pressure in drinkers. Previous studies of urinary catecholamines have suggested increased excretion during acute<sup>17,18</sup> and chronic alcohol consumption<sup>19</sup>. These observations were made during active heavy drinking and provide no information on catecholamine levels between drinking periods in the healthy moderate habitual drinkers who were studied here. Actively drinking chronic alcoholics generally have higher early morning plasma cortisol levels and extreme hypercortisolism occasionally results in a clinical condition indistinguishable from Cushing's syndrome<sup>20</sup>. Alcohol given acutely to nonalcoholic subjects is usually, but not invariably, associated with a rise in plasma cortisol. Discrepancies could be related to the amount of alcohol given and thus the degree of intoxication and the timing of cortisol measurements. This may explain why the 30 drinkers in this study who had no alcohol in their blood, on the afternoon they were studied, failed to show differences in cortisol levels. However, sustained hypercortisolism cannot be invoked as a contributing mechanism in alcohol-related higher blood pressure. The fall in plasma cortisol levels after physiologic testing was unexpected, but could be due to familiarization with the laboratory environment and procedures.

The effect of alcohol on blood pressure is also not explained by increased activity of the renin-angiotensin-aldosterone system. Although increases in plasma aldosterone, cortisol and renin activity have previously been observed<sup>21</sup> and may be of sufficient magnitude to account for the renal sodium and water retention demonstrated in a number of earlier studies, these were associated with intoxicating amounts of alcohol. Urinary sodium excretion was also similar in the drinking and nondrinking groups in this study, which argues against sodium retention as an important factor in the

mechanism whereby alcohol raises blood pressure. Despite significant differences in blood pressures, drinkers could not be distinguished from nondrinkers on the basis of increased circulating norepinephrine, levels of circulating adrenal or renal pressor hormones, or enhanced vascular reactivity to standardized physiologic stresses. This does not exclude an earlier involvement of these mechanisms in the development of these blood pressure differences, before the later onset of secondary adaptive changes. Although the differences in blood pressure in these relatively young men were not

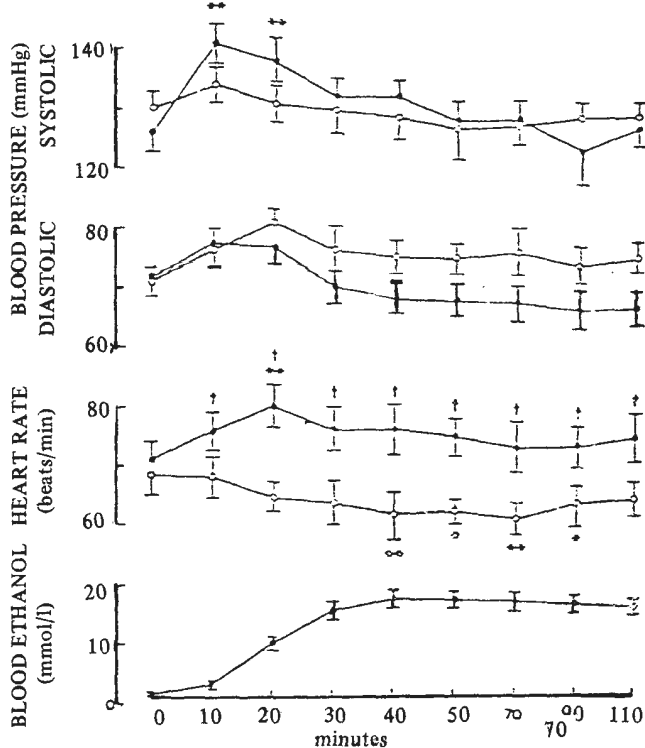
great, once higher pressures are established, the initially elevated levels of circulating pressor hormones may become suppressed. Furthermore, the effect of alcohol consumption on blood pressure may be the accumulative product of repetitive acute effects on regulatory mechanisms in susceptible individuals. The acute changes might not be detectable between drinking periods, which was when this study was carried out.

### (iii) A proposed mechanism

Although drinkers had significantly higher systolic blood pressure, plasma catecholamines and cortisol were similar at rest and after various physiological stresses. It could be concluded that the higher blood pressure in drinkers is not caused by increased sympatho-adrenal activity. However, initiating mechanisms may be transient with each episode of drinking, or may become obscured by the development of secondary adaptive changes once higher blood pressure is established. We considered it important to examine under carefully controlled conditions the acute effects of moderate alcohol consumption on blood pressure and sympatho-adrenal and renal hormones. This study therefore examined the response of blood pressure, plasma catecholamines and cortisol to acute alcohol intake in young men with light to moderate drinking habits. Ingestion of alcohol (1.0 ml of 100% ethanol/kg) was associated with a highly significant increase in systolic blood pressure and heart rate which occurred before blood alcohol reached its peak concentration of 16.9 ± 1.1 mmol/l (80 mg%) (Figure 6). After an initial non-specific rise, diastolic pressure fell below values observed after drinking water only. This predominant effect of alcohol on systolic blood pressure resembles that seen with chronic alcohol consumption.

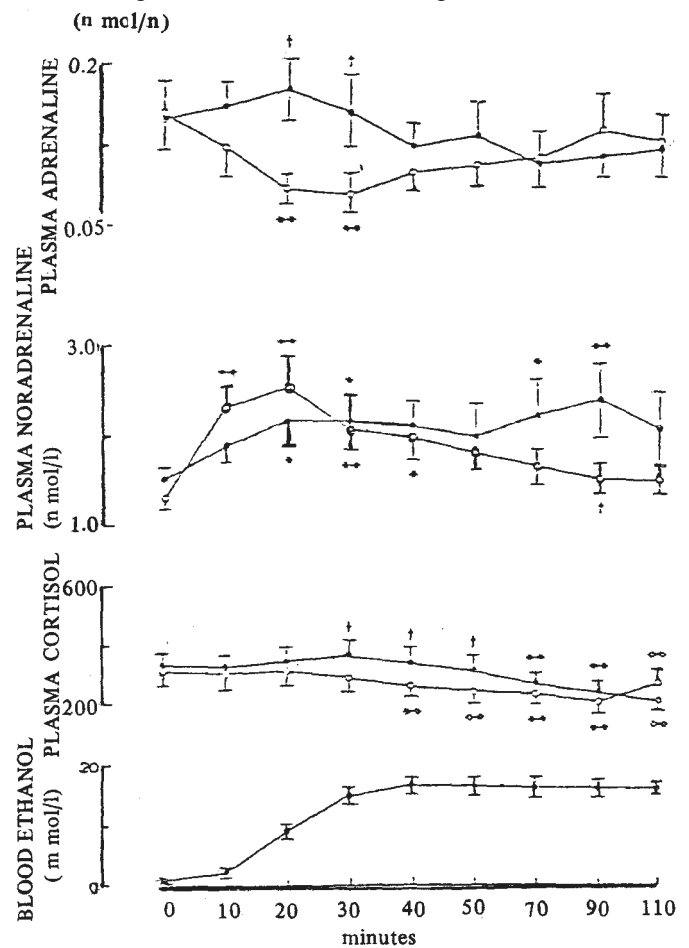
Drinking water caused a marked fall in plasma adrenaline and a transient rise in noradrenaline concentration. In contrast, drinking alcohol resulted in a relative rise in adrenaline and a delayed increase in noradrenaline concentration (Figure 7). Blood glucose increased following alcohol, supporting a physiological effect of adrenaline on liver glycogenolysis. Plasma cortisol concentration and plasma renin activity (F = 3.77, p < 0.01) (Figure 8) also increased significantly after alcohol.

Figure 6. The effect of drinking water (O—O) or water with added alcohol (●—●) on blood pressure, heart rate and blood ethanol concentration in 14 men. Basal measurements were taken at 0 min. Measurements at 10 and 20 minutes were made after completing the first and second drinks, respectively. Each drink was 370 ml; alcoholic drinks contained 0.5 ml ethanol/kg. For significance of difference between treatment groups (Newman-Keuls test) =  $p < 0.01$ , and from values at 0 minutes \* =  $p < 0.05$  and \*\* =  $p < 0.01$ .



Until now little reliable information has been available on the acute effects of moderate alcohol consumption on blood pressure and plasma catecholamines. Indeed, it appears to have become accepted that acute ingestion of alcohol does not affect blood pressure. Although we have demonstrated a consistent haemodynamic effect, the changes were relatively small and an automatic blood pressure recorder greatly facilitated detection of these changes by eliminating observer variability and error. Interpretation of the blood pressure changes is also complicated by a non-specific rise in pressure due to drinking. Increased urinary catecholamines have been reported during heavy consumption a situation quite different from our study where mean blood alcohol concentration only reached  $16.9 \pm 1.1$  mmol/l (80 mg%). The availability of sensitive and precise assays of plasma adrenaline and noradrenaline has allowed a careful reappraisal of the response to alcohol. Firstly, it has uncovered small but nevertheless important and highly significant responses to drinking cold liquids. Failure to recognise and control for these changes could result in the erroneous belief that they were due to alcohol. Furthermore the effects of alcohol on plasma catecholamines need to be interpreted in the light of

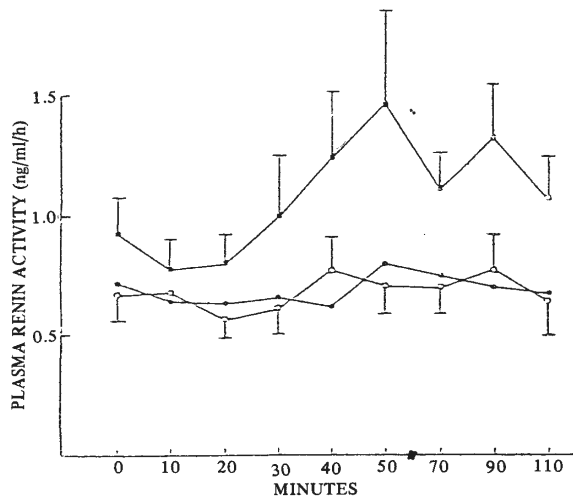
Figure 7. Effect of drinking water (O—O) or water with added alcohol (●—●) on plasma concentration of adrenaline, noradrenaline, cortisol and ethanol in 14 men. For further explanation and significance of differences see Figure 6.



the effects of drinking cold liquids alone. The early response in adrenaline and the sustained rise in noradrenaline following alcohol therefore represent a relative increase in these plasma levels. That the plasma adrenaline concentration is of physiological significance is suggested by the rise in blood glucose, which is presumably a secondary effect of adrenaline on the liver. The increase in plasma renin activity may likewise be due to adrenaline stimulating renal renin secretion. Adrenaline measured in forearm venous blood also underestimates arterial levels because of tissue re-uptake and conjugation<sup>23</sup> and therefore alcohol may increase adrenaline concentration at active receptor sites more than is indicated by the measurements reported here.

The findings suggest a causal relationship between the level of circulating adrenaline, the early rise in systolic blood pressure and heart rate and the later fall in diastolic pressure. This is most readily explained by a rise in cardiac output and a decrease in peripheral resistance (due to stimulation of vascular  $\alpha_2$  receptors), effects which are reproduced by slow intravenous infusion of adrenaline. Alcohol, as a peripheral vasodilator, may also contribute directly to the fall in dias-

Figure 8. Effect of water (0-0), low dose (0.5 ml/kg) and high dose (1.0 ml/kg) alcohol on plasma renin activity (see Figure 7 for details).



tolic pressure. The persistent elevation of plasma noradrenaline could be the result of reflex sympathetic response to falling stimulating presynaptic beta adrenoceptors, or to angiotensin II — facilitated neurotransmission (assuming the rise in plasma renin activity is paralleled by increased angiotensin II).

Adrenaline has been proposed as the cause of essential hypertension<sup>25</sup> and a sustained rise in blood pressure has been observed in rats continuously infused with small amounts of adrenaline<sup>26</sup>. We suggest that the fixed elevation of systolic blood pressure in drinkers is the result of repeated stimulation of sympho-adrenal activity, reinforced by increased activity of the renin-angiotensin system. Such slow pressor mechanisms do not necessarily require large increases in pressor hormones to produce a gradual and sustained increase in blood pressure. Individual susceptibility may well determine the magnitude of the pressor response to alcohol and the period of time before blood pressure changes become evident. Furthermore, it is likely that the effects of alcohol are dose dependent and that larger amounts result in quantitatively greater responses.

### B. BLOOD PRESSURE—LOWERING EFFECTS OF VEGETARIAN DIETS

Several epidemiological studies have suggested a blood-pressure-lowering effect of a vegetarian diet, including our report of blood pressure differences of about 5—6 mmHg systolic and 4—5 mmHg diastolic between vegetarian Seventh Day Adventists and omnivorous Mormons<sup>27</sup>. Detailed comparison of these two religious groups indicated that the differences in blood pressure were due to diet rather than to the other features of lifestyle, characterising the vegetarian communities studied. Since cross-sectional population studies provide only suggestive evidence of a cause-and-effect relation-

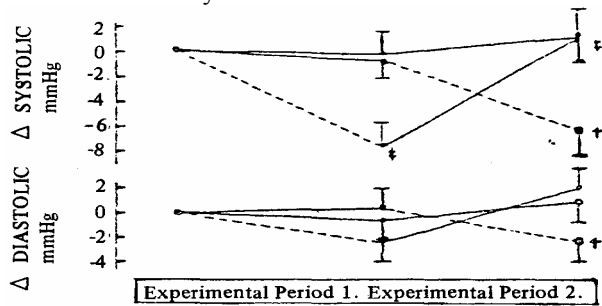
ship between diet and blood pressure, we carried out a controlled cross-over trial to see whether introduction of a lacto-ovo-vegetarian diet reduces blood pressure in healthy omnivorous subjects.

Fifty-nine volunteers (30 women and 29 men) were randomly allocated to a control group or one of two experimental groups and were required to follow carefully defined diets for 14 weeks. After a 2-week familiarisation period the control group continued to eat a typical omnivorous diet for the remaining 12 weeks, while the two experimental groups ate a vegetarian diet for either the first or the second of the two 6-week periods. Every working day during the project volunteers were required to eat No meals from the vegetarian and omnivorous menus offered in the hospital dining-room. Instructions were given about meals not eaten at the hospital. Control subjects were asked to maintain a constant dietary pattern and experimental subjects were asked to choose low-fibre cereal products and animal fats, when on the omnivorous diet, and to eat more fresh fruit and to choose wholegrain cereal products and polyunsaturated vegetable fats and oils, when on the vegetarian diet. They were asked not to eat meat, fish, or poultry when on the vegetarian diet and to maintain intakes of salt, eggs and milk products as near as possible to their usual pattern. They were instructed to report any violations of the protocol. Subjects adjusted their total food intake (making use of allowable food types) so as to maintain their initial weight throughout the study. We estimated that the polyunsaturated/saturated (P/S) ratio of the omnivorous and vegetarian diets would be about 14 and 0.8, respectively, and that the dietary fibre intake would be about 20 g for the omnivorous and 35 g for the vegetarian diet. To assess individual nutrient intakes diet records were collected from each subject at regular intervals.

There were no appreciable changes in mean blood pressures in the control group during either experimental period, nor during experimental period (omnivorous diet) for group II (Figure 9). There were, however, significant falls in mean systolic and diastolic blood pressures in both experimental groups during their period on the vegetarian diet (Figure 9 : 7.9 ± SD 8.9 mmHg systolic; 2.7 ± 6.0 mmHg diastolic for group I, period 1 : and 5.6 ± 8.7 mmHg systolic, 2.6 ± 6.8 mmHg diastolic for group II, period 2). Mean blood pressure in group I rose after resumption of the omnivorous diet (period 2) to the level before the vegetarian diet (8.8 ± 7.6 mmHg systolic; 4.3 ± 6.6 mmHg diastolic). If the two experimental groups are considered together, the mean fall in blood pressure associated with a vegetarian diet was 6.8 ± 8.8 mmHg systolic and 2.7 ± 6.3 mmHg diastolic; both fall were significant (p < 0.01, paired t test).

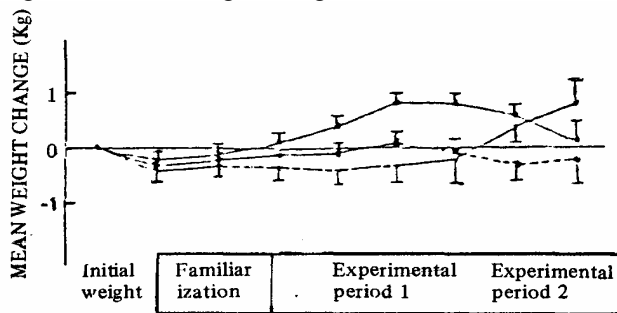
To investigate the possibility that the blood pressure changes were due to factors other than the vegetarian diet, forward multiple linear regression analyses were carried out on variables measured during the laboratory visits. The most likely potential confounding factor seemed to be loss of weight during the period on the vegetarian diet. However, there were no significant falls in body weight during the periods on the vegetarian diet (Figure 10). There were significant, though small increases in mean weight in the control

Figure 9. Mean changes in resting blood pressures measured in the laboratory.



Mean changes in resting blood pressures measured in the laboratory. o = Control group; V = experimental group I; m = experimental group II. Broken line = vegetarian diet; solid line = omnivorous diet; vertical bars = SEM. Significance of difference in response of experimental group in comparison with control group: † p < 0.05; ‡ p < 0.01 protected least significant difference).

Figure 10. Mean weight change.



Mean weight change. Symbols at in figs 1 and 2. group during the first experimental period and in experimental group I during the second experimental period (omnivorous diet). Blood pressure changes were not significantly related to weight changes in either experimental period. In addition, blood pressure changes were not related to age, sex, or heart rate and were only weakly (positively) associated with initial Quetelet index. Changes in both systolic and diastolic pressures in each period were, however, strongly related to blood pressures at the beginning of that period, subjects with higher initial blood pressures tending to have lower subsequent blood pressures and vice versa. The only other factor which was a consistent significant predictor of blood pressure change was vegetarian diet. The latter was independently associated with a blood-pressure reduction of some 5–7 mmHg systolic and 2–3 mmHg diastolic; the effect on systolic pressure was significant (p < 0.01). Data collected in the questionnaire gave no indication of changes in alcohol consumption, physical activity, or smoking habits during the study. Mean urea excretion did not vary in the

control group whereas it fell significantly (p < 0.01) in both experimental groups during the vegetarian period and increased by an equivalent amount in experimental group I upon resumption of the omnivorous diet. These results are consistent with a pronounced reduction in meat intake and the levels are similar to those found in lacto-ovo-vegetarian. Serum cholesterol levels were measured on samples collected after overnight fasting during week 5 of each experimental period. There was a small increase (0.2 ± SD 0.6 mmol/l) in cholesterol level in experimental group I (returning to omnivorous diet) and a small decrease (0.23 ± 0.43 mmol/l) in experimental group II (vegetarian diet). The difference in response was significant (p < 0.05, protected least significant difference test). In all three groups there was a small but consistent fall in urinary sodium excretion during the study. Considering all subjects together a repeated-measures analysis of variance indicates that the mean fall from 173 to 148 mmol/day was significant (F<sub>2</sub> 1e6 = 5.04; p < 0.01). Potassium excretion and the urinary sodium/potassium ratio also fell in the control group and in experimental group I, but these falls were not significant. These changes bore no apparent relation to periods on or off the vegetarian diet and blood pressure changes were not related to changes in excretion of sodium and potassium or the urinary sodium/potassium ratio.

Preliminary analysis of the 24 hour diet records indicates that the vegetarian diet eaten by the volunteers was similar in most respects to that of Seventh Day Adventist lacto-ovo-vegetarians, thus substantiating the preceding subjective evidence of dietary change. This study provides strong evidence of a blood-pressure-lowering effect of a lacto-ovo-vegetarian diet in healthy, normotensive, omnivorous subjects. The diet-relates falls in blood pressure were independent of initial blood pressure, age, sex, obesity, heart rate and weight change and were of the same order as the differences in blood pressure found between omnivorous Mormons and lacto-ovo-vegetarian Seventh Day Adventists<sup>27,28</sup>. Blood pressure changes were most evident during the final week of the vegetarian diet period and were reversible within 5–6 weeks of returning to an omnivorous diet. Blood pressures recorded at home during week 5 and at the clinic during weeks 2 and 4 of each period were consistent with an effect of diet commencing some 3–4 weeks after change. The results of this study suggests that a vegetarian diet may exert a greater effect on systolic than diastolic blood pressure.

One of the questions arising from this study is the extent to which these observations can be applied to the general population. First, the study group comprised 59 highly motivated volunteers from a population of approximately 1000 hospital workers whose dedication to the study was reflected in the low drop-out rate and the high compliance with the diets. A second limitation is that it is not possible to conduct a study such as this blind; therefore bias may have been introduced by the subjects deducing the hypothesis under investigation. It is conceivable that an awareness of and interest in the hypothesis could have influenced blood pressure in the desired direction. Which component of the vegetarian diet cause the reduction in blood pressure? Vegetarians eat more dietary fibre, polyunsaturated fat, magnesium and potassium than omnivorous, significantly less total fat, satur-

ated fat, cholesterol and vitamin B<sub>12</sub>, and similar quantities of sodium, protein and energy.

Several intervention studies in man have been compatible with effects of dietary fats<sup>28</sup> or fibre<sup>29</sup> on blood pressure, but none of these had entirely satisfactory experimental design. Changes in intake of dietary fibre might indirectly modify blood pressure by affecting absorption of important nutrients, or an increase in dietary magnesium could affect plasma or cellular magnesium and hence influence cardiac or vascular smooth muscle contraction. Current evidence, however, suggests that changes in fat intake are more likely to influence blood pressure. The administration of a vegetarian diet which is lower in total fat and richer in linoleic acid (thus having a higher P/S ratio) may modify prostaglandin metabolism so as to increase synthesis of vasodilatory or natriuretic: prostaglandins<sup>30</sup>. Change from the omnivorous to the vegetarian diet was not accompanied by changes in urinary excretion of sodium, potassium, or the urinary sodium/potassium ratio; this finding adds weight to the hypothesis that dietary components other than sodium and potassium contribute to the lower mean blood pressure of lacto-ovo-vegetarians. It is possible, however, that urinary excretion of these important electrolytes does not, under conditions of recent dietary change, reflect intakes, particularly since our subjects significantly changed their intake of dietary fibre. Moreover, although our urinary excretion results argue against changes in sodium, potassium, or both directly causing the change in blood pressure, the apparent decrease in sodium observed during the study allows the possibility that the hypotensive effect of the vegetarian diet was due to an interaction between dietary sodium, potassium, or both and some other dietary factor. Such an effect could be mediated by way of a renin-angiotensin-prostaglandin pathway.

Other questions arising from this study are whether the changes in blood pressure would have been different after a longer period of exposure to the vegetarian diet and whether administration of a similar diet to hypertensive patients would result in significant falls in blood pressure. Although the subjects in this study found the lacto-ovo-vegetarian diet acceptable it is unlikely that the general population would. However, when the specific nutrients causing the changes in blood pressure are identified it may be possible to provide dietary advice which is more widely acceptable, thus helping to diminish the prevalence of hypertension to levels seen in lifelong vegetarians.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

This work was carried out by a Research Group\* forming part of the Raine Centre for the study of the epidemiology, aetiology and community control of hypertensive and atherosclerotic vascular disease. The studies were funded by the NH&MRC, National Heart Foundation of Australia, Australian Kidney Foundation and the Royal Perth Hospital Research Fund.

\* P.D. Arkwright  
B.K. Armstrong  
L.J. Beilin  
J.R. Masarei  
I.L. Rouse  
R. Vandongen

#### REFERENCES

1. Kannel W, Sorlie P. Hypertension in Framingham. In : Paul O eds Epidemiology and Control of Hypertension, New York: Stratton Intercontinental Medical Book Corporation, 1975; pp 553-92.
2. Clark VA, Chapman JM, Coulson AH. Effects of various factors on systolic and diastolic blood pressure in the Los Angeles Heart Study. *J Chronic Dis* 1967; 20 : 571.
3. Klatsky AL, Friedman GD, Siegel AB, Gerald MJ. Alcohol consumption and blood pressure. *N Engl J Med* 1977; 296 : 1194.
4. Lian C. L'alcoolisme cause d'hypertension arterielle. *Paris : Bull Acad Med* 1915; 74 : 525.
5. Joske RA, Turner CN. Studies in chronic alcoholism. I. The clinical findings in 78 cases of chronic alcoholism. *Med J Aust* 1952 : 1 : 729.
6. Wilkinson P, Kornaczewski R, Rankin JG, Santamaria JN. Physical disease in alcoholism. Initial survey of 1000 patients. *Med J Aust* 1971; 1 : 12.
7. D'Alonzo CA, Pell S. Cardiovascular disease among problem drinkers. *J Occup Med* 1968 : 10 : 344.
8. Armstrong BK (ed). Workshop on Methods of Measurement of Alcohol Consumption. *Community Health Studies* 1978; 2 : 117.
9. Prineas RJ. Blood pressure sounds; their measurement and meaning. A training program. Gamma Medical Product Corporation, 1978.
10. Nie NH, Hull CH, Jenkins JG, Steinbrenner K, Bent DH. *Statistical Package for the Social Sciences*, 2nd ed New York: McGraw-Hill, 1975.
11. Ashley MJ, Rankin JG. Alcohol consumption and hypertension. The evidence from hazardous drinking and alcoholic populations. *NZ J Med Aust*. 1979; 9 : 201.
12. Saunders JB, Beevers DG, Paton A. Alcohol induced hypertension. *Lancet* 1981; 2 : 653.
13. Matthews JD. Alcohol and hypertension. *NZ J Med Aust*. 1979; 9 : 124.
14. Vandongen R, Davidson L, Beilin LJ, Barden A. Effect of beta-adrenergic blockade with propranolol on the response of plasma catecholamines and renin activity to upright tilting in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1981; 12 : 369.
15. Joyce DA, Beilin LJ, Vandongen R, Davidson L. Plasma free and sulfate conjugated catecholamine levels during acute physiological stimulation in man. *Life Sci* 1982; 30 : 447.
16. Watson RDS, Hamilton CA, Jones DH, Reid JL, Stallard TJ, Littler WA. Sequential changes in plasma noradrenaline during bicycle exercise. *Clin Sci* 1980; 58 : 37.
17. Perman ES. The effect of ethylalcohol on the secretion from the adrenal medulla in man. *Acta Physiol Scand* 1958; 44 : 241.
18. Anton AH. Ethanol and urinary catecholamines in man. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6 : 462.
19. Ogata M, Mendelson JH, Mello NK, Majchrowicz E. Adrenal function and alcoholism II catecholamines. *Psychosom Med* 1971; 33 : 159.
20. Smals AG, Kloppenborg PW, Njo KT, Knoben JM, Ruland CM. Alcohol-induced Cushingoid syndrome. *Br Med J* 1976; 2 : 1298.
21. Farmer RW, Fabre LF. Biochemical pharmacology of ethanol. In *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Majchrowicz E. (ed.) New York: Plenum Press 1975; pp 277-89.
22. Vandongen R. Sympathetic mechanisms, adrenergic drugs and the regulation of renin secretion: a direct or indirect relationship. In: Stanley Kalsner, Urban, Schwarzenberg eds. *Trends in Baltimore*; 1982.
23. Joyce DA, Beilin LJ, Vandongen R, Davidson L. Epinephrine sulfation in the forearm: Arteriovenous differences in free and conjugated catecholamines. *Life Sciences* 1982; 31:2513.
24. Weiner N. Norepinephrine, epinephrine and the sympathomimetic amines. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A. eds *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York: MacMillan, 1980; p 138.
25. Brown MJ, Macquin I. Is adrenaline the cause of essential hypertension? *Lancet* 1981; ii : 1079.
26. Majewski H, Tung LH, Rand MJ. Adrenaline induced hypertension in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981; 3 : 179.

27. Rouse IL, Armstrong BK, Beilin LJ. Vegetarian diet, lifestyle and blood pressure in two religious populations. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1982; 9 : 327.
28. Iacono JM, Marshall MW, Dougherty RM, Wheeler MA. Reduction in blood pressure associated with high polyunsaturated fat diets that reduce blood cholesterol in man. *Prev Med* 1975; 4 : 426.
29. Wright A, Burstyn PG, Gibney MI. Dietary fibre and blood pressure. *Br Med J* 1979; ii : 1541.
30. Paoletti R, Galli C, Agradi E, Tremoli E. Influence of dietary essential fatty acids (EFA) in the prostaglandin system and its role in platelet function. In: Aebi HE, Brubacher GB, Turner MR, eds. *Problems in Nutrition Research Today*. London : Academic Press Inc 1981; p 93.

**References for further studies**

1. Arkwright P, Beilin L, Rouse I, Armstrong B" and Vandongen R. Effects of alcohol use and other aspects of lifestyle on blood pressure levels and prevalence of hypertension in a working population. *Circulation* 1982; 66 : 60-6.
2. Arkwright PD, Beilin LJ, Vandongen R, Rouse I, Lalor C. The pressor effect of moderate alcohol consumption in man: a search for mechanisms. *Circulation* 1982; 66 : 515-19.
3. Rouse IL, Beilin LJ, Armstrong BK, Vandongen R. Blood pressure lowering effect of a vegetarian diet: a controlled trial in normotensive subjects. *Lancet* 1982; 1 : 5-10.
4. Ireland MA, Vandongen R, Davidson L, Beilin L1, Rouse IL. The pressor effect of moderate alcohol consumption in man: a proposed mechanism. *Clin Exp Physiol Pharmacol* (in press).



# Pengaruh Jarak Waktu Vaksinasi terhadap Hasil Guna Imunisasi Dasar Batuk Rejan dengan Vaksin DPT dua Dosis

Dyah W Isbagio, Eko Suprijanto, Muljati Prijanto, Rini Pangastuti,  
Dewi Parwati

Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan R.I., Jakarta

## ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian secara retrospektif pengaruh jarak waktu vaksinasi terhadap hasil guna imunisasi dasar batuk rejan dengan vaksin DPT sebanyak 2 dosis di Kecamatan Tulangan, Sidoarjo, Surabaya.

Penelitian dilakukan pada 425 anak umur kurang dari 10 bulan dengan status vaksinasi DPT 2 dosis, dengan jarak waktu di antara dosisnya 1—6 bulan, dan 157 anak usia di bawah 3 tahun sebagai kelompok kontrol.

Pengambilan spesimen berupa sediaan darah pada jari tangan atau kaki sebanyak 0,1 ml dengan menggunakan pipet kapiler yang telah mengandung heparin untuk diperiksa titer aglutinin terhadap pertusis.

Hasil pemeriksaan serologis teknik mikroaglutinasi menunjukkan tidak terdapat perbedaan respon imun dengan penurunan titer aglutinin dan serokonversi yang tak bermakna pada masing-masing kelompok interval.

Telah dibahas pula kaitannya dalam pelaksanaan pengembangan program imunisasi di Indonesia.

## PENDAHULUAN

Pertusis adalah suatu penyakit akut saluran pernapasan yang banyak menyerang anak balita dengan kematian yang tinggi pada anak usia di bawah satu tahun<sup>1,2</sup>. Tindakan penanggulangan penyakit ini antara lain dilakukan dengan pemberian imunisasi. WHO menyarankan sebaiknya anak pada usia satu tahun telah mendapatkan imunisasi dasar DPT sebanyak 3 dosis dengan interval sekurang-kurangnya 4 minggu dan *booster* diberikan pada usia 15—18 bulan dan 4—6 tahun untuk mempertahankan nilai proteksinya<sup>3</sup>. Di Nederland, pemberian imunisasi dasar pada umur 3—6 bulan dan *booster* pada umur satu tahun dengan cakupan imunisasi sebesar 90%, praktis penyakit ini tak tampak lagi<sup>4</sup>. Walaupun demikian banyak terjadi hambatan, antara lain anak tidak dapat menerima vaksinasi sebanyak tiga kali dan juga jarak waktu vaksinasinya tidak dapat tepat. Hal ini terutama banyak didapat di negara-negara yang sedang berkembang<sup>5,6,7</sup>. Menurut perkiraan WHO (1983) hanya 30% anak-anak negara sedang berkembang yang menerima vaksinasi DPT sebanyak 3 dosis<sup>4</sup>.

Di Indonesia, penyakit ini menempati urutan ke tiga penyebab kematian pada anak balita<sup>8</sup>. Secara konvensional pencegahan penyakit ini dilakukan dengan pemberian imuni-

sasi dasar pada bayi usia 3 bulan dengan selang waktu di antara dosis satu bulan sebanyak 3 dosis. *Booster* diberikan pada anak usia 3 dan 5 tahun. Sejak tahun 1975, Indonesia telah mengikuti PPI dengan pemberian imunisasi dasar DPT 3 dosis pada anak usia 3—14 bulan dengan interval 1—3 bulan<sup>1</sup>. Pada pelaksanaannya masih banyak hambatan, mengingat secara geografis Indonesia beriklim tropis dan terdiri dari beribu-ribu pulau dan fasilitas kesehatan yang kurang memadai, sedang syarat mutlak keberhasilan program adalah tingginya persentase populasi target yang harus dicakup yaitu sebesar 80% atau lebih, sehingga sirkulasi kuman patogen dapat diputuskan<sup>9</sup>.

Bertolak pada pemikiran tersebut ingin diketahui hasil pemberian imunisasi dasar terhadap pertusis dengan jadwal imunisasi yang seefisien mungkin dengan pemberian imunisasi dasar DPT 2 dosis, serta tanggap kebalnya setelah pemberian imunisasi dasar tersebut dengan berbagai macam interval, dengan harapan bermanfaat untuk meningkatkan angka cakupan imunisasinya.

## BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini merupakan bagian dari evaluasi secara serologis dari imunisasi pertusis dengan vaksin DPT 2 atau 3 dosis.

Penelitian ini dilakukan secara retrospektif di kecamatan Tulangan, yang terdiri dari 22 desa dengan populasi sekitar 55.000 jiwa, kabupaten Sidoarjo, Surabaya. Daerah ini dipilih dengan pertimbangan sebagai berikut: daerah ini telah mengikuti PPI, selama 5 tahun terakhir rantai dingin penyimpanan vaksin cukup baik dan cakupan imunisasinya cukup tinggi, kesediaan penduduk setempat untuk bekerja sama demi suksesnya penelitian ini dan nisbah kesakitan batuk rejananya cukup rendah.

Penelitian dilakukan dengan cara melakukan sensus pada 1268 anak usia batita (bawah tiga tahun), kemudian dipilih anak yang pada waktu berumur 0—10 bulan<sup>10</sup> menerima vaksinasi DPT 2 dosis dengan berbagai macam variasi interval, kemudian dilakukan pengelompokan anak berdasarkan jarak antara pengambilan darah dengan vaksinasi terakhir.

Vaksinasi dilakukan dengan menggunakan vaksin DPT, buatan Perum Bio Farma yang mengandung toksoid difteri sebanyak 40 Lf, toksoid tetanus 15 Lf, partikel pertusis 32 IOU, AIPO<sub>4</sub> 3 mg dan merthiolat 0.1 mg setiap ml vaksin DPT, dengan penyuntikan secara intramuskuler.

Pengambilan darah dilakukan pada jari tangan atau kaki sebanyak 0.1 ml menggunakan pipet kapiler yang telah mengandung heparin. Darah kemudian dimasukkan ke dalam tabung vinyl berukuran 5 ml yang berisi 0.2 ml larutan garam fosfat. Sera yang telah dipisahkan selanjutnya disimpan pada temperatur -20°C sampai waktu pemeriksaan.

Pemeriksaan darah dilakukan dengan cara mengukur kadar aglutinin terhadap kuman *Bordetella pertussis* dengan tehnik mikroaglutinasi. Antigen dibuat dari kumail *B. pertussis strain* 18—323 yang mengandung 10<sup>10</sup> organisme/ml. Sera yang mengandung aglutinin terhadap *B. pertussis strain Tohama*, digunakan sebagai kontrol positif. Titer 1/10 dianggap sebagai batas minimal kadar aglutinin positif dan titer 1/320 sebagai batas minimal kadar aglutinin protektip (Manclarck CR, 1980/1981, disadur dari 10).

Titer aglutinin masing-masing kelompok jarak waktu vaksinasi dinyatakan dengan *geometric mean* dan dihitung persentase nilai proteksinya.

**HASIL**

Dari 1268 anak batita tadi, terpilih 1002 anak dengan umur vaksinasi pertama 0—10 bulan, dengan status vaksinasi DPT 1, 2 dan 3 dosis. Yang menyolok adalah 458 anak (45,7%) di antaranya berstatus DPT 2 dosis, sedang sisanya 223 anak (22,3%) dan 321 anak (32%) dengan status DPT I dan 3 dosis (tabel 1).

Tabel 1. Status vaksinasi 1159 anak batita yang menerima vaksinasi pertama pada usia 0—10 bulan dengan berbagai macam jarak waktu vaksinasi di Kecamatan Tulangan, 1984.

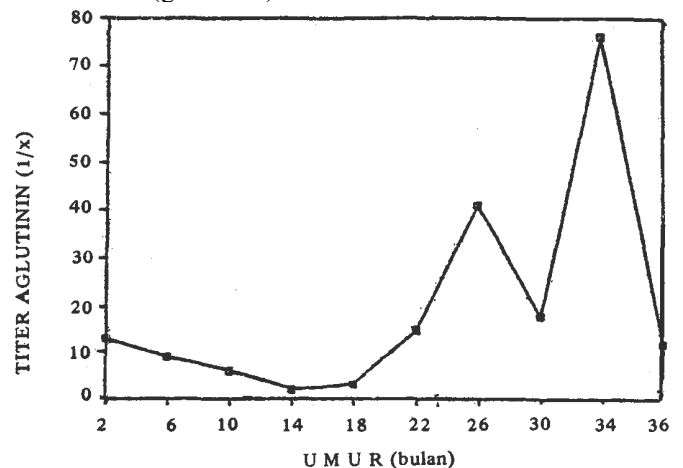
Status Vaksinasi DPT	Masa Pasca Vaksinasi (bulan)						Total
	0-5	6-11	12-17	18-23	24-29	30-36	
DPT-0	15	29	24	23	33	33	157
DPT-1	36	66	54	35	32	0	223
DPT-2	137	98	86	82	55	0	458
DPT-3	151	98	72	0	0	0	321
Total	339	291	236	140	120	33	1159

Dari 458 anak dengan status DPT 2 dosis ini, 425 anak menerima vaksinasi dengan jarak vaksinasi .1—6 bulan, dengan perincian jarak vaksinasi 1, 2, 3, 4, 5 dan 6 bulan masing-masing sebesar 16, 119, 196, 18, 39 dan 37 anak (lihat tabel 2). Sisanya sejumlah 32 anak menerima vaksinasi dengan jarak vaksinasi di antara dosisnya 7—15 bulan.

Tabel 2. Jarak waktu vaksinasi ke I dan II pada 425 anak balita yang menerima vaksinasi DPT 2 dosis di Kecamatan Tulangan, 1984.

Interval Vaksinasi DPT-2	Masa Pasca Vaksinasi (bulan)					Total
	0-5	6-11	12-17	18-23	24-29	
1 bulan	4	3	5	1	3	16
2 bulan	42	15	27	10	25	119
3 bulan	44	57	20	52	23	196
4 bulan	6	4	7	1	0	18
5 bulan	20	2	14	2	1	39
6 bulan	7	10	5	13	2	37
Total	123	91	78	79	54	425

Kelompok kontrol pada 157 anak yang tersebar pada usia 0—2 bulan, 3—6 bulan, 7—10 bulan, 11—14 bulan, 15—18 bulan, 19—22 bulan, 23—26 bulan, 27—30 bulan, 31—34 bulan dan 35—36 bulan masing-masing sebesar 3, 19, 17, 17, 17, 13, 20, 30, 18 dan 3 anak. Titer aglutinin positif pada kelompok kontrol terhadap pertusis telah didapat sejak bayi usia lahir, kemudian akan bertambah rendah dengan bertambahnya usia bayi, kemudian akan naik kembali dengan dimulainya bayi berhubungan dengan dunia luar atau pada usia bermain (gambar 1).

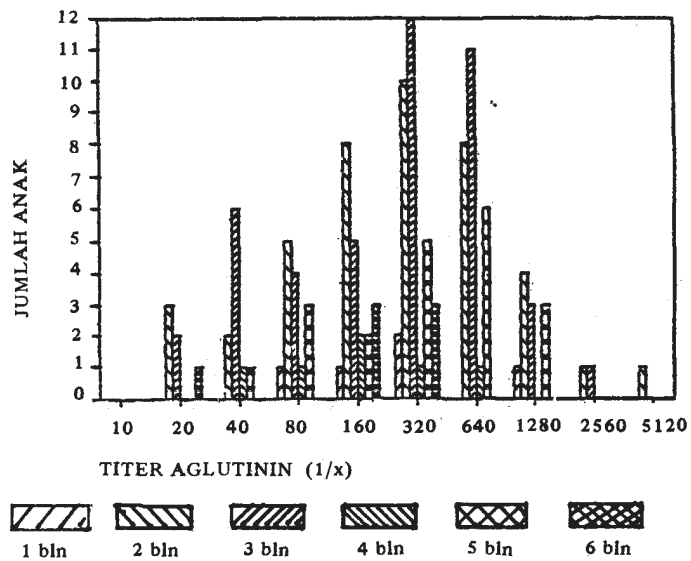


Gambar 1. Titer aglutinin terhadap pertusis path 157 anak balita di Kecamatan Tulangan yang belum pernah menerima vaksinasi DPT, 1984.

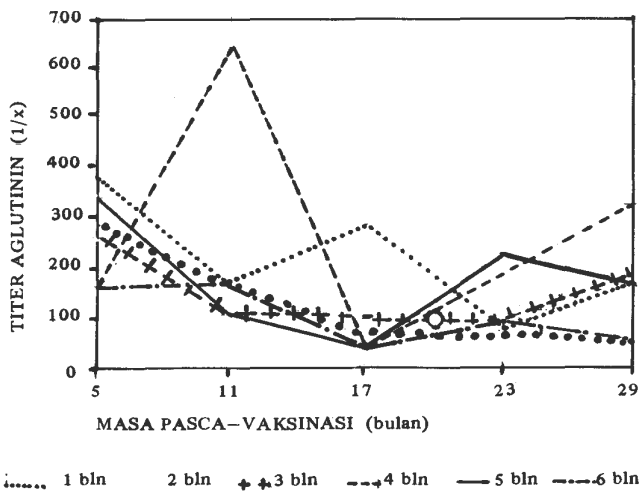
Pengaruh jarak waktu vaksinasi terhadap pembentukan titer aglutinin terhadap pertusis yang diukur pada 0—5 bulan pasca vaksinasi pada kelompok interval 1, 2, 3, 4, 5 dan 6 bulan dapat dilihat distribusinya pada gambar 2. Penurunan

titer aglutinin dan serokonversinya berkecenderungan meng-

ikuti pola yang hampir bersamaan pada seluruh kelompok vaksinasi, dengan jumlah sampel yang tak merata untuk data yang absah (gambar 3 dan 4).



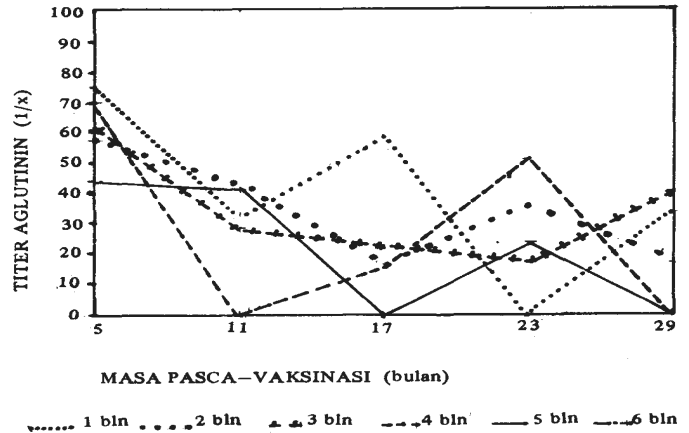
Gambar 2. Distribusi titer aglutinin terhadap pertusis path 123 anak batita di Kecamatan Tulangan yang menerima vaksinasi DPT 2 dosis dengan interval 1-6 bulan, diukur path 0-5 bulan masa pasca vaksinasi, 1984.



Gambar 3. Pengaruh interval vaksinasi terhadap penurunan rata-rata titer aglutinin pada 425 anak batita di Kecamatan Tulangan yang menerima vaksinasi DPT 2 dosis dengan interval 1-6 bulan, 1984.

**PEMBAHASAN**

Kelompok kontrol pada penelitian ini telah menunjukkan titer positif yaitu titer  $13^{-1}$  pada bayi umur 0—2 bulan, menjadi  $9^{-1}$  dan  $6^{-1}$  pada umur 3—6 bulan dan 7—10 bulan, akhirnya menjadi  $2^{-1}$  pada usia 11—14 bulan. Titer ini di-



Gambar 4. Pengaruh interval vaksinasi terhadap penurunan serokonversi pada 425 anak batita di Kecamatan Tulangan yang menerima vaksinasi DPT 2 dosis dengan interval 1—6 bulan, 1984.

sebabkan karena adanya antibodi maternal, karena titer akan menurun dengan bertambahnya umur bayi. Hal ini sesuai dengan penelitian retrospektif yang pernah dilakukan pada 2 Rumah Bersalin di Jakarta, bahwa memang terdapat transmisi antibodi terhadap pertusis secara transplasental<sup>11</sup>; dan menurut dugaan Wilkins, antibodi dalam bentuk IgG ini memang dapat melalui *barrier* plasenta pada bulan-bulan terakhir kehamilan, dan karena kurang cukupnya antibodi ini, titernya amat rendah, hanya 1% yang mempunyai titer  $80^{-1}$  atau lebih<sup>12</sup>. Anak pada umur 15—18 bulan akan mengalami kenaikan titer menjadi  $3^{-1}$ , kemudian menjadi  $15^{-1}$ ,  $41^{-1}$  pada umur 19—22 bulan dan 23—26 bulan, turun menjadi  $18^{-1}$  pada 27—30 bulan kemudian naik kembali menjadi  $76^{-1}$  pada usia 31—34 bulan tetapi tidak pernah mencapai titer  $80^{-1}$ , apalagi titer protektif. Titer positif ini disebabkan karena adanya infeksi alam, sesuai dengan pendapat dari Cook, 1948 dan Barr, 1955 (disadur dari Musa DA<sup>13</sup>). Jadi infeksi alam ini tidak berpengaruh-selama penelitian berlangsung.

Pencegahan pertusis dengan cara pemberian imunisasi yang cukup dini pada masa kanak-kanak merupakan alat yang ampuh dengan biaya yang efektif<sup>14</sup>. Pemberian 3 dosis imunisasi dasar pertusis dengan vaksin DPT akan memberikan proteksi klinis minimal 2 tahun<sup>3</sup>. *British Medical Research Council* membuktikan bahwa 83% vaksin efektif 5 bulan setelah vaksinasi yang terakhir dan 75% masih tetap efektif setelah 24 bulan atau lebih<sup>3</sup>. Imunitasnya akan menurun 4 tahun kemudian (Jenkinson D, 1978 dan Lambert HJ, 1965, disadur dari 3) atau tetap dapat bertahan 10—14 tahun kemudian (Broome, 1981, disadur dari 3). Walaupun demikian bila vaksinasi terpaksa harus ditunda pemberiannya atau karena adanya gangguan kesehatan dan hambatan-hambatan yang lainnya, bayi tidak dapat menerima 3 dosis vaksinasi. Wilkins<sup>12</sup> menyarankan bila dosis vaksinasi pertama diberikan sudah lebih dari 60 hari pemberian 1 dosis lagi sudah cukup, tetapi bila, anak telah menerima 2 dosis

vaksinasi dengan interval antara dosis kurang dari 59 hari, maka dosis yang ketiga perlu diberikan. Beberapa area telah memakai pemberian imunisasi dasar DPT dengan 2 dosis sebagai pengganti DPT 3 dosis, walaupun efektifitasnya masih menjadi pertanyaan<sup>14</sup>. Kesimpulan pendahuluan dari penelitian vaksinasi DPT 2 dosis, 90% dari anak memberikan respon antibodi yang cukup memadai (Mahieu JM et al, 1978, disadur dari 7), Morley D (1966) mengatakan hal yang tak berbeda (disadur dari Mahieu JM et al, 15).

Untuk mengevaluasi hasil pemberian imunisasi dasar dengan vaksinasi DPT 2 dosis, interval di antara dosisnya perlu dipertimbangkan<sup>3</sup>. Banyak penelitian telah dilakukan mengenai pengaruh interval pada pemberian imunisasi dasar pertusis dengan vaksinasi DPT 2 dosis<sup>5,12,15,16,17</sup>. Pada garis besarnya titer antibodi yang tinggi terhadap ketiga komponen vaksin DPT akan diperoleh dengan pemberian jarak imunisasi yang lebih panjang, walaupun efeknya hanya bersifat sementara saja<sup>18</sup>. Untuk menilai manfaat imunisasi dasar pertusis dengan vaksinasi DPT 2 dosis diperlukan data berapa interval minimal yang dibutuhkan<sup>19</sup>.

Studi klinis dari imunisasi dasar pertusis dengan vaksinasi DPT 2 dosis interval 1 bulan tidak jelas diketahui<sup>3</sup>, tetapi data yang ada memberikan proteksi yang mengecewakan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Wilkins dkk.<sup>12</sup> pada anak umur 6 minggu sampai 5 bulan, yang menerima vaksinasi DPT 2 dosis dengan interval masing-masing 21-29 hari, 30-59 hari, 60-89 hari dan lebih dari 90 hari pada 57, 80, 59 dan 16 anak, pengambilan darahnya dilakukan satu bulan setelah imunisasi yang terakhir, anak mempunyai titer protektip masing-masing 35%, 50%, 69% dan 75%. Hal ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Dick B, 1966 (disadur dari 3). Penelitian lain dilakukan oleh Andreescu V<sup>16</sup> pada anak umur 3 bulan dengan interval 1 bulan, 0.5 ml/dosisnya, dengan vaksin DPT yang mempunyai komposisi: toksoid difteri 30 Lf, toksoid tetanus 12 UB, partikel pertusis 40 IOU dan A1PO<sub>4</sub> 4mg setiap ml nya. Pada pemeriksaan darah yang dilakukan 30 hari setelah vaksinasi yang terakhir, anak yang mempunyai titer yang protektip hanya 50% dari 524 anak. Penulis ini menyimpulkan bahwa dosis 2x tidak cukup untuk dapat memberikan imunitas yang memadai. Sedang pada penelitian ini titer protektip 75% dari 4 anak. Perbedaan antara kedua penelitian tadi disebabkan karena jumlah yang teramat kecil.

Respon serologis pada imunisasi dasar DPT 2 dosis dengan interval 2 bulan lebih efektif bila dibandingkan dengan yang satu bulan. Walaupun responnya dipertimbangkan cukup memadai, hanya 14% dari resipien diketemukan mencapai titer 256<sup>-1</sup> dan 26% dengan titer 128<sup>-1</sup><sup>3</sup>. Sedang pada penelitian atas 79 bayi umur 6 bulan sampai 2 tahun dengan DPT 2 dosis, interval 2 bulan, 0.5 ml setiap dosisnya secara subkutan, pada pemeriksaan darah yang dilakukan 3 bulan setelah vaksinasi yang pertama, dengan pemeriksaan secara *rapid tube test* nilai proteksinya 79,3%<sup>17</sup>. Pada penelitian lain nilai proteksinya 69% dari 59 anak<sup>12</sup>, tak jauh berbeda dengan penelitian ini yaitu 57% dari 42 anak.

Pemberian vaksinasi dengan interval 3 bulan pada penelitian dari Wilkins dkk<sup>12</sup> nilai proteksinya 75% dari 16 anak, tak jauh berbeda pada penelitian ini (61% pada 44 anak dan 70%

pada 20 anak).

Penelitian pemberian imunisasi dasar pertusis dengan vaksin DPT 2 dosis dengan interval 6 bulan, telah dilakukan oleh Mahieu dkk<sup>15</sup> di Kenya dan Angara dick<sup>5</sup> di Filipina. Penelitian Mahieu JM dkk<sup>5</sup> menggunakan vaksin DPT yang mengandung 16 IOU dan 7 IU per dosisnya; pada satu bulan setelah vaksinasi yang terakhir memberikan respon titer aglutinin rata-rata sebesar 70<sup>-1</sup> pada 49 anak, dengan nilai proteksi 80%. Angara dkk<sup>5</sup> membandingkan penggunaan 2 macam vaksin DPT masing-masing dengan kode B dan C, yang mempunyai komposisi toksoid difteri 15 Lf, toksoid tetanus 10 Lf, partikel pertusis 16 IOU dan ajuvan A1PO<sub>4</sub> sebanyak 3 mg untuk vaksin kode B dan 15 Lf, 7.5 Lf, 10 IOU dan 1.35 mg untuk vaksin kode C setiap dosisnya. Masing-masing jenis vaksin memberikan titer rata-rata sebesar 3757<sup>1</sup> dan 85<sup>-1</sup> dengan nilai proteksi masing-masing sebesar 71% dari 104 anak dan 28% dari 97 anak. Besarnya kandungan partikel kuman dan konsentrasi yang tinggi dari ajuvan tampaknya berpengaruh dalam pembentukan titer aglutininnya. Penelitian ini memberikan hasil titer rata-rata sebesar 160<sup>-1</sup> dengan nilai proteksi 43% dari 7 anak. Walaupun mempunyai tendensi yang hampir bersamaan, jumlah sampel terlalu kecil untuk data yang absah.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Pemberian imunisasi dasar dengan DPT 2 dosis akan memberikan hasil yang memuaskan seperti hasil yang didapat pada DPT 3 dosis. Walaupun demikian titer aglutininnya akan turun dengan cepat pada yang 2 dosis, meskipun 2 tahun kemudian titernya akan sama<sup>18</sup>. Pemberian vaksinasi ulangan satu tahun atau lebih setelah vaksinasi yang pertama dapat menaikkan titer yang dapat bertahan setidaknya 3 tahun<sup>20</sup>. Untuk negara yang sedang berkembang, kontak dengan mikroorganismanya sendiri akan memberikan reaksi *booster*<sup>4</sup>.

Studi klinis mengenai pemakaian DPT 2 dosis amat jarang dan hasilnya tidak konsisten. Walaupun laporan mengenai proteksinya setelah pemberian imunisasi sangat bervariasi besarnya, dapat 59%, tetapi pada suatu kejadian *outbreak* di daerah pedesaan di Indonesia, mempunyai daya lindung sebesar 80%<sup>18</sup>.

Beberapa penulis menyatakan dengan menambah jarak vaksinasi akan dapat mempertinggi respon imunologisnya<sup>4</sup>, hasil penelitian ini tidak tampak efeknya pada kenaikan titer dan lamanya aglutinin dapat bertahan. Hal ini sesuai dengan pendapat dari Miller dkk<sup>20</sup>, bahkan Orenstein, Weisfeld dan Halsey<sup>3</sup>, dan WHO<sup>19</sup>, menyatakan bahwa tidak ada manfaatnya untuk memperpanjang interval karena akan meningkatkan nilai *drop out*, risiko terkena penyakit di antara dosisnya, anak akan semakin lambat terlindung dari penyakit, padahal dengan interval yang lebih pendek akan memberikan proteksi pada anak sedini mungkin sehingga mempunyai dampak yang amat penting dalam kontrol pertusis.

Dari hasil penelitian ini batas minimal interval pemberian imunisasi dasar DPT 2 dosis adalah 1 bulan. Pemberian imunisasi dasar dalam PPI terhadap pertusis di Indonesia dengan interval 1-3 bulan adalah suatu kebijaksanaan yang tepat, kecuali pada suatu *event* tertentu akan besar manfaatnya pada peningkatan cakupan imunisasinya.

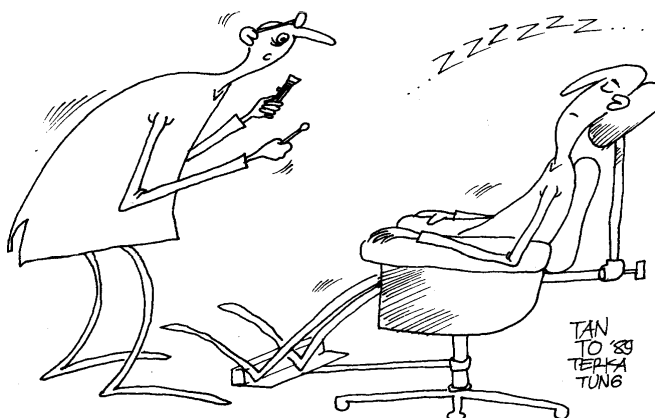
## KEPUSTAKAAN

1. DepKes RI, Dir Ep dan Im, Dir Jen P2M & PLP. Kumpulan makalah surveilans epidemiologi dan pedoman pelaksanaan surveilans penyakit - penyakit yang dapat dicegah dengan imunisasi. SE 1984; 6 : 117—26.
2. Soewarso TI. Penyakit-penyakit yang bisa dicegah dengan imunisasi, hasil pengamatan 1971—1983. Epidemiological Surveillance, dipersiapkan untuk perencanaan PELITA IV, Dir Jen P3M, Dep Kes RI, 1984; 17—20.
3. Orenstein WA, Weisfeld JS, Halsey NA. Diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine, combined. Recent Advances in Immunization, Pan Am Hlth Org Scient Publ 1983; 451, 30—47.
4. Henderson RH. Immunization update : Recent recommendations from the WHO Expanded Programme on Immunization. Contact. Christian Medical Commision, World Council of Churches, Switzerland, 1984; 82, EPI/MISC/85/1, 1—5.
5. Angara MA et al. A two dose schedule for immunization of infants against diphtheria, pertussis and tetanus. J Biol Stand 1980; 8 : 87—96.
6. Tomaszunas S. Expanded Programme on Immunization in countries of Southeast Asia Region. Symp on immuniz. Min of Hlth & WHO—UNICEF—ICC—USAID, 2/S.I./Jkt—Indon/79, 1979; 1—11.
7. Voorhoeve AM et al. Machakos project studies. Agents affecting health of mother and child in a rural of Kenya : IV. The epidemiology of pertussis. Tropical and Geographical Medicine. Medical Res Centre, Nairobi, Dep of The Royal Trop Inst, Amsterdam, 1977, 13.
8. Dep Kes RI, Dir Ep dan Kar, Dit Jen P3M. Edisi khusus. Program Imunisasi dan Pengembangannya dalam Repelita IV, Umpan Balik EPI—D Penyakit-Penyakit Pengembangan Program Imunisasi 1984; 47 : 1—8.
9. Nagel J. Vaccine and schedules, Units for Immunochemistry, Rijksinstutuut voor de Volksgezondheid, Bilthoven, The Netherlands, 1982; 1—22.
10. Isbagio DW dkk. Pengaruh umur terhadap basil guna imunisasi dasar batuk rejan dengan vaksin DPT. Bull Penelit. Kes 1987; 15 (1) : 217—36.
11. Soewarsi TI dkk. Kekebalan terhadap dipteri, tetanus dan pertusis pada bayi-bayi yang dilahirkan di Rumah Bersalin Matraman dan YPK di Jakarta, Medika 1985; 7 : 639—42.
12. Wilkins J et al. Agglutinin response to pertussis vaccine : I, Effect of dosage and interval. J Pendiater. 1971; 79 : 197-202.
13. Musa DA. Pertussis. Dep of Child Hlth Med School, Univ. of Indon, Symp on Immunization, Min of Hlth & WHO—UNICEF—ICC—USAID, 49/S.I./Jkt—Indon/79, 1979; 1—12.
14. WHO. Immunization of children : Indications and contraindications for vaccines used in the Expanded Programme on Immunization, Draft Working Paper, EPI/GAG/82/W—P.8/Rev. 3, 1982; 1—8.
15. Mahieu JM et al. Pertussis in a rural of Kenya : Epidemiology and a preliminary report on a vaccine trial. Bull WHO 1978; 56 (5) : 773—80.
16. Adreescu V et al. Antipertussis immune response after 2 and after 3 doses respectively of diphtheria—tetanus—pertussis tri-vaccine. Arch Roum Path Microbiol 1981; 40 (3) : 256—57.
17. Ruben FL et al. Simultaneous administration of smallpox, measles, yellow fever, and diphtheriae—pertussis—tetanus antigens in Nigerian children. Bull WHO 1973; 48 : 175—81.
18. Halsey NA, Galazka A. The efficacy of DPT and oral poliomyelitis immunization schedules initiated from birth to 12 weeks of age. WHO, EPI Global advisory meeting, EPI/GEN/84.8 Rev. 1, Alexandria, 1984; 1—6.
19. WHO. Report of the Expanded Programme on Immunization, Global Advisory Group Meeting, Alexandria, EPI/GEN/85/1, 1984; 35—6.
20. Miller JJ et al. An agglutinative reaction for Hemophilus pertussis: I. Persistence of agglutinins after vaccine. J Pendiater. 1943; 22 : 637-43.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Para penulis mengucapkan terima kasih kepada Dr. Iskak Koiman, Kepala Pusat Penelitian Penyakit Menular, atas terlaksananya penelitian ini. Ucapan terima kasih kami tujukan pula kepada Dr. Surjadi, Kepala Dines Kesehatan Kabupaten Sidoar/o, beserta staf, seluruh staf Seksi Imunisasi, Bidang P2M-PLP, Dinas Kesehatan Propinsi Jawa Timur, Surabaya, seluruh staf Pus Kes Mas Tulangan, Sidoarjo, atas bantuannya selama penelitian ini berlangsung.

Ucapan terima kasih disampaikan pula kepada Dr. Guno Wiseso, Kepala Sub Dit Imunisasi, Dit Jen P2M & PLP, Jakarta, dan kepada seluruh teknisi pada Pusat Penelitian Penyakit Menular, Jakarta atas kerja sama selama ini



# Kanker Nasofaring di Limabelas Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran dan Rumah Sakit di Indonesia tahun 1983

Reflinar Rosfein

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

## PENDAHULUAN

Kanker nasofaring adalah jenis kanker yang banyak ditemukan di Asia pada ras Mongoloid kecuali Jepang, Korea dan Cina bagian Utara. Selain itu kanker nasofaring juga sering dijumpai di Afrika Utara antara lain di Tunisia dan Algeria.

Di Singapura kanker nasofaring menduduki urutan ke 4 terbanyak (9.8%) pada laki-laki dan menduduki urutan ke 8 pada wanita (4,3%) pada tahun 1968—1977.

Di Indonesia kanker nasofaring termasuk 10 besar dari seluruh tumor ganas dan merupakan keganasan nomor satu di bidang telinga, hidung dan tengorokan.

Pada penelitian registrasi kanker di 17 Rumah Sakit di Jakarta tahun 1977 (Litbangkes), kanker nasofaring menduduki urutan ke 5 dari 10 kanker terbanyak, dan pada penelitian *hospital based* 1977—1979 (Litbangkes) dari 13 laboratorium patologi di Indonesia, kanker nasofaring menduduki urutan ke 4 dari 10 jenis kanker terbanyak.

Penderita kanker nasofaring banyak menyerang laki-laki dibandingkan dengan wanita (3 : 1) dan usia penderita pada umumnya relatif muda  $\pm$  20% berusia di bawah 30 tahun.

Dalam upaya mendapatkan data kanker yang lebih lengkap guna menyempurnakan pencatatan kanker, telah dilakukan registrasi kanker *pathology based* yang dikoordinir oleh Pusat Penelitian Penyakit Tidak Menular, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan R.I.

Dalam makalah ini dilaporkan hasil registrasi khusus tentang kanker nasofaring yang diharapkan memberikan gambaran mengenai besarnya masalah kanker nasofaring di Indonesia pada tahun 1983.

## BAHAN DAN CARA KERJA

Untuk keperluan tersebut telah dibuat formulir yang disesuaikan dengan petunjuk dari WHO (IARC). Data diambil dari Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran dan Rumah Sakit.

Data bagian tersebut dianggap diagnosis nya lebih dapat dipercaya serta laboratoriumnya lebih terkoordinasi dan pelaksanaannya dilakukan oleh Pusat Penelitian Penyakit Tidak Menular, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan,

Departemen Kesehatan. Walaupun demikian sebenarnya data tersebut belum mencerminkan keseluruhan pola kanker dalam masyarakat. *Incidence rate* tidak dapat dihitung dari registrasi ini namun frekuensi relatif atau *minimum incidence rate* masih dapat diketahui.

Data dari tahun 1983 yang dicatat dalam formulir yang telah disediakan mencakup: nomor registrasi, jenis kelamin, umur, golongan etnik, lokasi kanker, diagnosis dan sifat penyebaran. Klasifikasi jenis jenis kanker berdasarkan lokasi disesuaikan dengan klasifikasi dari WHO, yaitu *International Classification of Disease*, Revisi ke 9 tapi dengan kode yang terdiri dari 3 angka (3 digit) pertama saja. Nama lokasi disingkat seperti yang digunakan dalam serf *Cancer Incidence in Five Continents* dan *Cancer Occurrence in Developing Countries*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Frekuensi relatif kanker nasofaring di 15 Pusat Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran dan Rumah Sakit tahun 1983 menurut ICD 180 revisi 9.

No.	Lab. P.A. F.K./Rumah Sakit	Jumlah Kanker	Kanker Nasofaring	Persentase
01	Unsrat (Manado)	205	7	3,4
02	Unhas (Ujung Pandang)	418	18	4,3
03	Udayana (Bali)	484	41	8,5
04	Darma Usada (Solo)	245	6	2,4
05	Unair (Surabaya)	437	50	11,4
06	Unibraw (Malang)	504	47	9,3
07	Unpad (Bandung)	1392	84	6,0
08	RSPP (Jakarta)	110	2	1,8
09	RSGS (Jakarta)	355	10	2,8
10	Sebelas Maret (Solo)	364	31	8,5
11	Undip (Semarang)	234	9	3,8
12	UGM (Yogyakarta)	660	29	2,9
13	USU (Medan)	190	38	20,0
14	UnsrI (Palembang)	382	17	4,5
15	Unand (Padang)	370	16	4,3
	Jumlah	6350	405	6,4

Pada tabel 1 terlihat bahwa frekuensi relatif kanker nasofaring adalah 6,4% dari seluruh jenis kanker pada pria dan wanita. Jenis kelamin tidak diketahui pada 1 orang. Persentase tertinggi terlihat di Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Sumatera Utara — Medan (20,0%), Universitas Airlangga—Surabaya (11,4%), Universitas Brawijaya — Malang (9,3%), Universitas Udayana — Bali, dan Universitas Sebelas Maret—Solo (8,5%). Persentase terendah di Pusat Ratologi Rumah Sakit Pertamina Pusat Jakarta (1,8%), Rumah Sakit Darma Usada Solo (2,4%), Rumah Sakit Gatot Subroto Jakarta (2,8%), Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Gajah Mada Yogyakarta (2,9%).

Tabel 2. Frekuensi relatif kanker nasofaring di 15 Pusat Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran dan Rumah Sakit tahun 1983 pada pria menurut ICD 180 revisi 9.

No.	Lab. P.A. F.K./Rumah Sakit	Jumlah Kanker	Kanker Nasofaring	Persentase
01	Unsrat (Manado)	73	7	9,6
02	Unhas (Ujung Pandang)	155	10	6,4
03	Udayana (Bali)	225	33	14,7
04	Darma Usada (Solo)	81	4	4,9
05	Unair (Surabaya)	151	33	21,9
06	Unbraw (Malang)	166	33	21,9
07	Unpad (Bandung)	479	62	12,9
08	RSPP (Jakarta)	56	2	3,6
09	RSGS (Jakarta)	149	9	6,0
10	Sebelas Maret (Solo)	116	25	21,5
11	Undip (Semarang)	63	4	6,3
12	UGM (Yogyakarta)	235	19	8,1
13	USU (Medan)	90	21	23,3
14	Unsri (Palembang)	148	13	8,8
15	Unand (Padang)	134	12	8,9
J u m l a h		2321	287	12,4

Pada tabel 2 terlihat bahwa frekuensi relatif kanker nasofaring pada pria adalah 12,4% dari seluruh jenis kanker pada pria. Persentase tertinggi terdapat pada laboratorium-laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran: Universitas Sumatera Utara Medan (23,3%), Universitas Airlangga Surabaya (21,9%), Universitas Brawijaya Malang (21,9%) dan Universitas Sebelas Maret Solo (21,5%). Persentase terendah terdapat pada Rumah Sakit Pertamina Pusat Jakarta (3,6%), Rumah Sakit Darma Usada Solo (4,2%), Rumah Sakit Gatot Subroto Jakarta (6,0%) dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang (6,3%).

Pada tabel 3 terlihat bahwa frekuensi relatif kanker nasofaring pada wanita adalah 2,9% dari seluruh jenis kanker pada wanita. Persentase tertinggi terdapat pada laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara Medan (17%), Universitas Airlangga Surabaya (5,9%) dan Universitas Brawijaya Malang (4,1%). Persentase terendah terdapat pada laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Samratulangi Manado dan Rumah Sakit Pertamina Pusat Jakarta (masing-masing 0,0%), Darma Usada Solo (1,2%), Universitas Sriwijaya Palembang dan Universitas Andalas Padang (masing-masing 1,7%).

Tabel 3. Frekuensi relatif kanker nasofaring di 15 Pusat Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran dan Rumah Sakit tahun 1983 pada wanita menurut ICD 180 revisi 9.

No.	Lab. P.A. F.K./Rumah Sakit	Jumlah Kanker	Kanker Nasofaring	Persentase
01	Unsrat (Manado)	132	—	—
02	Unhas (Ujung Pandang)	263	8	3,0
03	Udayana (Bali)	259	8	3,1
04	Derma Usaha (Solo)	164	2	1,2
05	Unair (Surabaya)	286	17	5,9
06	Unibraw (Malang)	338	14	4,1
07	Unpad (Bandung)	913	22	2,4
08	RSPP (Jakarta)	54	—	—
09	RSGS (Jakarta)	206	1	2,9
10	Sebelas Mare (Solo)	248	6	2,4
11	Undip (Semarang)	171	5	2,9
12	UGM (Yogyakarta)	425	10	2,3
13	USU (Medan)	100	17	17,0
14	Unri (Palembang)	234	4	1,7
15	Unand (Padang)	236	4	1,7
J u m l a h		4029	118	2,9

Pada tabel 4 terlihat bahwa kanker nasofaring pada pria banyak ditemukan pada usia antara 40—45 tahun.

Pada tabel 5 terlihat bahwa kanker nasofaring pada wanita banyak ditemukan pada usia 45—54 tahun.

Pada tabel 6 terlihat bahwa *Sex Ratio* penderita kanker nasofaring pria dan wanita adalah 2,4 : 1.

## PEMBAHASAN

Penderita kanker nasofaring pada pria dan wanita adalah 6,4% dari seluruh penderita kanker jenis lain. Jika dibandingkan frekuensi relatif kanker nasofaring di 13 Laboratorium Patologi Anatomi di Indonesia tahun 1977—1979 (5,6%), terlihat sedikit kenaikan penderita kanker menjadi 6,4%. Dilihat dari perbandingan jenis kelamin penderita pria dibandingkan dengan penderita wanita (2,4 : 1), hal ini tidak berbeda jauh dengan penelitian terdahulu di mana perbandingan penderita pria dengan wanita antara 2—3 : 1. Usia terbanyak penderita baik pria maupun wanita berkisar antara 45—54 tahun. Usia tertinggi penderita pada pria dan wanita tidak menunjukkan perbedaan.

Frekuensi relatif kanker nasofaring paling tinggi di Pusat Laboratorium Patologi Anatomi FK—USU Medan (20,0%), kemudian pada Laboratorium Patologi Anatomi FK—UNAIR Surabaya (11,4%) dan Laboratorium Patologi Anatomi FK—UNIBRAW Malang (9,3%). Menurut hasil penelitian registrasi kanker *pathology based* di Laboratorium Patologi Anatomi FK—USU Medan (1983) kanker nasofaring menduduki urutan pertama terbanyak dari jenis kanker yang ditemukan. Pada laboratorium FK—UNIBRAW Malang (1983) kanker nasofaring menduduki urutan ke 2 terbanyak dari semua jenis kanker yang ditemukan. Dengan melihat hasil-hasil ini perlu diteliti lebih lanjut tentang faktor-faktor apa yang menyebabkan kanker nasofaring banyak ditemukan di tempat-tempat ini.

Dari penemuan studi epidemiologi dan laboratorium,

Tabel 4. Frekuensi relatif kanker nasofaring pada pria di 15 Pusat Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran dan Rumah Sakit tahun 1983 menurut klasifikasi usia 5 tahun.

No.	Lab. P.A. F.K./Rumah Sakit	T	0-	5-	10-	15-	20-	25-	30-	35-	40-	45-	50-	55-	60-	65-	70-	75-	80-	85-	Jml
01	Unsrat (Manado)	-	-	-	1	-	-	-	1	-	3	-	-	1	1	-	-	-	-	-	7
02	Unhas (Ujung Pandang)	-	-	-	-	-	-	1	-	1	2	1	1	1	2	1	-	-	-	-	10
03	Udayana (Bali)	-	-	1	1	1	1	1	4	3	5	1	4	3	5	-	1	2	-	-	33
04	Darma Usada (Solo)	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	4
05	Unair (Surabaya)	-	-	1	-	1	-	1	-	4	6	4	7	2	2	4	1	-	-	-	33
06	Unibraw (Malang)	-	-	-	-	1	-	2	3	2	4	4	8	4	2	1	1	1	-	-	33
07	Unpad (Bandung)	3	-	1	-	2	1	1	2	3	10	6	9	7	6	4	5	2	-	-	62
08	RSPP (Jakarta)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	2
09	RSGS (Jakarta)	-	-	-	1	-	-	1	-	1	2	-	1	3	-	-	-	-	-	-	9
10	Sebelas Maret (Solo)	-	-	-	1	1	-	1	2	4	-	4	2	3	5	2	-	-	-	-	25
11	Undip (Semarang)	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	1	-	-	-	1	-	-	-	4
12	UGM (Yogyakarta)	-	-	-	-	2	2	-	1	2	4	1	3	2	1	1	-	-	-	-	19
13	USU (Medan)	-	-	-	-	-	-	-	1	-	2	4	5	4	2	2	1	-	-	-	21
14	Usri (Palembang)	-	-	-	2	-	-	-	1	2	2	-	1	1	4	-	-	-	-	-	13
15	Unand (Padang)	-	-	-	-	-	-	-	2	2	2	3	2	-	-	1	-	-	-	-	12
	Jumlah	3	-	3	6	8	5	8	17	26	43	29	45	32	30	17	10	5	-	-	287

Tabel 5. Frekuensi relatif kanker nasofaring pada wanita di 15 Pusat Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran dan Rumah Sakit tahun 1983 menurut klasifikasi usia 5 tahun.

No.	Lab. P.A. F.K./Rumah Sakit	T	0-	5-	10-	15-	20-	25-	30-	35-	40-	45-	50-	55-	60-	65-	70-	75-	80-	85-	Jml
01	Unsrat (Manado)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
02	Unhas (Ujung Pandang)	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	2	4	-	-	-	-	-	-	-	8
03	Udayana (Bali)	-	-	-	-	-	-	1	-	2	-	2	2	-	1	-	-	-	-	-	8
04	Darma Usada (Solo)	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
05	Unair (Surabaya)	-	-	-	-	1	2	2	2	-	1	3	2	1	1	2	-	-	-	-	17
06	Unibraw (Malang)	-	-	-	-	1	2	1	-	1	1	1	4	2	-	1	-	-	-	-	14
07	Unpad (Bandung)	-	-	-	-	1	2	4	-	2	2	4	3	1	2	1	-	-	-	-	22
08	RSPP (Jakarta)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
09	RSGS (Jakarta)	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
10	Sebelas Maret (Solo)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	2	-	-	1	1	-	-	-	6
11	Undip (Semarang)	1	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	2	-	-	-	-	-	-	-	5
12	UGM (Yogyakarta)	1	-	1	-	-	-	4	-	1	-	1	1	1	-	-	-	-	-	-	10
13	USU (Medan)	-	-	-	-	-	1	1	2	1	1	2	5	3	-	1	-	-	-	-	17
14	Usri (Palemtang)	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	4
15	Unand (Padang)	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	4
	Jumlah	2	-	1	-	4	8	16	6	9	8	17	26	9	4	7	1	-	-	-	118

faktor determinan ekstrinsik utama yang berperan pada kanker nasofaring adalah infeksi Epstein Barr Virus (EBV) dan karsinogen yang berasal dan gaya hidup tradisional pada kelompok populasi risiko tinggi yaitu kebiasaan makan ikan asin dan makan-makanan yang diawetkan secara tradisional<sup>7</sup>

Dari penelitian lain selain dan EBV diduga faktor asap, faktor geografi dan tingkat sosioekonomi berpengaruh juga terhadap terjadinya kanker nasofaring. Faktor asap yang di kemukakan adalah penghisapan/inhalasi jangka panjang dari asap bahan bakar dapur, lampu minyak, obat nyamuk juga asap industri plastik dan karet. Faktor geografi menyebutkan bahwa penderita berdarah Cina yang tinggal di negara lain mempunyai risiko lebih rendah mendapatkan kanker nasofaring dibanding dengan yang tinggal di negara asalnya. Tentang faktor sosioekonomi disebutkan bahwa golongan masyarakat dengan status sosioekonomi rendah mempunyai risiko

tinggi untuk mendapatkan kanker nasofaring.

Hubungan antara faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya kanker nasofaring dengan tingginya frekuensi relatif dan kanker nasofaring di tempat-tempat tersebut di atas perlu diteliti lebih lanjut.

#### KEPUSTAKAAN

1. Armstrong BK. Descriptive Cancer Epidemiology. "How to do without a cancer registry". Naskah kursus dasar Epidemiologi. Bogor, Desember 1982.
2. A Rifai Yasin, N Syahnawi, Adji Muslihuiddin. Tumor ganas nasofaring di bagian Telinga Hidung Tenggorokan RSUP/FK. UNSRI Palembang. Kongres Nasional V Perhimpunan Penyakit Telinga Hidung & Tenggorokan (PERHATI), Semarang, 27—29 Oktober 1977.

Tabel 6. Perbandingan penderita kanker nasofaring menurut jenis kelamin di 15 Pusat Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran dan Rumah Sakit tahun 1983 menurut klasifikasi usia 5 tahun.

No.	Lab. P.A. FK/Rumah Sakit	Laki-laki	Wanita	Sex Ratio
01	Unsrat (Manado)	7	—	—
02	Unshas (Ujung Pandang)	10	8	1,2
03	Udayana (Bali)	33	8	4,1
04	Darma Usada (Solo)	4	2	5,0
05	Unair (Surabaya)	33	17	1,9
06	Unibraw (Malang)	33	14	2,4
07	Unpad (Bandung)	62	22	2,8
08	RSPP (Jakarta)	2	—	—
09	RSGS (Jakarta)	9	1	9,0
10	Sebelas Maret (Solo)	25	6	4,1
11	Undip (Semarang)	4	5	0,8
12	UGM (Yogyakarta)	19	10	1,9
13	USU (Medan)	21	17	1,2
14	Unsri (Palembang)	13	4	3,2
15	Unand (Padang)	12	4	3,0
	Jumlah	287	118	2,4

- Bloom SM. Cancer of Nasopharynx with special reference to the significance of histopathology. *Laryngoscope*. 71 : 1207–60.
- Goh EH, Thomas VC. Nasopharyngeal carcinoma in Singapore. 46th General Scientific Meeting. Royal Australasian College of Surgeons, Singapore, May 6 – 10. 1973. pp. 289–93.
- Gosal ID, Maimuna MT, R Sedjawidada. Insidens minimum tumor ganas nasopharynx di Ujung Pandang. Kongres Nasional V Perhimpunan Penyakit Telinga Hidung & Tenggorokan (PERHATI), Semarang, 27–29 Oktober 1977.
- Brugere J, Point D, Sancho-Garnier H, Schwaab G. Epidemiology

- of malignant tumours of the nasopharynx in France : Retrospective studies. IARC Scient. Publ. 20. Lyon 1978 : 241–9.
- Shanmugaratnam K. Nasopharyngeal carcinoma : Epidemiology and aetiology. Kumpulan Naskah Seminar Kanker N&sofaring. Bambang SS, R Hoedijono R, Tirta Sugondo (eds), Semarang, April 1988.
- Shanmugaratnam K. Cancer incidence in Singapore 1968–1977. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1983.
- MacLennan R, Muir C, Steinitz R, Winkler A. Cancer registration and its techniques. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1976.
- Marwoto Partoatmodjo, Reflinar Rosfein, Suriadi Gunawan. A survey on cancer in 17 hospitals in Jakarta. *Bull. Penelitian Kesehatan* 1988; 16 (1).
- Marwoto Partoatmodjo. Epidemiologi deskriptif kanker. Seminar Nasional Manajemen Kanker, Ciawi Bogor, 7–10 November 1988.
- M Sidik Rauf, Surimah Surachman. Beberapa aspek karsinoma nasopharynx di RS Hasan Sadikin, 1973–1976. Kongres Nasional V Perhimpunan Penyakit Telinga Hidung & Tenggorokan (PERHATI), Semarang, 27–29 Oktober 1977.
- M Zein Zainuddin, Edi Hutapea. Frekuensi tumor ganas nasopharynx di Sumatera Barat. Kongres Nasional V Perhimpunan Penyakit Telinga Hidung & Tenggorokan (PERHATI), Semarang, 27–29 Oktober 1977.
- Parlin DM et.al. Cancer occurrence in developing countries. IARC Scient Publ 75. Lyon, 1985.
- Putu Wiryana Masna, W Suardana. Karsinoma nasopharynx di RSUP Sanglah Denpasar, 1970 – 1976.

#### Ucapan terima kasih

Saya ucapkan terima kasih kepada Kepala Pusat Penelitian Penyakit Tidak Menular yang telah merintis penelitian kanker *Pathology based* dan para dokter ahli Patologi Anatomi yang telah membantu mengisi *form*, sehingga penelitian ini terlaksana.

Juga kepada rekan-rekan yang telah membantu memberikan saran-saran dan tanggapan, saya ucapkan banyak terima kasih.



# Pendapat Dokter Praktek di samping Apotek terhadap Obat Generik

Sudibyo Supardi, M. Noerhadi, Sarjaini Jamal  
Pusat Penelitian dan Pengembangan Farmasi, Depkes RI Jakarta

## ABSTRAK

Untuk mengetahui pendapat dokter praktek di samping apotik terhadap obat generik, telah dilakukan survai deskriptif terhadap dokter praktek pada bulan Juni 1986. Sebagai responden diambil 32 dokter praktek di Jakarta (= 10% apotik di Jakarta) dan 14 dokter praktek di Banjarmasin (= populasi apotik di Banjarmasin), yang lokasinya di samping apotik. Pengumpulan data dilakukan dengan kuesioner.

Hasil analisis data menunjukkan bahwa :

- 1) Dokter responden di Jakarta dan Banjarmasin persentase terbesar menyatakan pernah mempreskripsi obat generik, meskipun kadang-kadang; dengan alasan disesuaikan dengan ekonomi/keadaan pasien dan nama generik lebih populer/mudah diingat; pada praktek pagi dan sore hari; dan jenis obat yang dipreskripsinya termasuk kelas terapi antiinfeksi.
- 2) Dokter responden di Jakarta dan Banjarmasin sebagian besar berpendapat bahwa: sebaiknya preskripsi obat generik dilakukan pada unit pelayanan medik pemerintah, terutama rumah sakit; dibandingkan dengan obat generik, obat dengan nama dagang lebih mahal dan lebih disukai pasien.

## PENDAHULUAN

### Latar belakang masalah

Tujuan pembangunan di bidang obat menurut kebijaksanaan obat nasional antara lain untuk menjamin tersedianya obat dengan jenis dan jumlah yang cukup, serta meningkatkan penyebaran obat secara merata dan teratur, sehingga mudah diperoleh yang membutuhkan pada saat diperlukan serta terjangkau oleh masyarakat<sup>1</sup>.

Hambatan dalam upaya pendekatan dan pemerataan obat pada masyarakat antara lain adalah tingginya harga obat, khususnya yang diproduksi oleh PMA. Faktor-faktor yang mempengaruhi produsen dalam menentukan harga obat antara lain adalah harga bahan baku, biaya produksi, biaya distribusi, biaya promosi dan kemasan yang sering terlalu mewah<sup>1</sup>.

Secara sederhana harga obat diartikan sebagai titik temu antara kemampuan penawaran produsen dan kemampuan permintaan konsumen. Harga obat setidaknya dipengaruhi oleh empat unsur yang merupakan sub sistem yang saling mempengaruhi sebagai satu kesatuan; yaitu konsumen yang menghendaki harga obat terjangkau oleh daya belinya; produsen yang menginginkan tingkat harga tertentu sebagai

jaminan untuk kelanjutan usahanya; pihak profesi (dokter dan apoteker) yang bertujuan untuk mengamalkan ilmunya kepada masyarakat; serta pemerintah yang berkewajiban memperhatikan kepentingan masyarakat secara seimbang bagi semua pihak<sup>2</sup>.

Untuk rasionalisasi harga obat antara lain dengan mengarahkan agar komponen harga obat yang tidak perlu dan tidak rasional dapat ditekan, dan penerapan konsepsi nama generik<sup>1</sup>. Obat generik adalah obat yang menggunakan nama generik. Nama generik obat tunggal diambil dari INN (*International Non Proprietary Names*) yang ditetapkan oleh WHO, obat kombinasi diambil dari daftar obat esensial; sedangkan nama generik beberapa obat adalah nama lazim yang digunakan di Indonesia<sup>3</sup>.

Jika dibandingkan dengan obat nama dagang, obat generik umumnya mempunyai harga lebih murah<sup>4</sup>. Hal ini disebabkan oleh berbagai faktor yang antara lain adalah<sup>3</sup>

- Dalam harga obat nama dagang terdapat komponen biaya promosi yang cukup tinggi yang mencapai sekitar 50% dari HET (harga eceran tertinggi), sedangkan obat generik tidak dipromosikan. Hal ini mengakibatkan obat generik tidak

populer, dianggap kelas dua, padahal bahan yang dipakai/teknologi produksi tidak berbeda.

- Harga obat nama dagang biasanya ditetapkan berdasarkan daya serap pasar dengan memperhitungkan harga *competitor*, sedangkan harga obat generik lebih didasarkan pada biaya kalkulasi nyata.

- Harga obat nama dagang biasanya mengikuti harga *price leader* dari obat yang sama, sedangkan obat generik tidak. *Price leader* adalah obat nama dagang dari pabrik penemu obat tersebut yang dalam kalkulasi harganya harus memperhitungkan pengembalian investasi untuk penelitian obat baru.

Mengingat hal-hal di atas, maka perlu dilakukan upaya ke arah penggunaan obat generik.

### Permasalahan

Sampai kini sudah 1647 obat jadi terdaftar dengan nama generik. Penggunaan obat generik tidak terlepas dari kesediaan dokter mempreskripsikannya. Untuk mengetahui pendapat dokter terhadap obat generik, maka dilakukan survei pendapat dokter praktek terhadap obat generik di Jakarta dan Banjarmasin.

### METODOLOGI

Survei secara deskriptif dilakukan terhadap 32 dokter praktek di Jakarta (10% dari populasi apotik di Jakarta) dan 14 dokter praktek di Banjarmasin (total populasi apotik di Banjarmasin), yang lokasi prakteknya di samping apotik pada bulan Juni 1986 menggunakan kuesioner. Kuesioner berisi jawaban semi tertutup, sehingga responden masih dapat memberikan pendapatnya dalam jawaban bebas. Survei ini merupakan bagian dari Penelitian Pola Penulisan Resep Generik di Apotik yang dilakukan oleh Puslitbang. Farmasi Badan Litbangkestahun anggaran 1986/1987.

### HASIL

#### 1. Profil dokter yang menjadi responden

Tabel 1 Distribusi frekuensi keahlian dokter responden

No.	Keahlian dokter	Jakarta		Banjarmasin	
		n	%	n	%
1.	Umum	20	62,50	12	85,71
2.	Spesialis				
	- Kulit/kelamin	2	6,25	1	7,14
	- Anak	2	6,25	-	-
	- Kandungan	2	6,25	-	-
	- Bedah	2	6,25	-	-
	- T.H.T.	1	3,12	-	-
	- Jantung	1	3,12	-	-
	- Paru	1	3,12	-	-
	- Syaraf	1	3,12	1	7,14
	- Jiwa	1	3,12	-	-
	Jumlah	32	100	14	100

Persentase terbesar dokter responden di Jakarta adalah dokter umum (62,50%); demikian juga di Banjarmasin (85,72%).

Tabel 2 Distribusi-frekuensi pekerjaan dokter responden di pagi hari

No.	Keahlian utama dokter	Jakarta		Banjarmasin	
		n	%	n	%
1.	Unit yan medik pemerintah	22	68,75	10	71,43
2.	Unit yan medik swasta Kantor pemerintah/swasta	5	15,62	-	-
3.	Unit yan medik swasta Kantor pemerintah/swasta	5	15,62	4	28,47
	Jumlah	32	100	14	100

Persentase terbesar dokter responden di Jakarta di pagi hari bekerja pada unit pelayanan medik pemerintah (68,75%), demikian pula di Banjarmasin (71,43%).

#### 2. Pengalaman dokter mempreskripsi obat generik

Tabel 3 Distribusi pernah/tidaknya dokter responden mempreskripsi obat generik

No	Mempreskripsi obat generik	Jakarta		Banjarmasin	
		n	%	n	%
1.	Pernah				
	- seringkali	9	28,12	3	21,4
	- kadang-kadang	19	59,38	9	64,2
	- tidak menjawab	2	6,25	1	7,14
2.	Tidak pernah	2	6,25	1	7,14
	Jumlah	32	100	14	100

Persentase terbesar dokter responden di Jakarta pernah mempreskripsi obat generik, meskipun kadang-kadang (59,38%); demikian pula di Banjarmasin (64,29%). Dokter responden yang menyatakan tidak pernah mempreskripsi obat generik beralasan tidak ada waktu/obat generik sukar diingat; nama paten lebih dikenal; dan mutu obat generik berbeda satu sama lain (masing-masing jawaban seorang dokter).

Tabel 4 Distribusi alasan dokter responden mempreskripsi obat generik

No.	Alasan mempreskripsi	Jakarta		Banjarmasin	
		n	%	n	%
1.	Menyesuaikan dengan ekonomi/keadaan pasien	11	34,38	1	7,14
2.	Nama generik lebih populer/mudah diingat	5	15,63	5	35,71
3.	Karen obat bentuk racikan	4	12,50	2	14,28
4.	Memudahkan apotik	4	12,50	1	7,14
5.	Instansi pemerintah/Askes	3	9,31	1	7,14
6.	Agar tidak terpengaruh pabrik pembuatnya	2	6,25	-	-
7.	Tidak menjawab	1	3,12	3	21,43
	Jumlah	30	100	13	100

Dokter responden di Jakarta ketika diminta memberikan alasan mempreskripsi obat generik, persentase terbesar karena menyesuaikan dengan ekonomi/keadaan pasien (34,38%) dan nama generik lebih populer/mudah diingat (15,63%); di Banjarmasin persentase terbesar karena nama generik lebih populer/mudah diingat (35,71%).

**Tabel 5 Distribusi waktu praktek dokter responden ketika mempreskripsi obat generik**

No.	Waktu praktek	Jakarta		Banjarmasin	
		n	%	n	%
1.	Praktek pagi dan sore	17	56,67	5	38,46
2.	hari	7	23,33	4	30,77
3.	Praktek sore hari	6	20,00	4	30,77
	Praktek pagi hari				
	Jumlah	30	100	13	100

Dokter responden yang pernah mempreskripsi obat generik di Jakarta persentase terbesar menyatakan mempreskripsinya pada praktek pagi dan sore hari (56,67%); demikian pula di Banjarmasin (38,46%)

**Tabel 6 Distribusi kelas terapi obat generik yang pernah ditulis dokter responden**

No.	Kelas terapi	Jakarta		Banjarmasin	
		n	%	n	%
1.	Antiinfeksi	43	47,79	16	41,03
2.	Susunan saraf	23	25,50	14	35,90
3.	Saluran pernafasan	2	2,22	5	12,82
4.	Obat kulit	5	5,55	1	2,56
5.	Antihistamin	6	6,66	—	—
6.	Vitamin/mineral	4	4,44	1	2,56
7.	Saluran pencernaan	2	2,22	1	2,56
8.	Hermon	1	1,11	1	2,56
9.	Kardiovaskuler	2	2,22	—	—
10.	Tidak menjawab	2	2,22	—	—
	Jumlah	90	100	39	100

Ketika diminta menuliskan 3 obat generik yang pernah dipreskripsinya, persentase terbesar dokter responden di Jakarta menuliskan obat generik dari kelas terapi antiinfeksi (43 pilihan), demikian juga di Banjarmasin (16 pilihan).

### 3. Pendapat dokter responden tentang obat generik

**Tabel 7 Distribusi tempat yang sebaiknya untuk mempreskripsi obat generik**

No.	Tempat yang sebaiknya	Jakarta		Banjarmasin	
		n	%	n	%
1.	Unit yan medik pemerintah	18	56,27	10	71,43
2.	Unit yan medik pem. & swasta	12	37,50	3	21,43
3.	Unit yan medik swasta	2	6,25	—	—
4.	Tidak menjawab	—	—	1	7,14
	Jumlah	32	100	14	100

Persentase terbesar dokter responden di Jakarta berpendapat bahwa tempat yang sebaiknya untuk mempreskripsi

obat generik adalah unit pelayanan medik pemerintah (56,25%); demikian pula di Banjarmasin (71,43%).

**Tabel 8 Distribusi unit pelayanan medik yang sebaiknya untuk mem preskripsi obat generik**

No.	Unit pelayanan medik	Jakarta	Banjarmasin
1.	Rumah sakit	25	10
2.	Poliklinik	24	6
3.	Puskesmas	17	9
4.	Dokter praktek swasta	11	2
	Jumlah	77	27

Ketika diminta menunjuk unit pelayanan mediknya dalam pilihan ganda, pilihan terbanyak dokter responden di Jakarta adalah rumah sakit (25 orang); demikian juga di Banjarmasin (10 orang).

**Tabel 9 Distribusi perbandingan obat nama dagang dengan obat generik**

No.	Obat nama dagang dibanding dengan obat generik	Jakarta	Banjarmasin
1.	Lebih mahal	18	10
2.	Lebih disukai pasien	14	8
3.	Lebih sulit didapat	2	2
4.	Lebih manjur/bermutu	2	1
5.	Lebih sesuai dengan praktek sehari-hari	1	—
6.	Memudahkan apotik	1	1
	Jumlah	38	21

Ketika diminta membandingkan antara obat nama dagang dengan obat generik dalam pilihan ganda, pilihan terbanyak dokter responden di Jakarta menyatakan bahwa harga obat nama dagang lebih mahal (18 pilihan), juga di Banjarmasin (10 pilihan).

## PEMBAHASAN

Persentase terbesar dokter responden di Jakarta dan di Banjarmasin adalah dokter umum; pada pagi hari bekerja di unit pelayanan medik pemerintah (lihat tabel 1—2). Hal ini mungkin karena jumlah dokter umum lebih banyak daripada dokter spesialis, demikian pula jumlah dokter umum yang bekerja pada unit pelayanan medik pemerintah lebih besar dan pada dokter spesialis.

Dokter responden di Jakarta dan di Banjarmasin persentase terbesar pernah mempreskripsi obat generik meskipun hanya kadang-kadang, dengan alasan menyesuaikan diri dengan ekonomi/keadaan pasiennya dan nama generik lebih populer/mudah diingat (lihat tabel 3—4). Hal ini mungkin berkaitan dengan pekerjaan dokter di pagi hari, yaitu pada unit pelayanan medik pemerintah, seperti rumah sakit, poliklinik dan puskesmas, yang umumnya menggunakan obat esensial. Juga alasan mempreskripsi obat generik karena nama generik lebih mudah diingat/lebih populer mungkin berkaitan dengan jenis obat tertentu yang tidak mempunyai nama dagang, seperti luminal, kodein, doveri dan lain-lain.

Dalam mempreskripsi obat generik, persentase terbesar dokter responden di Jakarta dan di Banjarmasin tidak membedakan antara praktek pagi dan sore hari (lihat tabel 5).

Hal ini mungkin menunjukkan bahwa preskripsi obat generik tidak dipengaruhi oleh waktu praktek, apakah praktek di pemerintah ataupun di swasta.

Obat generik yang dipilih dokter responden di Jakarta dan di Banjarmasin kebanyakan termasuk kelas terapi antiinfeksi/ antibiotika (lihat tabel 6). Hal ini mungkin karena antibiotika dapat digunakan untuk berbagai macam penyakit.

Persentase terbesar dokter responden di Jakarta dan di Banjarmasin berpendapat bahwa tempat yang sebaiknya untuk mempreskripsi obat generik adalah unit pelayanan medik pemerintah, terutama rumah sakit dan poliklinik (lihat tabel 7 — 8). Jawaban ini mungkin karena dokter yang menjadi responden umumnya bekerja pada unit pelayanan medik pemerintah dan mengetahui bahwa konsepsi obat generik pada tahap awal akan diterapkan pada unit pelayanan medik pemerintah.

Dokter responden di Jakarta dan di Banjarmasin berpendapat bahwa dibandingkan obat generik, obat nama dagang lebih mahal dan lebih disukai pasien (lihat tabel 9). Hal ini mungkin karena obat generik belum memasyarakat di kalangan dokter dan pasien, sehingga ada anggapan bahwa obat yang lebih mahal (karena bentuk dan kemasan lebih baik) mempunyai mutu yang lebih baik.

Beberapa hal yang dapat menyebabkan *bias* dalam penelitian yang menyangkut pengalaman dan pendapat dokter responden tentang obat generik adalah :

- Pertanyaan dalam kuesioner meskipun telah dibuat sejelas mungkin, namun bisa saja disalah artikan.
- Pendapat dokter responden sering bersifat pribadi yang tidak bisa dimanifestasikan ke dalam jawaban kuesioner.
- Pendapat dokter responden dapat *bias* karena ia sadar bahwa dirinya sedang diteliti untuk suatu hal yang menyangkut kelompoknya.
- Pendapat dokter responden pada saat pengisian kuesioner akan dipengaruhi perasaan khawatir atau perasaan lain pada saat itu.
- Pengalaman dokter responden semata-mata ditentukan

oleh daya ingat yang sering dipengaruhi oleh sifat lupa yang alamiah, dan tingkat pengetahuannya.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil analisis data dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1) Persentase terbesar dokter responden di Jakarta dan Banjarmasin menyatakan pernah mempreskripsi obat generik, meskipun kadang-kadang, dengan alasan disesuaikan dengan ekonomi/keadaan pasien; nama generik lebih populer/mudah diingat; pada praktek pagi dan sore hari; dan jenis obat yang dipreskripsinya termasuk kelas terapi antiinfeksi.

2) Dokter responden di Jakarta dan Banjarmasin sebagian besar berpendapat bahwa: sebaiknya preskripsi obat generik dilakukan di unit pelayanan medik pemerintah, terutama rumah sakit; dibandingkan dengan obat generik, obat dengan nama dagang lebih mahal dan lebih disukai pasien.

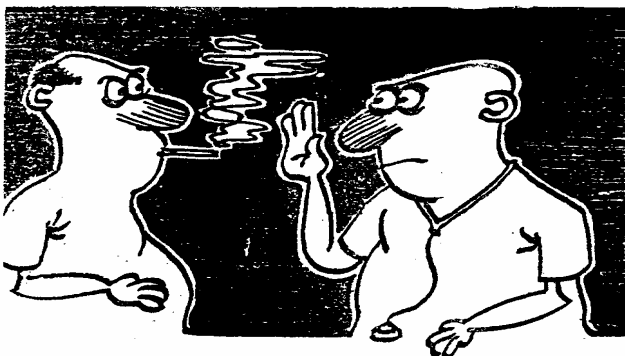
Disarankan untuk melakukan penelitian ulang, karena dengan adanya program DOPB (Daftar Obat Program Bersama) yang dimulai pada bulan Oktober 1986 di Jakarta kemudian diikuti kota-kota besar lainnya, kemungkinan pendapat dokter berubah.

## KEPUSTAKAAN

1. Kebijaksanaan Obat Nasional. Departemen Kesehatan RI, 1983.
2. Permainan Harga Obat Akibat Pola Distribusi Tidak Diindahkan. Suara Karya, 27 November 1984.
3. Term Of Reference Obat Generik. Ditwas. Obat Ditjen. POM, 1985.
4. Iwan Darmansyah: Obat Generik versus Obat Esensial. Varia Farmasi 1984; 55 : 6.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini tidak lupa kami ucapkan terima kasih kepada: Ibu Kapuslitbang. Farmasi, Dra. Sri Sugati Syamsuhidayat, Kepala Kanwil. Depkes Propinsi Kalimantan Selatan dan DKI Jakarta, dan para dokter praktek yang telah membantu kami selama survei berlangsung.



JEP-88  
OPLINORADI

# Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency

Dr. Candra K. Siregar, Dr. Sunar Trangana and Dr. Dasril Daud \*

Department of Child Health, Medical Faculty Hasanuddin University Ujung Pandang General Hospital,  
Ujung Pandang

## SUMMARY

G6PD is a genetic anomaly which is X-linked inherited and characterized by a decrease or absence of enzyme activity. This deficiency results in decreased NADPH formation and consequently decreased GSH levels which render the red cell membrane susceptible to oxidative effects leading to hemoglobin precipitation and hemolysis.

More than 150 G6PD variants are known, but not all have been characterized completely. The clinical and laboratory symptoms are those of intravascular hemolysis. The triggering factors are usually the administration of oxidant drugs or infection.

The diagnosis is established based on qualitative and quantitative enzyme measurements.

Treatment is symptomatic and avoidance of the offending agents. The prognosis is generally good except in Gd Mediterranean.

## INTRODUCTION

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency is an X-linked inherited genetic abnormality and is characterized by a decrease or absent G6PD enzyme activity.

The deficiency of G6PD in red cells of certain individuals was discovered by a group at the University of Chicago in 1953, while studying the hemolytic effect of antimalaria drugs<sup>1,2</sup>.

G6PD deficiency is a widespread defect with an estimated incidence of 100 million in the whole world. However, it is not evenly distributed and the highest incidence is in the Mediterranean region. The incidence in the Kurdish Jews is almost 60%, in the American black 9 — 13%, in Africans 25%<sup>3</sup>, and in Sabah 5 — 6%<sup>4</sup>. The incidence in Indonesia reported by Inyo Luan Eng (1964) was 1.1%, with the highest occurrence in West Irian 8% and Kalimantan 6%<sup>5</sup>.

The clinical manifestations of G6PD deficiency vary from mild disease to severe acute or chronic hemolytic anemia. The symptoms are triggered off by oxidant drugs, infections, diabetic acidosis, irradiation and cytostatics such as doxorubicin<sup>3,6</sup>. The disinfectant chlorine dioxide found in drinking water was reported to cause hemolytic anemia in a G6PD deficient patient<sup>6</sup>.

This paper discusses briefly the pathogenesis, genetics, G6PD variants, clinical and laboratory findings, triggering factors, diagnosis, treatment and prognosis.

## PATHOGENESIS

The source of energy in erythrocytes is glucose, which is metabolized by two pathways<sup>2,3</sup>, (fig. 1).

1) Anaerobic glycolysis or the Embden—Meyerhof pathway. In normal cells about 90% of glucose appears to be metabolized by this pathway which yield adenosine triphosphate (ATP), the cell's energy source.

2) Aerobic glycolysis, also known as the pentose phosphate pathway (PPP). In this pathway glucose is oxidized with the formation of pentose and triose phosphates. For each molecule of glucose metabolized by this pathway two moles of NADP are reduced to NADPH.

The role of G6PD in the PPP as shown in fig. 1 is to catalyze the conversion of glucose-6-phosphate to 6-phosphogluconate which at the same time causes a reduction of NADP to NADPH.

The red cells contain relatively large amounts of glutathione, present mainly in the reduced form (GSH), which is in a dynamic state, apparently being continually destroyed and resynthesized. Glutathione is maintained in its reduced state by the action of a specific enzyme glutathione reductase; the co-enzyme for this reduction is NADPH. Reduced glutathione in turn is necessary for maintaining sulfhydryl groups within the red cells and perhaps in the red cell membrane, thus providing protection against oxidative effects from outside.

\* Presented at the Department of Child Health, Medical Faculty, Hasanuddin University, December 3, 1988, Ujung Pandang.

A deficiency of G6PD will result in reduced amounts of NADPH and GSH and thus yield the cell and hemoglobin susceptible to oxidative effects which may result in precipitation of hemoglobin with the formation of Heinz bodies and hemolysis<sup>3</sup>.

**GENETICS**

The gene for G6PD is located on the X chromosome. Among males, only two categories are observed: normal (XY) and deficient (X—Y), while among females there is also a third group with intermediate values (X—X)<sup>2,3</sup>.

A heterozygous female has enzyme activities varying from normal to totally deficient as in the homozygote. Clinical manifestations of G6PD deficiency usually occur in the male, while females are usually carriers<sup>1,2,3</sup>.

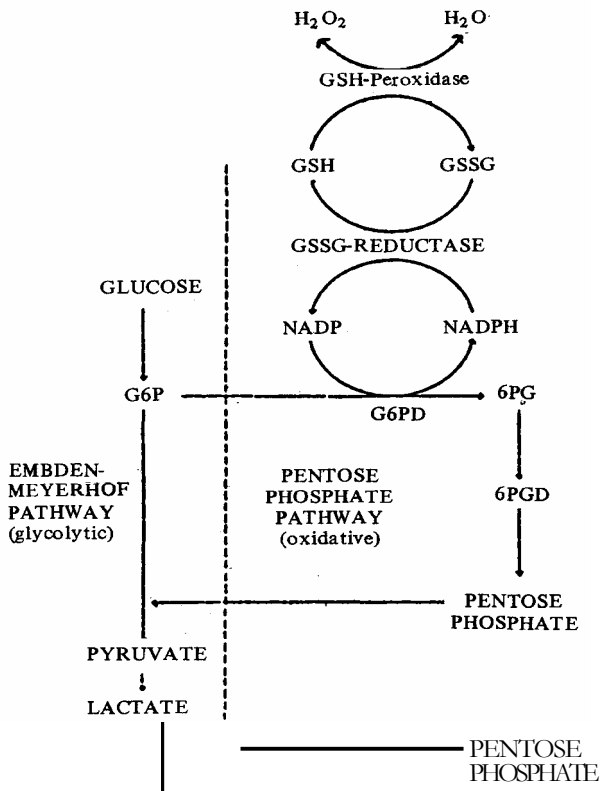


Fig. 1. The role of G6PD in maintaining glutathione in the reduced state through the reduction of NADP to NADPH thereby making possible the reduction of oxidized glutathione (GSSG); and the role of GSH, in conjunction with GSH peroxidase, in the detoxification of peroxide<sup>3</sup>.

The homozygous female can produce a G6PD-deficient son and a heterozygous daughter. Family studies have shown, that transmission does not occur from father to son<sup>3</sup>.

**ENZYME VARIANTS**

G6PD normally consists of subunits, each with a molecular weight of 50,000 to 55,000. The subunit has pyroglutamic acid at the amino terminal and glycine at the carboxy terminal<sup>3</sup>. One G6PD monomer contains 100 to 100 amino acids<sup>2</sup>.

G6PD is similar to human hemoglobin; the substitution, of a single amino acid may result on profound differences in physical properties, biologic activity, and ultimately in clinical expression. More than 150 G6PD variants are known, but not all have been characterized completely.

According to the severity of the deficiency and the clinical manifestations, G6PD deficiency has been classified into 5 groups<sup>2,3</sup>, viz.

- 1) Increased enzyme activity
- 2) Very mild to no enzyme deficiency
- 3) Moderate to mild enzyme deficiency
- 4) Severe deficiency
- 5) Severe deficiency associated with congenital nonspherocytic hemolytic anemia (CNSHA).

Group 1 and 2 have no clinical consequence. In group 3 overt clinical hemolysis is not present, but it may be induced by oxidant drugs and other agents. In the group with severe enzyme deficiency, the sensitivity to hemolytic agents and the severity of the individual episodes are more marked. In group 5 clinically overt hemolysis is constantly present<sup>2</sup>.

The genotypic and phenotypic symbol is Gd, that for the enzyme itself is G6PD. The normal enzyme is designated B or B<sup>+</sup>, the plus sign indicating normal enzyme activity (65 to 150%). This is the most common non enzyme found in all population groups studied. Another common variant is A<sup>+</sup> which is especially prevalent in Negroes. It migrates faster than B on electrophoresis. Type A<sup>-</sup> is the most common and clinically most significant abnormal form of G6PD in Negroes. The minus sign indicates enzyme activity of 25% or less. A and B are the only letter designations for G6PD variants. All other variants are designated by geographical or trivial names like GdM,editerranean the common variant with deficient activity in Caucasians, GdCanton, GdMarkham (New Guinea) etc<sup>3</sup>.

**CLINICAL AND LABORATORY MANIFESTATIONS**

In normal conditions, the common types of G6PD deficiency are clinically silent<sup>1</sup>. Very mild, subclinical state of chronic hemolysis is invariably present in both GdA<sup>-</sup> and GdMediterranean<sup>2</sup>. Clinically overt hemolysis is constantly present in CNSHA-associated G6PD and may result in severe physical impairment. Most types of G6PD deficiency are associated with acute exacerbation of the hemolysis when exposed to oxidant drugs, infections, or both<sup>1,2</sup>.

Signs of intravascular hemolysis usually occur within a few hours to 2 to 3 days after the administration of the responsible drug<sup>2</sup>, characterized by severe anemia and appearance of Heinz bodies, hemoglobinemia, hemoglobinuria and signs of red cell regeneration. In certain cases the hemolysis is self-limiting even if the administration of the offending drug is continued. This phenomenon is explained by selective destruction of only enzyme-deficient cells; the newly formed cells have normal enzyme activity and are not susceptible to hemolysis<sup>3,6</sup>.

The equilibrium between hemolysis and ability of the liver to convert heme byproducts into bilirubin is unstable in the newborn. Any factor that either increases hemolysis or decreases bilirubin conjugation may easily shift the balance and result in hyperbilirubinemia. Red cells in the newborn are defective in the enzymatic process required to maintain

hemoglobin in the reduced state. The additional deficiency of G6PD, might make the red cell even more prone to hemolysis and consequently to hyperbilirubinemia<sup>2</sup>. Jaundice usually does not occur before the 3rd of 4th day<sup>3</sup>.

The laboratory findings are common to intravascular hemolysis, such as hemoglobinemia, decreased haptoglobin concentration, hemoglobinuria, Heinz bodies formation, hyperbilirubinemia, increased urinary urobilinogen and red cell generation, besides decreased G6PD activity<sup>2,3</sup>.

#### TRIGGERING FACTORS

Several factors may induce hemolysis, the most common being the administration of oxidant drugs (table 1) and infections.

Table 1. Drugs reported to have been associated with increased red cell destruction in individuals with G6PD deficiency<sup>1,3</sup>

1. Antimalarials	: primaquine, pamaquine, pentaquine, quinacrine, quinine and quinidine.
2. Sulfonamides	: sulfanilamide, sulfapyridine, sulfacetamide, sulfamethoxyypyridazine, sulfisoxazole etc.
3. Sulfones	: Thiazolsulfone, diaminodiphenylsulfone, sulfoxone.
4. Nitrofurans	: Nitrofurantoin, furazolidone, furaltadone, nitrofurazone.
5. Antipyretics and analgesics	: Acetanilid, aspirin, acetophenetidin, antipyrine, aminopyrine.
6. Miscellaneous	: Naphthalene, probenecid, vitamin K (water soluble analogues), phenylhydrazine, isoniazid, trinitrotoluene, methylene blue, dimercaprol, chloramphenicol, quinidine, fava beans.

#### DIAGNOSIS

The diagnosis of G6PD deficiency is established based on qualitative (screening) and quantitative enzyme measurement. Methods for measurement of G6PD activity are all based on the detection of NADPH. NADPH can be demonstrated directly either by spectrophotometric techniques (by absorbance of NADPH at 340 nm) or by fluorescence under long-wave ultraviolet light<sup>2</sup>. The techniques for measurement of G6PD activity have been standardized by the WHO for the purpose of interlaboratory comparison<sup>2</sup>.

Some of the screening procedures which have been described are<sup>1,3</sup>:

- 1) Dye reduction test — decolorization of a dye (usually brilliant cresyl blue) is used to measure NADP reduction in a test system.
- 2) Methemoglobin reduction test — in this test nitrite is used to oxidize hemoglobin to methemoglobin and the reduction of methemoglobin in the presence of methylene blue, which stimulate the hexose monophosphate pathway, is used as an indication of G6PD activity.
- 3) The ascorbate—cyanide test in which browning of hemoglobin is observed when it is not protected from peroxidation.
- 4) Fluorescent test — utilizes the direct fluorescence of NADPH when exposed to long wave ultraviolet light.

Accurate determination of G6PD activity using the spectrophotometric method measures the formation of NADPH from NADP, using glucose-6-phosphate as substrate and red-cell lysate as the source of the G6PD.

Two other simple techniques that had been used in the past for the diagnosis of G6PD are the glutathion-stability-test

and the Heinz-body formation-test. In both tests red cells are incubated with acetylphenylhydrazine in controlled conditions in the presence of glucose. Normal cells maintain their level of reduced glutathione and from only few Heinz bodies. On the other hand the glutathione level of enzyme-deficient cells decreases to very low levels resulting in more numerous Heinz bodies formation.

A blood enzyme assay performed after a hemolytic episode may obscure the diagnosis as it often will not detect G6PD deficiency, even if present, because most deficient cells have been destroyed. It is recommended that such patients be tested again two to four months after the hemolytic episode<sup>3</sup>.

#### TREATMENT

Treatment of the hemolytic episode is only supportive<sup>2,7</sup>. Spielberg et al. observed that administration of vitamin E increased the red cell life span in two patients with G6PD (CNSHA). Corash et al. also observed improvement in hemolysis in 23 patients with Mediterranean-type G6PD<sup>2</sup>. On the other hand, studies by Johnson et al. and Newman et al. indicated no change in hematologic status after treatment with high doses of vitamin E. Hafez et al. also claimed significant improvement in the mean red cell half-life of children with G6PD deficiency and mild chronic hemolysis after administration of vitamin E, with even better results obtained when vitamin E was combined with selenium<sup>8</sup>.

Transfusions are often required in severe hemolytic crisis of GdMediterranean; offending drugs should be avoided<sup>1,2,3</sup>.

#### REFERENCES

1. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Stanbury JB, Wijngaarden JB, Fredrickson (eds). The metabolic basis of inherited disease, 3th ed. New York, St. Louis, San Francisco: McGraw-Hill Book Co, 1972 : 1358-76.
2. Piomelli S, Vora S. G6PD deficiency and related disorders of the pentose pathway. In: Nathan DG, Oski FA, (eds). Hematology of infancy and childhood, 2nd ed. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders Co, 1981 : 608-35.
3. Wintrobe MM, Lee GR, Boggs DR, Bithell TC, Athens JW, Foerster J. (eds). Clinical hematology, 7th ed. Tokyo: Igaku Shoin Ltd, 1974 : 779-90.
4. Fong T. Prevalence of erythrocyte G6PD deficiency in Sabah. Mod Med Asia 1977; 13 (September): 14-6.
5. Sandrink S, Suharti C, Pradana AP, Harjono IS, Soenarto. Studi anemia hemolitik defisiensi G6PD. KOPAPDI VII, Ujung Pandang, 1987 : 356-9.
6. Nusirwan A, Aswar N, Munthe JR, Hanif. Defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase pada psikosis. KOPAPDI VII, Ujung Pandang, 1987 : 360-4.
7. Behrman RE, Vaughan VC, eds. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. Nelson's textbook of pediatrics, 12th ed. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders Co, 1983: 1222-3.
8. Haven M, Amar E, Zedan M. Improved erythrocyte survival with combined vitamin E and selenium therapy in children with glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency and mild chronic hemolysis. J Pediatr 1986 : 108 : 558-61.
9. Giardini O, Cantani A. Vitamin E therapy in homozygous B-thalassemia. N Engl J Med 1981; 10 644.
10. Siswadi I, Notopuro H, Untazio. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Paediatr Indones 1972; 12 : 182-90.
11. Smith CH, Miller DR, (eds). Blood diseases of infancy and childhood, 3th ed. St Louis: CV Mosby Co, 1972 : 310-5.
12. Suradi R, Monintja HE. Munthe BG, Suparno. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Dr. Cipto Mangunkusumo general hospital. Paediatr Indones 1979 : 19 : 30-40.

# Pola Resistensi Kuman Kokus terhadap Enam Jenis Antibiotika di wilayah Jakarta Timur

Umi Kadarwati, Nani Sukasediati, Retno Gitawati\* dan R. Uci\*\*

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

\*\*Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

## ABSTRAK

Penelitian pola resistensi kuman kokus terhadap antibiotika yang paling banyak dipreskripsi dan telah sejak lama digunakan, dimaksudkan untuk mengetahui sejauh mana tingkat prevalensi resistensi kuman tersebut beserta dampaknya. Pada penelitian ini telah dilakukan pengumpulan usap saluran nafas bagian atas, usap sekret telinga dan usap lesi kulit dari kelompok anak sakit (faringitis/faringitis akut, otitis media, infeksi kullt) dan usap saluran nafas bagian atas dari kelompok anak sehat. Pemeriksaan usap dilakukan untuk mendapatkan kuman *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* dan *Streptococcus betahaemolyticus*. Tes resistensi masing-masing kuman dilakukan terhadap ampisilin, penisilin, tetrasiklin, kloramfenikol, eritromisin dan streptomisin dengan menggunakan metoda cakram untuk melihat ada atau tidaknya zona hambatan pertumbuhan di sekitar cakram antibiotika tersebut.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada umumnya ke tiga jenis kuman tersebut resisten terhadap ke enam antibiotika yang diuji walaupun dalam tingkat yang berbeda. Resistensi terhadap tetrasiklin merupakan yang tertinggi pada penelitian ini (5,3%). Dari penelitian ini tidak terlihat perbedaan pola resistensi kuman pada anak sehat dan anak sakit.

## PENDAHULUAN

Penggunaan antibiotika yang berlangsung sejak lama dan semakin meningkat dapat menimbulkan berbagai masalah. Salah satu masalah yang dapat menjadi penyebab berbagai masalah lainnya adalah timbulnya kuman yang resisten terhadap antibiotika dan bahkan terhadap beberapa jenis secara simultan. Keadaan demikian dapat menyebabkan pengobatan penyakit infeksi menjadi tidak efisien, lebih sulit dan juga menjadi lebih mahal karena harus mencari antibiotika lain yang lebih sesuai.

Penggunaan antibiotika di Indonesia yang cukup dominan adalah turunan tetrasiklin, penisilin, kloramfenikol, eritromisin dan streptomisin. Seperti juga di negara-negara lain, pola penggunaan antibiotika tersebut telah mencapai tingkat yang berlebihan dan banyak di antaranya masih digunakan secara tidak tepat<sup>1,2,3</sup>. Usman dkk (1981) melaporkan bahwa kuman kokus hasil isolasi usap tenggorok anak sehat di Jakarta telah resisten terhadap tetrasiklin, streptomisin dan sulfadiazin<sup>4</sup>

Iswara (1983) mengemukakan hasil penelitiannya di Medan, bahwa ampisilin dan penisilin kurang memuaskan untuk infeksi kuman pada umumnya<sup>5</sup>.

Perkembangan resistensi kuman terhadap antibiotika sangat dipengaruhi oleh intensitas pemaparan antibiotika di suatu wilayah. Tidak terkendalinya penggunaan antibiotika cenderung akan meningkatkan resistensi kuman yang semula sensitif. Dari beberapa survai resep di dalam dan di luar negeri ternyata antibiotika betalaktam masih merupakan antibiotika yang paling banyak dipreskripsi<sup>6,7,8</sup>. Di Jakarta walaupun penggunaan tetrasiklin terlihat menurun di apotik-apotik swasta, namun pada unit-unit pelayanan kesehatan seperti Puskesmas, justru merupakan antibiotika terbanyak yang tersedia. Eritromisin terlihat mulai meningkat penggunaannya sedangkan streptomisin dan kloramfenikol masih digunakan.

Penelitian bersama antara Puslitbang Farmasi Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan dan Bagian Mikrobiologi FKUI bermaksud mengungkap pola resistensi

kuman-kuman penyebab penyakit berprevalensi tinggi terhadap jenis antibiotika yang banyak digunakan sampai saat ini. Pada penelitian ini dipilih kuman kokus: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* dan *Streptococcus beta-haemolyticus*, sedangkan antibiotika yang akan diuji adalah: Ampisilin, Penisilin, Tetrasiklin, Eritromisin, Streptomisin dan Kloramfenikol. Daerah penelitian dibatasi pada wilayah Jakarta Timur.

#### TATA KERJA

Penelitian ini merupakan survai eksplosif sederhana dan purposif, dilaksanakan di Rumah Sakit, Puskesmas, tempat praktek dokter swasta dan SD untuk mendapatkan responden secara *case finding* dan pemeriksaan laboratorium. Penelitian dilakukan selama 6 bulan, yaitu sejak bulan September 1984 sampai dengan bulan Maret 1985.

Sampel berupa:

- 1) Usap tenggorok anak sakit (faringitis/faringitis akut),
- 2) Usap sekret telinga anak sakit (otitis media),
- 3) Usap lesi anak sakit (infeksi kulit), dan
- 4) Usap tenggorok anak sehat.

Anak sehat dan anak sakit ditetapkan secara klinis oleh dokter peneliti dari masing-masing tempat penelitian dan dokter UKS untuk SD. Batas umur anak dalam penelitian ini adalah 5 sampai dengan 14 tahun, sedangkan kriteria anak sakit adalah: belum pernah mendapatkan pengobatannya dan kedatangannya di unit-unit pelayanan kesehatan tersebut, hanya untuk berobat jalan.

Sampel yang memenuhi syarat adalah sampel yang setelah melalui pemeriksaan laboratorium secara bakteriologik memberikan satu atau lebih jenis kuman *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* maupun *Streptococcus beta-haemolyticus*. Penentuan kepekaan kuman dilakukan dengan menggunakan cara cakram agar difusi (Kirby Bauer) seperti biasa dilakukan di bagian Mikrobiologi FKUI, yaitu dengan melihat ada atau tidaknya zona hambat pertumbuhan. Zona hambat pertumbuhan di sekitar cakram antibiotika ditentukan berdasarkan tabel NCCLS (*the National Committee for Clinical Laboratory Standard*). Uji kepekaan dilakukan terhadap cakram antibiotika dengan konsentrasi sebagai berikut: Ampisilin 2 ug, Tetrasiklin 10 ug, Penisilin 5 ug, Eritromisin 10 ug, Streptomisin 10 ug, Kloramfenikol 10 ug.

#### HASIL DAN PEMBAHASAN

Frekuensi distribusi kuman kokus menurut kelompok anak sehat dan anak sakit dapat dilihat pada tabel 1. Dari tabel tersebut dapat dilihat pula bahwa kuman kokus yang diperoleh 70% berasal dari anak sakit. Sedangkan kuman terbanyak yang diperoleh adalah *Streptococcus pneumoniae* (46,1%). Tabel 2 menggambarkan distribusi kuman yang telah resisten terhadap 6 jenis antibiotika yang diuji. Pada tabel tersebut terlihat tetrasiklin merupakan yang tertinggi (53,3%), yang kemudian diikuti streptomisin (44,8%), kloramfenikol (23,6%), ampisilin (18,1%), eritromisin (6,6%) dan terendah adalah penisilin (4,2%). Tabel 3 memperlihatkan tingkat prevalensi kuman resisten terhadap masing-masing antibiotika. Dari tabel ini terlihat bahwa pada umumnya kuman kokus yang diperoleh pada penelitian ini telah resisten terhadap ke enam antibiotika yang diuji walaupun dalam

**Tabel 1. Frekuensi Distribusi Jenis Kuman Kokus Menurut Kelompok Anak Sehat dan Anak Sakit.**

Jenis kuman Kelompok	<i>Staph aureus</i> n (%)	<i>Strap pneumo</i> n (%)	<i>Strap beta-haem</i> n (%)	Jumlah N (%)
Anak sehat	2 (2,1)	35 (21,2)	12 (7,3)	49 (29,7)
Anak Sakit	33 (20,0)	41 (24,9)	42 (70,3)	116 (70,3)
Jumlah (%)	35 (21,2)	76 (46,1)	54 (32,7)	165 (100)

**Tabel 2. Frekuensi Distribusi Kuman Resisten Terhadap Enam Jenis Antibiotika**

Jenis kuman Jenis Obat	<i>Staph aureus</i> n (%)	<i>Strap pneumon</i> n (%)	<i>Strap beta-haem</i> n (%)	Jumlah N (%)
Ampisilin	21 (12,7)	4 (2,4)	5 (3,0)	30 (18,1)
Penisilin	5 (3,0)	1 (0,6)	1 (0,6)	7(4,2)
Tetrasiklin	15 (9,1)	46 (27,9)	27 (16,3)	88 (53,3)
Streptomisin	3 (1,8)	38 (23,0)	33 (20,0)	74 (44,8)
Eritromisin	6 (3,6)	4 (2,4)	1 (0,6)	11 (6,6)
Kloramfenikol	13 (7,9)	14 (8,5)	12 (7,2)	39 (23,6)

**Tabel 3. Tingkat Prevalensi (Persentase) Kuman Resistensi Terhadap Masing-masing Antibiotika**

Jenis kuman Jenis Obat	<i>Staph aureus</i> n = 35	<i>Strap pneumon</i> n = 76	<i>Strep beta-haem</i> n = 54
Ampisilin	60	5,3	9,3
Penisilin	14,3	1,3	1,9
Tetrasiklin	42,9	60,5	48,2
Streptomisin	8,6	50	61,1
Eritromisin	17,2	5,3	1,9
Kloramfenikol	37,2	18,4	22,2

tingkat yang berbeda, Pada tabel juga terlihat bahwa tingkat resistensi masing-masing kuman terhadap tetrasiklin rata-rata cukup tinggi. *Staphylococcus aureus* juga telah menunjukkan resistensi yang tinggi terhadap ampisilin (60%) dan kloramfenikol (masing-masing 22,2% dan 18,4%). Di samping itu tidak dapat dikesampingkan pula tingkat resistensi *Staphylococcus aureus* terhadap eritromisin (17,2%). Hasil ini nampaknya tidak jauh berbeda dari hasil penelitian terdahulu<sup>4,5,9,10</sup> Gambaran prevalensi kuman resisten terhadap antibiotika berasal dari berbagai penelitian dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 5 menggambarkan pola resistensi kuman kokus yang berasal dari usap tenggorok anak sehat dan anak sakit. Dari tabel tersebut ternyata tidak terlihat perbedaan pola resistensi kuman pada kedua kelompok yang diperbandingkan. Keadaan ini serupa pula dengan penelitian Suharno dkk<sup>10</sup>, di mana juga tidak nampak perbedaan intensitas pemaparan kuman terhadap antibiotika, baik kuman normal maupun kuman populasi rumah sakit. Keadaan ini juga dapat menjelaskan mengapa pola resistensi anak sehat sama dengan anak sakit.

**Tabel 4. Gambaran Prevalensi (Persentase) Kuman Resisten\* Terhadap Masing-masing Jenis Antibiotika\*\*) Dari Berbagai Hasil Penelitian**

Jenis Antibiotika	T			ST			KL			AM			ER			PE		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Tabun penelitian																		
1980 (Suharno)	70	88,1	49	28,8	92,1	89,8	40	19,9	6,1	70	1,1	10,2	2,5	27,8	36,7	50	2,8	0
- Penderita di luar rumah sakit	44	58	14	9	5	40	12	0	0	9	0	0	0	0	0	44	0	0
1981 (Usman)																		
- Anak sehat	70	-	54	-	-	-	42	-	8	36	-	5	18	-	0	-	-	-
1983 (Usman)																		
- Anak sakit																		
1985 (Umi)																		
- Anak sakit dan Anak sehat	42,9	60,5	48,2	8,6	50	61,1	37,2	18,4	22,2	60	5,3	9,3	17,2	5,3	1,9	14,3	1,3	1,9

Keterangan:

- \*) I = *Staphylococcus aureus*
- II = *Streptococcus pneumoniae*
- III = *Streptococcus beta haemolyticus*

- \*\*) T = Tetrasiklin
- ST = Streptomisin
- KL = Kloramfenikol
- AM = Ampisilin
- ER = Eritromisin
- PE = Penisilin
- O = Sensitif
- = tidak dilakukan

**Tabel 5. Pola Resistensi Kuman Yang Berasal Dari Anak Sehat (AS) dan Anak Sakit (AK)**

Jenis antibiotika	AS = 46			AK = 58		
	I (2) (%)	II (33) (%)	III (12) (%)	I (10) (%)	II (39) (%)	III (23) (%)
Ampisilin	-	1 (3,0)	-	4 (40)	3 (7,6)	2 (8,6)
Penisilin	-	-	-	1 (10)	1 (2,6)	1 (4,3)
Tetrasiklin	2 (100)	21 (63,6)	5 (41,7)	2 (20)	23 (60)	10 (43,5)
Streptomisin	-	20 (60,6)	9 (75)	1 (10)	23 (60)	10 (43,5)
Eritromisin	-	1 (3,0)	1 (10)	2 (20)	2 (5,1)	1 (4,3)
Kloramfenikol	-	4 (12,1)	-	4 (40)	10 (25,6)	7 (30,4)

- I Staph. aureus
- II Strep. pneumoniae
- III: Strep. betahaemolyticus
- Tidak ditemukan

Tingkat resistensi yang tinggi dan kuman-kuman kokus terhadap tetrasiklin sampai saat ini kiranya memberikan dugaan besarnya paparan tetrasiklin di masyarakat. Pada unit-unit pelayanan kesehatan terutama Puskesmas, tetrasiklin masih merupakan antibiotika yang paling banyak tersedia. Bila dilihat dan pola penyakit yang umumnya adalah infeksi, nampaknya tetrasiklin dianggap memadai, yaitu karena spektrumnya yang luas. Dan observasi resep di apotik, tetrasiklin banyak dipreskripsi oleh dokter ahli kulit, ahli penyakit dalam dan dokter gigi. Agaknya tetrasiklin masih dirasa cukup efektif untuk penanggulangan infeksi kulit dan saluran cerna. Namun kegunaannya pada infeksi gigi masih dipertanyakan mengingat jenis kuman yang pada umumnya menjadi penyebab infeksi gigi. Meskipun telah terlihat banyak kelemahannya, namun tetrasiklin nampaknya masih tetap digunakan

sebagai obat alternatif. Penyediaan tetrasiklin yang relatif lebih banyak dan antibiotika lainnya mungkin juga karena harganya relatif lebih murah.

Di samping kegunaannya bagi pengobatan manusia, tetrasiklin digunakan pula untuk pengobatan hewan dan bahkan tidak tertutup kemungkinannya untuk digunakan sebagai growth promoter pada hewan ternak, demikian pula penggunaannya yang luas dalam pembasmian hama pada tanaman (CVPD pada pohon jeruk). Hal-hal tersebut merupakan sumber paparan tetrasiklin di luar penggunaan bagi manusia. Harganya yang cukup murah dan adanya peluang untuk mendapatkannya di luar apotik, akan semakin memudahkan terjadinya misuse dan dampak resistensi yang terselubung.

Tingkat resistensi yang tinggi nampak pula pada streptomisin (44,8%). Namun agaknya *Staphylococcus aureus* menunjukkan tingkat resistensi yang lebih rendah bila dibandingkan dengan kuman-kuman *Streptococcus pneumoniae* dan *Streptococcus beta haemolyticus*. Keadaan tersebut mungkin disebabkan oleh penggunaan streptomisin yang semakin dibatasi pada kasus tuberkulosa. Penggunaan streptomisin tersebut pada umumnya selalu di kombinasi dengan obat lain, misalnya dengan isoniazid untuk menekan laju resistensi. Selain itu, adanya larangan peredaran antibiotika kombinasi tetap (yang dinilai tidak rasional dalam efektivitas dan keamanan), semakin mempersempit penggunaan streptomisin.

Kloramfenikol walaupun belum menunjukkan tingkat resistensi setinggi tetrasiklin dan streptomisin, namun tingkat resistensi *Staph aureus* perlu mendapatkan perhatian. Antibiotika spektrum luas sebenarnya tidak dianjurkan untuk infeksi saluran nafas bagian atas. Penggunaan kloramfenikol sebaiknya dibatasi pada kasus dengan indikasi seperti tifus dan paratifus. Penggunaan kloramfenikol bersama antibiotika lain bahkan pernah menimbulkan masalah nosokomial karena terbentuknya strain kuman baru yang resisten terhadap kombinasi tersebut<sup>11</sup>.

Ampisilin pada penelitian ini masih menunjukkan resistensi setingkat lebih rendah dari pada kloramfenikol, namun seperti juga kloramfenikol, telah menunjukkan tingkat resistensi agak tinggi pada *Staph. aureus*. Keadaan ini tidak jauh berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya<sup>5,9</sup>. Tingginya tingkat resistensi ini hendaknya mendapatkan perhatian juga, karena jenis antibiotika derivat penisilin semisintetik ini tetap banyak digunakan. Meningkatnya penggunaan ampisilin ini kemungkinan ada hubungannya dengan diketahuinya efek samping tetrasiklin jangka panjang (pewarnaan gigi) pada anak-anak dan kemungkinan terjadinya supra infeksi.

Eritromisin dan penisilin G merupakan antibiotika dengan tingkat resistensi rendah dalam penelitian ini. Karena itu keduanya mempunyai peluang besar untuk mengobati infeksi saluran nafas. Eritromisin karena harganya mahal, umumnya disediakan dan digunakan di kalangan terbatas. Namun di Jepang pernah terjadi peningkatan resistensi streptokokus terhadap eritromisin (1971-1974), yaitu 8,5%. Padahal *strain-strain* kuman tersebut mempunyai resistensi silang terhadap antibiotika makrolid lain dan demikian pula terhadap tetrasiklin dan kloramfenikol<sup>12</sup>.

Penisilin G yang dianjurkan oleh WHO sebagai obat pilihan dalam mengatasi infeksi saluran nafas bagian atas, nampaknya justru tidak mendapat sambutan yang menggembirakan. Hal tersebut terlihat dari menurunnya penggunaan Penisilin G<sup>8</sup>. Semakin berkurangnya penggunaan penisilin ini mungkin disebabkan oleh kekuatiran para klinisi akan terjadinya efek samping anafilaktik, sehingga efektivitas menjadi pertimbangan kedua. Namun sebenarnya sekarang telah banyak beredar penisilin oral yang diharapkan dapat menggantikan penisilin G, yaitu penisilin V.

Dari gambaran prevalensi resistensi kuman yang berasal dari berbagai penelitian (tabel 5), nampak kecenderungan perkembangan resistensi kuman tertentu terhadap antibiotika yang sering digunakan, seperti penggunaan arpisilin pada infeksi *Staph. aureus*. Keberhasilan pengobatan sebenarnya tidak hanya bergantung pada pengetahuan tentang pola resistensi kuman saja, namun masih banyak faktor-faktor lain ikut menentukan seperti pemberian dosis yang tepat, waktu dan jangka waktu pengobatan yang tepat, keyakinan akan kepatuhan pasien dalam melakukan pengobatan dan demikian pula adanya faktor-faktor lain (individual) yang akan ikut menentukan keberhasilan tersebut.

## KESIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

1) Ketiga jenis kuman *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* dan *Streptococcus beta haemolyticus* telah menunjukkan resistensi terhadap ke enam antibiotika yang diuji walaupun dalam tingkat yang berbeda. Resistensi terhadap

tetrasiklin merupakan yang tertinggi pada penelitian ini (53,5%).

2) Tidak terlihat perbedaan pola resistensi kuman pada kelompok anak sehat dan anak sakit.

3) Dari gambaran prevalensi resistensi kuman yang berasal dari berbagai penelitian, nampak kecenderungan perkembangan resistensi kuman terhadap antibiotika yang sering digunakan.

## SARAN

1) Melihat tingginya resistensi terhadap tetrasiklin, diperlukan perhatian khusus terhadap pengendalian (pengadaan dan penggunaan) tetrasiklin untuk berbagai keperluan.

2) Pemantauan terhadap kuman-kuman resisten perlu diinformasikan seefektif mungkin, mengingat kegunaannya dalam penentuan kebijaksanaan pemakaian antibiotika dan dalam penyediaan obat secara khusus.

3) Walaupun antibiotika telah teruji secara *in vitro*, untuk mendapatkan hasil yang optimal, tetap dianjurkan untuk selalu mengikuti hasil uji klinik, potensi, toksisitas, bio-availabilitas dan efektivitas.

## KEPUSTAKAAN

1. Slamet Susilo. Kebijakan pemerintah dalam pendaftaran obat anti infeksi. Maj Dinamika Farmasi 1984; 3 (14) : 10.
2. Haryanto Danutirto. Produksi antibiotika. Maj Dinamika Farmasi. 1984; 3 (14) : 5.
3. Iwan Darmansyah. Antibiotika kombinasi tetap. Farmakologi Praktis II. Ikatan Ahli Farmakologi Indonesia Cabang Jakarta. 1984 : 11.
4. Usman CW dkk. Isolasi kuman kokus dari usapan tenggorokan anak-anak sehat di Jakarta dan gambaran tes resistensi terhadap antibiotika. Kumpulan Makalah Seminar Mikrobiologi II. 1981 : 5-7.
5. Iswara S dkk. Pola kepekaan kuman patogen terhadap beberapa jenis antimikroba di Medan sejak 1980 hingga medio 1981. Mikrobiologi di Indonesia. 1981 : 270-2.
6. Retno Gitawati, Ellen Wijaya. Observasi terhadap penulisan resep antibiotika pada beberapa Apotik di Jakarta. Makalah Konas Ikafi ke V. 1983.
7. Rahayu Sd, S Tj Sudarminto, Suroso S. Beberapa aspek penggunaan antibiotika di Semarang. Makalah Konas Ikafi ke V. 1983.
8. Suharti K Suherman, Iwan Darmansyah. Data efek samping antimikroba dan monitoring efek samping obat nasional. Maj Farmakologi Indonesia & Terapi. 1985; 2 (4) : 134-8.
9. Usman CW dkk. Kepekaan kuman *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus* grup A dan *E. coli* terhadap Kotrimoksazol dan 7 Antibiotika lain. Mikrobiologi di Indonesia, 1983.
10. Suharno J dkk. Pohl resistensi kuman yang di isolasi dari dalam dan luar rumah sakit. Makalah Simposium Infeksi Nosokomial. 1980 : 8-10.
11. Rianto Setiabudy. Penggunaan kombinasi antimikroba. Maj Farmakologi Indonesia & Terapi. 1985 : 2 (4) : 125.
12. Picher H. Pengobatan faringitis Streptokokal, golongan A dan pencegahan sekunder demam rematik. Medika. 1985; 5 : 441.



# Aspek Mikrobiologik dalam Kontrol Kualitas Kosmetika

---

Ondri Dwi Sampurno Nani Sukasediati, Martuti Budiharto

*Pusat Penelitian dan Pengembangan Farmasi, Badan Penelitian Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan R.I., Jakarta*

---

## ABSTRAK

Keamanan penggunaan kosmetika didukung juga oleh mutu yang ditentukan oleh proses produksi. Produk akan dilepas ke pasaran setelah memenuhi persyaratan kontrol kualitas.

Secara umum kontrol kualitas juga meliputi aspek mikrobiologik. Kontrol mikrobiologik mempunyai banyak manfaat antara lain mengetahui adanya penyimpangan jumlah mikroba yang dapat mempengaruhi mutu produk, memperkirakan efektivitas bahan pengawet, dan melihat kemungkinan adanya mikroba patogen yang terlarang. Standar mikrobiologik ini nampaknya belum banyak dikembangkan di Indonesia. Padahal iklim tropis Indonesia dan komponen kosmetika cukup memungkinkan tumbuhnya mikroba dengan subur, meskipun belum terdengar adanya efek buruk akibat cemaran mikrobiologik.

Bila standar mikrobiologik ini memang diperlukan, maka untuk pengembangannya seyogyanya didahului dengan studi eksploratif terhadap produk kosmetika. Studi tersebut dimaksudkan untuk memperoleh gambaran keadaan mikrobiologik pada produk yang ada.

Beberapa faktor yang perlu dipertimbangkan dalam merencanakan survai seperti: asal sampel, jenis kosmetika yang berisiko tinggi, jenis mikroba, dan sebagainya akan dibicarakan.

## PENDAHULUAN

Seperti diketahui, hampir setiap wanita menggunakan kosmetika dan yang dijual di pasaran ada bermacam-macam merk. Faktor mutu merupakan salah satu pertimbangan dalam memilih merk kosmetika yang akan digunakan. Mutu yang dihasilkan oleh suatu pabrik, ditentukan oleh proses produksi. Produk akan dilepas ke pasaran setelah memenuhi persyaratan kontrol kualitas, yang secara umum meliputi: fisik, kimia, dan mikrobiologik. Namun kontrol kualitas terhadap mikroba dalam sediaan kosmetika nampaknya belum banyak dilakukan. Kontrol mikrobiologik ini diperlukan untuk mengetahui adanya penyimpangan yang disebabkan oleh faktor higiene dan sanitasi, untuk mengetahui efektivitas pengawet yang ditambahkan dalam sediaan kosmetika, dan menghindari kemungkinan adanya mikroba patogen dalam sediaan kosmetika.

Di beberapa negara tertentu, telah ada standar tentang batasan jumlah mikroba yang diperbolehkan ada dalam sediaan kosmetika, yaitu khususnya preparat bayi dan sediaan yang dipergunakan di sekeliling mata. Dan setiap negara mempunyai standar yang berbeda. Hal ini mungkin karena keadaan lingkungan yang berbeda di setiap negara. Faktor lingkungan sangat mempengaruhi pertumbuhan mikroba. Di Indonesia standar untuk kontrol kualitas mikrobiologik kosmetika nampaknya belum dikembangkan. Padahal Indonesia yang memiliki iklim tropis sangat memungkinkan mikroba untuk tumbuh dan berkembangbiak dengan baik. Meskipun belum ada laporan tentang kasus infeksi yang disebabkan oleh karena terkontaminasi mikroba akibat pemakaian kosmetika, standar tersebut seyogyanya meliputi batas jumlah mikroba yang boleh ada dan mikroba tertentu yang tidak boleh ada. Mengingat kegunaan di atas dan lebih meningkatkan ke-

---

\*) Disajikan pada Seminar Nasional Kosmetika di Surabaya, tanggal 12 July 1988.

amanan memakai kosmetika, maka sebaiknya ada serangkaian survai mikrobiologik untuk menunjang pengembangan standar kontrol kualitas mikrobiologik yang sesuai dengan keadaan di Indonesia.

**BEBERAPA FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PERTUMBUHAN MIKROBA**

Beberapa faktor yang mempengaruhi pertumbuhan mikroba antara lain: air, pH, suhu, oksigen, dan zat-zat makanan atau substrat.

1) **Air**

Mikroba tak dapat tumbuh tanpa air. Air yang terdapat di dalam substrat yang digunakan untuk pertumbuhannya dinyatakan dengan istilah *water activity (aw)*. Dan keadaan di mana mikroba tumbuh paling baik adalah pada aw optimum.

2) **pH**

Pertumbuhan yang paling baik dari bakteri adalah pada pH optimum yaitu antara pH 6,5 — 7,5. Jamur dapat tumbuh pada keadaan pH antara 2. — 8,5 dan ragi akan tumbuh baik pada pH antara 4,0 — 4,5.

3) **Suhu**

Berdasarkan suhu optimum pertumbuhannya, mikroba dibagi dalam tiga golongan, yaitu .

a) Psikrofilik yaitu mikroba yang tumbuh baik pada suhu di bawah 20°C.

b) Mesofilik yaitu mikroba yang tumbuh baik pada suhu antara 25° — 40°C.

c) Termofilik yaitu mikroba yang tumbuh baik pada suhu antara 45° — 60°C.

4) **Oksigen**

Berdasarkan kebutuhan oksigen dalam proses respirasinya mikroba dibagi dalam empat golongan, yaitu :

a) Aerobik yaitu mikroba yang membutuhkan oksigen bebas dalam pertumbuhannya.

b) Anaerobik yaitu merupakan kebalikan dari aerobik.

c) Fakultatif yaitu mikroba yang dapat tumbuh baik ada atau tidak ada oksigen.

d) Mikroaerofilik yaitu mikroba yang hanya membutuhkan sejumlah kecil oksigen untuk pertumbuhannya.

5) **Substrat**

Berdasarkan komposisi kimia mikroba maka dapat diketahui pula bahwa untuk tumbuh, berkembangbiak, dan mempertahankan hidupnya dibutuhkan substrat yang mengandung unsur seperti yang terdapat dalam komposisi kimia tersebut, yaitu misalnya protein dan karbohidrat.

Kombinasi dari faktor tersebut di atas, banyak mempengaruhi kecepatan pertumbuhan, perubahan-perubahan yang terjadi atau jenis mikroba yang terbentuk.

**MIKROBA YANG DIJUMPAI PADA KOSMETIKA**

Melihat faktor-faktor yang mempengaruhi pertumbuhan mikroba di atas, maka kosmetika yang paling mungkin ditumbuhi mikroba adalah sediaan dengan bentuk cairan, cairan kental, krim, pasta dan serbuk. Namun tidak menutup kemungkinan adanya jenis kosmetika dengan bentuk sediaan seperti tersebut di atas yang tidak mengandung mikroba, terutama yang mengandung zat penghambat pertumbuhan mikroba.

Pada USP XVIII (bal. 8 00) dinyatakan bahwa salah satu hal yang harus diperhatikan untuk menghasilkan produk yang baik adalah bebas dari mikroba yang berbahaya, yaitu misalnya: species Salmonella, Escherichia coli, dan Staphylococcus aureus. Pengertian berbahaya dalam konteks ini adalah berkenaan dengan infeksi dan penyakit pada manusia yang disebabkan oleh mikroba tersebut atau karena toksin yang dihasilkan. Di samping itu ada kemungkinan rusaknya komponen aktif akibat mikroba tersebut.

Berikut ini beberapa mikroba yang dijumpai pada sediaan kosmetika :

Tabel 1. Mikroba yang dijumpai pada sediaan kosmetika.

No.	Nama mikroba	Dijumpai pada
1.	Candida parapsilosis	Preparat mata
2.	Spesies Acinetobacter	Lotion rumah sakit. krim muka dan preparat mata cair
3.	Enterobacter aerogenes dan Klebsiella	Bedak bayi
4.	Pseudomonas multivorans	Larutan deterjen Antiseptik.
5.	Clostridium perfringens dan C. tetani	Bedak bayi
6.	Herpes	Pasta gigi

**BATASAN JUMLAH MIKROBA DALAM SEDIAAN KOSMETIKA**

Untuk menghasilkan produk yang terjamin memenuhi persyaratan mutu selama proses produksi dan setelah produk jadi, pabrik harus menetapkan dan menggunakan spesifikasi yang sesuai dan dapat dipertanggung-jawabkan secara ilmiah. Dan untuk mengetahui apakah telah sesuai dengan spesifikasi tersebut, maka dilakukan kontrol kualitas yaitu antara lain aspek mikrobiologis.

Berikut ini beberapa standar yang terdapat di luar negeri yaitu tentang batasan jumlah mikroba yang diperbolehkan ada pada sediaan kosmetika dan yang tidak boleh ada :

1) CTFA (*The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association*) yang merupakan gabungan pedagang di Amerika, tahun 1973:

a) Preparat bayi: Tidak lebih dari 500 mikroorganisme per g atau ml.

b) Preparat yang dipergunakan di sekeliling mata: Tidak lebih dari 1000 mikroorganisme per g atau ml.

c) Produk yang tersebut di atas tidak boleh mengandung mikroba yang berbahaya.

2) CTMAA (*The Cosmetic and Toiletry Manufacturers Association of Australia*), tahun 1973:

a) Preparat yang dipergunakan di sekeliling mata: Kurang dari 10 koloni per ml atau g.

b) Sediaan lainnya: Kurang dari 100 koloni per ml atau g, kecuali preparat yang mengandung sebagian mineral: kurang dari 1000 koloni per ml atau g.

3) CTF (*The Toilet Preparation Federation*), Inggris, tahun 1975:

a) Bakteri aerobik: Kurang dari 1000 koloni membentuk unit per g atau ml.

- b) Ragi dan jamur: Kurang dari 1000 koloni membentuk unit per ml atau g.
- c) Preparat yang dipergunakan di sekeliling mata dan preparat bayi: Kurang dari 100 koloni mikroba membentuk unit per ml atau g.
- d) Organisme berbahaya: Tidak satupun boleh mengandung organisme berbahaya.

**BEBERAPA PERTIMBANGAN PENELITIAN YANG AKAN DILAKUKAN UNTUK MEMPEROLEH BATASAN JUMLAH MIKROBA YANG BOLEH ADA DAN YANG TIDAK BOLEH ADA DALAM SEDIAAN KOSMETIKA.**

- 1) Survai jenis sediaan yang paling mungkin mengandung mikroba (berdasarkan faktor-faktor yang mempengaruhi pertumbuhan mikroba) pada kosmetika modern maupun tradisional, baik yang menggunakan teknologi canggih maupun industri rumahan, dan survai jenis sediaan yang banyak digunakan oleh masyarakat.
- 2) Mengetahui adanya mikroba pada sediaan kosmetika (digunakan sampel yang diperoleh pada *item* 1 di atas) dan sekaligus mengetahui jenis dan jumlah mikroba dari produk yang:
  - a) siap dipasarkan.
  - b) siap dipakai oleh konsumen.
  - c) pada keadaan dipakai oleh konsumen.
- 3) Studi klinis guna mempertimbangkan jumlah mikroba yang boleh ada dan mikroba yang tidak boleh ada pada sediaan kosmetika.

Dalam mencari gambaran mikroba dalam sediaan kosmetika tersebut di atas, maka hal-hal yang perlu diperhatikan antara lain :

- 1) Proses produksi
 

Suatu proses produksi yang baik diharapkan akan menghasilkan produk yang baik pula. Kriteria produk yang baik adalah seperti yang disebutkan dalam cara produksi yang baik pada umumnya, yaitu harus menggunakan air bersih, pekerja yang aseptik, lokasi yang memenuhi syarat dan sebagainya, sehingga kemungkinan terkontaminasi mikroba dapat seminim mungkin. Namun masih mungkin ada produsen dengan modal kecil atau industri rumahan yang belum mampu melaksanakan aturan tadi, sehingga mutu produk menjadi diragukan. Dengan demikian jenis pabrik merupakan salah satu faktor yang perlu dipertimbangkan.
- 2) Asal sampel

Sampel yang digunakan untuk penelitian dapat berasal dari pabrik, pasar dan konsumen. Namun yang harus diperhatikan adalah kemungkinan-kemungkinan sebagai berikut :

- a) Sampel yang berasal dari pabrik
 

Sampel yang diperoleh dari pabrik, kemungkinan terkon-

aminasi masih sangat minim. Karena sebelum produk dilepas di pasaran telah dilakukan kontrol kualitas untuk mengetahui penyimpangan selama proses produksi.

- b) Sampel yang berasal dari pasar
 

Transportasi dan penyimpanan selama ada di pasar juga merupakan faktor yang mempengaruhi adanya kontaminasi mikroba. Apakah selama transportasi tidak terjadi kerusakan, dan apakah tempat penyimpanan terkena matahari langsung, dan sebagainya.

- c) Sampel yang berasal dari konsumen
 

Kosmetika yang digunakan konsumen akan diperlakukan sesuai tingkah laku konsumen, yaitu baik penyimpanan, cara pakai, dan sebagainya. Jadi kosmetika yang diperoleh dari konsumen, ada kemungkinan besar terkontaminasi oleh mikroba karena perlakuan konsumen tersebut.

- 3) Luas pemakaian
 

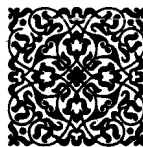
Kosmetika yang banyak digunakan di masyarakat merupakan prioritas utama untuk diteliti. Hal ini karena apabila ada kontaminasi, maka akan mengenai sebagian besar masyarakat. Di samping itu juga perlu diperhatikan untuk sediaan kosmetika yang penggunaannya pada sebagian besar tubuh, karena hal ini juga menyangkut kerugian konsumen.

**KESIMPULAN**

- 1) Keadaan iklim di Indonesia sangat memungkinkan mikroba tumbuh dan berkembangbiak dengan baik pada sediaan kosmetika.
- 2) Mengingat keadaan tersebut seyogyanya ada standar tentang batasan jumlah mikroba dalam sediaan kosmetika yang sesuai dengan keadaan di Indonesia.
- 3) Ada beberapa pertimbangan penelitian yang perlu dilakukan dan hal-hal yang perlu diperhatikan guna mencari standar tersebut.

**KEPUSTAKAAN**

1. Spooner DF. Microbiological Limits and Guidelines in Cosmetics and Toiletries, Read by the Author at Interphex, Brington. June 1976.
2. Brunch CW. Objectionable Microorganism in Non-sterile Drugs and Cosmetics. Conference on the Control of Microbial Contamination of Pharmaceuticals, Devices, and Cosmetic, University of Maryland, June, 1972.
3. Newsburger's Manual of Cosmetics Analysis, 2nd ed., Washington: The Association of Official Analytical Chemist, Inc., 1977.
4. Himpunan Peraturan Perundang-undangan Kosmetika dan Alat Kesehatan, Direktorat Pengawasan Kosmetika, Dit. Jan. POM Dep. Kes. RI, 1984.



# Profil Farmakokinetik Fenilbutason Dosis Tunggal Secara Oral

Ondri Dwi S.\*, Siti Sjamsiah H.\*\*\*, Fasich\*\*, S.P. Edijanto\*\*\*

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

\*\*Laboratorium Biofarmasetika—Farmakokinetika, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya

\*\*\*Laboratorium Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

## ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian untuk mengetahui profil farmakokinetik fenilbutason dosis tunggal secara oral pada sukarelawan sehat. Sebanyak lima orang sukarelawan pria berusia antara 25 — 30 tahun, masing-masing diberi dosis tunggal 200 mg tablet fenilbutason. Kemudian darah diambil pada waktu-waktu tertentu sampai dengan jam ke 10 setelah minum obat, digunakan sebagai cuplikan untuk menentukan kadar fenilbutason. Analisis parameter farmakokinetik dilakukan dari pola dasar obat dalam darah terhadap waktu pengambilan. Selanjutnya diperkirakan secara teoritik dengan prinsip *superposition* menurut Wagner, yaitu adanya kemungkinan akumulasi obat pada pemberian berikutnya.

Hasil pengamatan menunjukkan kecenderungan terjadinya akumulasi bila dosis 200 mg diberikan tiga kali sehari. Sedangkan dari perhitungan parameter farmakokinetik diperoleh kadar maksimum darah plasma (C maks.) antara 27 — 30,6 ug/ml dan waktu untuk mencapai kadar maksimum (1 maks.) 6 ug/ml dan waktu untuk mencapai kadar maksimum (t maks.) antara 2 — 7 jam.

## PENDAHULUAN

Penyakit rematik sering dijumpai di kalangan masyarakat Indonesia, dan pengobatan yang diberikan pada dasarnya bekerja sebagai analgesik dan anti—inflamasi<sup>6</sup>.

Penderita rematik tidak jarang melakukan pengobatan sendiri (*self medication*) sehingga dosis tidak lagi terkontrol.

Dalam DOEN (Daftar Obat Esensial Nasional)<sup>2</sup>, fenilbutason tercantum sebagai salah satu obat anti-rematik pilihan dengan harga yang relatif murah. Obat ini mempunyai dosis pemakaian 200 mg/tablet, 2 — 3 kali sehari, sedangkan waktu paruhnya 72 jam<sup>3</sup>.

Sebagai obat yang poten untuk rematik, fenilbutason juga dapat menyebabkan efek samping berupa agranulositosis, perdarahan lambung, radang dinding lambung, dan gangguan fungsi hati<sup>3,4</sup>. Dari laporan *Committee on Safety of Medicine* (CSM — Inggris)<sup>5</sup>, antara tahun 1964-1982, tercatat 458 kematian akibat kerusakan sumsum tulang setelah pengobatan dengan fenilbutason.

Turunan fenilbutason adalah oksifenbutason, yang sebenarnya merupakan metabolit aktif dari fenilbutason yang bersifat lebih poten<sup>1,4</sup>. Obat ini dikenal dengan merek Tanderil<sup>2</sup>. Pada bulan April 1985, Ciba — Geigy telah menarik Tanderil dari peredaran karena efeknya yang toksik, sedang pemakaian butazolidin (fenilbutason) dibatasi dengan ketat, yaitu hanya digunakan pada penyakit rematik berat, bila obat anti-rematik lainnya tidak efektif lagi<sup>1</sup>.

Mengingat pengaruh samping yang ditimbulkan dan karena fenilbutason merupakan salah satu obat anti-rematik yang masih digunakan di Indonesia, maka dilakukan penelitian untuk mengetahui bagaimana profil farmakokinetik obat tersebut pada pemberian dosis tunggal secara oral dan bagaimana perkiraan akumulasi kadar yang terjadi bila dosis 20 mg diberikan tiga kali sehari dengan menggunakan prinsip *superposition* menurut Wagner<sup>6</sup>.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu untuk mempelajari akibat toksik yang disebabkan pemakaian fenilbutason.

## BAHAN DAN METODA

### Protokol

Subyek penelitian sebanyak lima orang sukarelawan pria sehat berusia antara 25 — 30 tahun dengan berat badan antara 50 — 60 kg. Fungsi ginjal dan hepar dalam batas normal berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium, tidak ada riwayat alergi dan gangguan saluran cerna.

Dosis obat tunggal fenilbutason 200 mg/tablet salut diberikan pada pagi hari 1—1,5 jam setelah sarapan ringan. Cuplikan darah plasma diambil dari vena cubiti dengan kanula (*venous canule, Van/Ion*), pada waktu-waktu: 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, dan 10 jam setelah pemberian obat dengan setiap kali pada kanula diberikan injeksi Heparin 5000 unit sebanyak 0,2

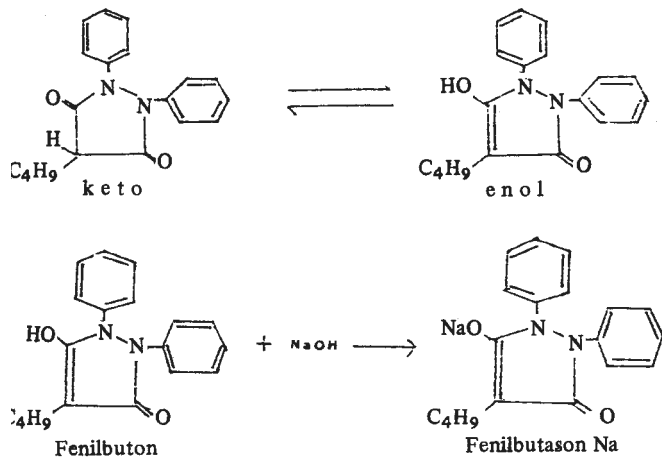
\*) Disajikan pada Temu Ilmiah IKAFI Jakarta, 8 April

ml. Plasma darah yang tidak langsung diamati, disimpan pada suhu  $-20^{\circ}\text{C}$ .

### Analisis kadar

Dilakukan menurut metoda Van Petten dkk.<sup>8</sup>. Pada prinsipnya fenilbutason diekstraksi dari plasma dengan n-Heptana, dan dilarutkan kembali dengan NaOH. Kemudian ditentukan resapannya dengan spektrofotometer.

Reaksi yang terjadi ialah :



Berdasarkan rumus bangun fenilbutason Na tersebut maka lebih tersedia gugus atau atom yang mengabsorpsi radiasi elektromagnetik (kromofor). Gugusan kromofor tersebut mengalami transisi elektronik  $n \rightarrow \pi^*$  yang akan mengabsorpsi pada daerah UV (200 — 400 nm)<sup>9</sup>. Sehingga untuk penetapan kadar fenilbutason, pengamatan nilai resapan spektrofotometer dilakukan pada daerah UV dengan panjang gelombang antara 200 — 400 nm. Dengan metoda ini kadar total fenilbutason yang diperoleh kembali dalam plasma (*recovery*) yaitu sebesar  $98 \pm 9\%$ <sup>8</sup>, dan oksifenbutason sebagai hasil metabolismentya tidak berpengaruh<sup>10</sup>.

### Analisis farmakokinetik

Profil farmakokinetik obat didapat dari kurva kadar obat dalam plasma terhadap waktu pengambilan. Dari kurva tersebut selanjutnya ditentukan parameter farmakokinetik laju absorpsi ( $k_a$ ) dengan metoda residual; waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) eliminasi (order satu), kadar puncak ( $C_{maks.}$ ), waktu kadar puncak ( $t_{maks.}$ ), dan jumlah absorpsi obat dari area bawah kurva (AUC).

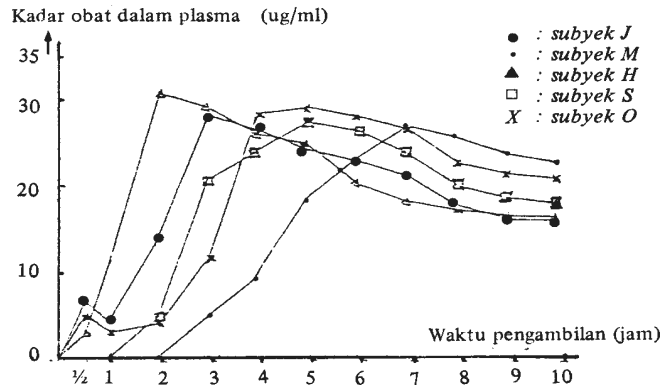
Konsep *superposition* digunakan untuk memperkirakan kurva akumulasi obat dari kurva dosis tunggal dengan interval waktu pemberian dosis ganda  $\tau = 6$  jam.

### HASIL

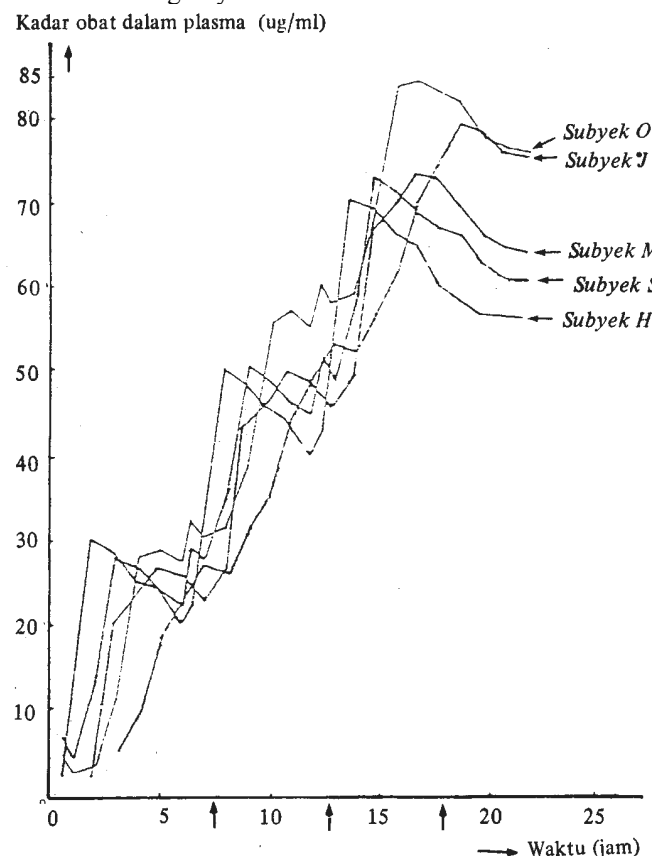
- 1) Pola kadar obat dalam plasma terhadap waktu pengambilan. (gambar 1).
- 2) Harga parameter farmakokinetik. (tabel 1).

### PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian ini didapatkan kadar maksimum fenilbutason total dalam plasma antara 27 — 30,6 ug/ml, yang dicapai antara 2 — 7, jam. Hasil ini tidak jauh berbeda



Gambar 1 : Kurva kadar fenilbutason dalam plasma pada dosis tunggal 200 mg secara oral terhadap waktu pengambilan dari lima orang subyek sehat.



Gambar 2 : Perkiraan kurva kumulatif kadar obat dalam plasma terhadap waktu berdasarkan pemberian dosis tunggal dengan prinsip *superposition* pada lima orang pria sehat.

dengan hasil dari Van Petten dkk.<sup>8</sup>, yaitu antara 20,8 — 37,0 ug/ml, yang dicapai antara 2,4 — 8,4 jam setelah pemberian dengan dosis yang sama. Pada subyek M harga  $k_a$  dan  $t_{1/2}$  absorpsi tidak dapat dihitung karena sulit melakukan metoda residual maupun % *unabsorbed*.

Van Petten dkk.<sup>8</sup>, menyebutkan bahwa waktu paruh fenilbutason sangat panjang, karena ditentukan berdasarkan

Tabel 1. Parameter farmakokinetik fenilbutason pemakaian oral dosis tunggal 200 mg dari lima orang subyek sehat.

Subyek	C maks. (ug/ml)	t maks. (jam)	AUC <sub>0-10</sub> (ug/ml. jam)	K (jam <sup>-1</sup> )	t <sub>1/2</sub> (jam)	k <sub>a</sub> (jam <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> abs. (jam)
J	28,2	3	185	0,0990	7,7	0,5228	1,3
M	27	7	143,65	- *	- *	- *	- *
H	30,6	2	202,68	0,1117	6,2	0,7102	0,9
S	27,4	5	174,90	0,1139	5,6	0,7175	0,9
O	29,2	5	186,06	0,0804	8,6	1,0635	0,6
Rata-rata =			178,46	0,0990	7,0	0,7535	0,9
SE =			9,78	0,0080	0,7	0,1127	0,1

\* tidak dapat dihitung.

kurva kadar obat dalam plasma terhadap waktu, di mana kadar tersebut relatif konstan sampai jangka waktu 48 jam. Namun, dari kurva tersebut tidak dihitung harga t<sub>1/2</sub> eliminasinya.

Pada penelitian ini, apabila dihitung dengan kompartemen tunggal didapat t<sub>1/2</sub> eliminasi = 7,0 ± 0,7 jam. Harga ini tentu bukan merupakan fase eliminasi sempurna, karena pengambilan cuplikan hanya dalam waktu relatif pendek, yaitu 10 jam tersebut. Tetapi berdasar data yang diperoleh sampai 10 jam tersebut, untuk penghitungan dosis ganda, dengan anggapan kompartemen dan klirens tidak berubah, maka secara teoritis dihasilkan adanya kecenderungan akumulasi. Hal ini memperkuat dugaan adanya akumulasi berdasar waktu paruh eliminasi (menurut R.F. Quijano dkk.), apabila fenilbutason diberikan tiga kali sehari (interval pemberian, y = 6 jam); karena interval ini jauh lebih kecil dari waktu paruh eliminasi, yaitu 79,4 ± 5,2 jam<sup>11</sup>

Mengingat efek samping fenilbutason dan toksisitasnya yang sangat besar, maka pemberian fenilbutason dengan dosis ganda tiga kali sehari mungkin menimbulkan efek yang merugikan. Untuk pembuktian hal tersebut masih diperlukan penelitian lebih lanjut, khususnya penelitian dengan dosis ganda.

#### KESIMPULAN

1) Pemberian dosis tunggal tablet fenilbutason 200 mg (pada lima orang subyek sehat), dalam penelitian ini menghasilkan:

Kadar maksimum dalam plasma (C maks.) 27 - 30,6 ug/ml, dan waktu untuk mencapai kadar maksimum (t maks.) 2-7 jam.

2) Secara teoritik dengan prinsip *superposition* dari data pemberian dosis tunggal, ditunjukkan kecenderungan terjadinya akumulasi bila diberikan tiga kali sehari.

#### SARAN

1) Pengambilan cuplikan plasma pada fase eliminasi diperlama untuk mendapatkan waktu paruh eliminasi yang lebih sempurna.

2) Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan adanya akumulasi fenilbutason dalam plasma pada penggunaan secara kronik oleh penderita rematik, mengingat obat ini dapat berakibat toksis.

#### KEPUSTAKAAN

1. Sulistia Gan dkk. Farmakologi dan Terapi, ed. 2. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 1980; 169-70.
2. Daftar Obat Esensial Nasional, Departemen Kesehatan R.I., 1983.
3. Martindale. The Extra Pharmacopeia, 28th ed. London : The Pharmaceutical Press, 1982; 273-5.
4. The Pharmaceutical Codex, 11th ed., London: The Pharmaceutical Press, 1979; 625-6.
5. Farmakon 1984; IV (2) : 1-16.
6. Wagner JG. Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics, 1st ed., Hamilton Ill: Drug Intelligence Publ. Inc., 1971.
7. Burns JJ et al. The Physiological Disposition of Phenylbutazone in Biological Material. J Pharmacol. Experiment. Therapeut 1953; 109 : 346.
8. Van Petten GR et al. The Physiologic Availability of Solid Dosage Form of Phenylbutazone, Part I : In Vivo Physiologic Availability and Pharmacologic Consideration. Clin Pharmacol, (May - June) 1971; 177-96.
9. William Dudley H, Fleming. Spectroscopic Methods in Organic Chemistry. England: McGraw Hill Book Co. 1973; 1-6.
10. Midha KK, McGilveray IJ, Charette C. GLC Determination of Plasma Concentration of Phenylbutazone and Its Metabolite Oxyphenbutazone. J. Pharmaceutic. Sci (Aug) 1974; 63 (8) : 1234-9.
11. Quijano RF, Kongiyoes B, Thithapandha. Phenylbutazone Pharmacokinetics in Asian subjects, Modern Medicine (Asia) (Nov.) 1980; 16 (11) : 67-70.

Untuk segala surat-surat penggunaan alamat:  
**Redaksi Majalah Cermin Dunia Kedokteran**  
**P.O. Box 3105, Jakarta 10002**

# Terapi Obat

## Nadane® Tablets, Syrup

### Composition :

Each tablet contains :

Terfenadine ..... 60 mg

Each teaspoonful (5 ml) of syrup contains :

Terfenadine ..... 30 mg

### Pharmacology :

Nadane (terfenadine) is a non-sedating H<sub>1</sub> antihistamine. In comparative studies, terfenadine has been shown to be comparable in efficacy with other H<sub>1</sub> antihistamines. The lack of significant terfenadine penetration into the CNS is probably responsible for its apparent lack of CNS side effects. In controlled studies, the incidence of sedation due to terfenadine was comparable with that of placebo and significantly less than that with conventional antihistamines. Terfenadine does not interact with other CNS depressant drugs (alcohol or benzodiazepines) to produce enhanced depressant effects. In addition, this drug possesses minimal or no anticholinergic effects.

Nadane® is well absorbed from the gastrointestinal tract. Peak plasma levels occur 1 — 2 hours after oral administration. It is extensively (97%) bound to plasma protein. Highest concentrations of the drug are in the liver and lung, and only low concentrations in the CNS. It undergoes rapid and extensive (99.5%) biotransformation. The elimination half life of terfenadine in healthy adults in 16 — 23 hours.

### Indications :

Relief of allergic symptoms associated with histamine release such as allergic rhinitis and allergic skin conditions.

### Contraindications :

Hypersensitivity to terfenadine.

### Warning & Precautions :

**Pregnancy.** Although there was no evidence of animal teratogenicity, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Therefore, Nadane® should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

**Lactation.** Nadane® is not recommended for nursing women, because there are no adequate and well-controlled studies in women during lactation.

### Adverse reactions :

The most frequently reported side effect has been sedation, but the incidence (2.2 — 20%) is comparable with that of placebo (4.4 — 20%) and much lower than that of conventional antihistamines (18% — 60%). Dry mouth has occurred in 2 — 5% of terfenadine-treated patients versus 2 — 4% and 3 — 8% of placebo and other antihistamine-treated patients, respectively.

### Dosage & Administration :

Adults and children over 12 years : the usual dosage is 1 tablet or 10 ml twice daily.

Children 6 — 12 years : ½ tablet or 5 ml twice daily.

Children 3 — 5 years : 2.5 ml twice daily.

### Presentation :

Tablets 60 mg : Boxes of 5 strips x 10 tablets/strip. Reg. No. DKL 881607910 Al.

Syrup : Bottles of 60 ml. Reg. No. DKL 8811607737 Al.

Store at room temperature (15 — 30°C). Protect from heat and direct sunlight (temperature above 40°) and moisture.

On Medical Prescription only.

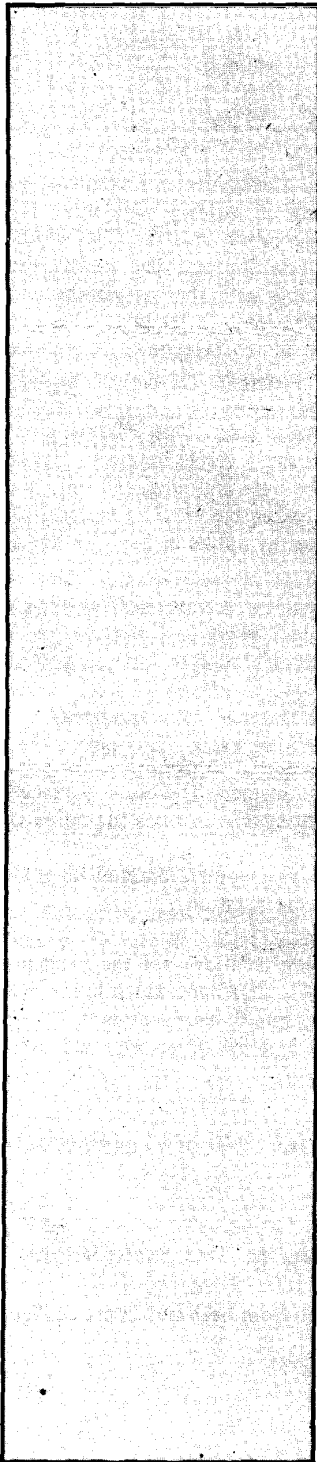
**PT. KALBE FARMA  
JAKARTA - INDONESIA**

**VSR**

---

# PENGALAMAN PRAKTEK

---



## PERSEPSI YANG SALAH

Pemberian informasi oleh seorang dokter kepada pasien secara benar dan bisa dimengerti mutlak harus dilakukan. Hal ini untuk menjaga, apabila terjadi hal-hal yang tidak diinginkan dikemudian hari. Salah satu kisah persepsi yang salah mengenai informasi yang kurang cespleng adalah sebagai berikut.

Di suatu sore seperti biasa kami melaksanakan praktek. Tiba giliran seorang laki-laki setengah baya. Sang pasien berkisah bahwa seminggu yang lalu dia pergi berobat ke salah seorang dokter lantaran pinggang sebelah kanan sakitnya seperti dibor, dan ketika kencing keluar darah. Setelah diperiksa pak dokternya bilang bahwa dia terkena penyakit batu ginjal. Selain diberi obat pak dokter menyarankan supaya minum rebusan kumis kucing pagi sore secara rutin..

“Pak dokter, kalau obat habis sih mudah membelinya. Tapi kalau brengos (kumis) kucing habis saya harus cari ke mana? Padahal sudah saya suruh seluruh keluarga untuk mencari rumah yang mempunyai kucing untuk diambil brengosnya. Mula-mula tetangga-tetangga yang punya kucing ya toleransi. Tapi lama-lama mereka sekarang sudah tidak boleh. Ada-ada saja alasannya, ada yang katanya kucing sudah kehabisan brengos, ada yang bilang kucingnya lari ke desa lain, ada yang bilang kucingnya jadi rembes, matanya selalu mengeluarkan air. Dan yang lebih sedih sekarang ini mencari seekor kucing sulitnya bukan main, walaupun seluruh desa sudah dikelilingi tetap tidak ada kucing berkeliaran. Padahal kemaren-kemaren tidak seperti itu”, demikian cerita si pasien.

Betul-betul saya tidak bisa menahan tawa lantaran ketika bercerita tadi mimik si pasien saja sudah mengundang tawa, apalagi ceritanya. Setelah puas melampiaskan tawa, saya jelaskan pada si pasien, bahwa yang dimaksud brengos kucing itu suatu tumbuh-tumbuhan yang bunganya seperti brengos kucing, sedangkan yang harus direbus itu daunnya. “Mungkin saja pak dokter di sana mengira bapak sudah tahu wong tumbuhan itu di setiap desa ada kok pak”, demikian penjelasan saya.

**Dr Pratomo**

*Ulujami, Pema/ang.*

## V&R

Visum et repertum, istilah dunia kedokteran forensik, ternyata cukup populer di suatu daerah tempat saya pertama kali bertugas. Betapa tidak. Masyarakatnya boleh dikatakan sudah sejak lama sadar hukum. Apapun kejadiannya, apabila melibatkan masalah kekerasan, yang paling ringanpun, langsung minta visum. Artinya, minta hasil pemeriksaan dokter. Lucunya, seringkali korban sendiri yang meminta langsung kepada dokter. Padahal menurut aturan utamanya, yang berhak meminta V & R, adalah penyidik, polisi maupun jaksa. Sepasang suami istri yang terlibat perkara kecil, umpamanya percekocokan yang disertai dengan pemukulan atau kekerasan, akan segera lari mencari bantuan dokter untuk diperiksa bekas kekerasannya, ada lukanya atau tidak. Jadi tidak aneh kalau kadang-kadang dokter lebih dahulu mengetahui adanya suatu kasus, bahkan bisa merupakan juru damai bagi mereka yang sedang bersengketa.

Pada suatu waktu, pernah datang seorang penderita ke Puskesmas untuk minta visum. Tetapi tidak ditemukan adanya tanda-tanda kekerasan, bekasnyapun tidak, padahal penderita ngotot bahwa dia pernah dianiaya seseorang. Ternyata peristiwanya sudah satu bulan yang lalu. Mengapa baru minta sekarang? Lawan sengketanya ingkar janji, padahal sudah damai.

Kepopuleran visum ini di masyarakat daerah tersebut menyebabkan Pemda setempat menyediakan anggaran khusus untuk biaya/honor pemeriksaan dan pembuatan V & R bagi dokter Puskesmas. Sekarang ..... entahlah.

**Primiharto**  
*Banyumas*



## HUMOR

## ILMU KEDOKTERAN

### LEBIH HEBAT

Dua orang anak saling membanggakan orang tuanya.

Anak I : "Bapak seorang jawara hebat, pencuri dan rampok takut, setiap bertarung musuh cidera atau mati."

Anak II : "Bapak saya lebih hebat, sudah berpuluh nyawa melayang lantaran tangannya."

Anak I : (Heran). "Bapakmu kerjanya apa ??"

Anak II : "Dokter."

**Dr. Tjatur Hendarto**  
Yogyakarta

### SUPAYA SEMBUH

Suatu ketika seorang bangsawan kraton berobat pada dokter. Mendengar dokter mengatakan bahwa ia sakit darah tinggi, dengan kreatif bangsawan tersebut mengusulkan: "Dokter, apa saya harus di ... blaster dengan si Painem, supaya jadi darah rendah ?"

????????????

**Juvelin**  
Jakarta

### LAPISAN

Suatu ketika datang seorang pasien tua pada dokter gigi, dengan membawa selempeng emas.

Dokter : "Untuk apa emas ini pak ?"

Pasien : "Mohon dilapiskan pada semua gigi saya, untuk..... tabungan dok."

????????????

**Juvelin**  
Jakarta

### DOKTER SEHARI

Alkisah berangkatlah sekompi peneliti ke daerah X dengan didampingi sopir yang ganteng. Setelah sampai di Puskesmas, pak sopir yang ganteng tinggal istirahat, dan kendaraan selanjutnya dibawa oleh dokter Puskesmas yang mengetahui lokasi penelitian.

Pada waktu kembali ke Puskesmas,

Pak sopir ganteng : Aduh !, tenang deh sekarang, sambil tertawa lega.

Peneliti : Mengapa ? Senang ya, dikelilingi perawat-perawat cantik ?

Pak sopir ganteng : Bukan senang, stress !!! Untung tak ada pasien gawat hari ini. Saya seharian disangka dan dipanggil Pak dokter oleh perawat-perawat !

**Dr. Emiliana Tjitra**  
Jakarta

### PUASA

Sepasang suami istri berkonsultasi pada dokter keluarganya.

Dokter : "Lho pak, saya kan sudah menganjurkan 'puasa' dulu, anaknya masih kecil, kalau hamil lagi begini bagaimana ?"

Suami : "Nasehat dokter telah saya laksanakan ....."

Istrinya menyela keras-keras : "Ya dok memang puasa, tapi ... yang namanya sahur tengah malam tidak kira-kira ....."

????????????

**Juvelin**  
Jakarta



---

# ABSTRAK

---

## ALAT ANTI—DENGKUR

Werner Mang — seorang dokter dari Jerman Barat — telah mengembangkan penemuannya berupa penggunaan tulang rawan sapi untuk memperkeras palatum pada orang-orang yang mendengkur. Sedangkan di Amerika Serikat para dokter mencoba mengatasi problem mendengkur tersebut dengan penggunaan 'dental mouthpiece' tertentu.

*Futurist, Sep-Oct. 1988; p.5*  
**Brw**

## PENULARAN RABIES LEWAT KORNEA

Dua orang dokter dari India melaporkan bahwa dua pasiennya yang menjalani transplantasi kornea yang berasal dari donor yang sama, telah meninggal akibat rabies.

Penularan diduga melalui kornea yang mungkin berasal dari penderita rabies yang meninggal.

*Lancet 1988; 2 : 791*  
**Hk**

## MUSICAL BIOFEEDBACK

Biofeedback dan sistem terapi dengan musik dapat menanggulangi berbagai penyakit akibat stres. Hal ini telah dibuktikan dengan penelitian menggunakan sistem *biofeedback* yang dikendalikan melalui komputer yang dapat mengurangi stres melalui terapi musik.

Komputer mengubah musik menjadi getaran-getaran, kemudian respon tubuh terhadap getaran-getaran ini diamati. Ternyata tubuh mampu mengatur tingkat frekuensi getaran sampai otot-otot mengendur secara bertahap.

Sistem ini dikembangkan oleh *Discovery Marketing System of Noblesville*, di Indiana, AS.

*The Futurist Jan — Feb 1987*  
**VSR**

## NIGHTMARE — SENJATA SENJATA KUMAN YANG MENGERIKAN

Setiap makhluk hidup selalu membawa suatu kode genetik. Bila anda mengubah kode tersebut berarti anda mengubah makhluk hidup tersebut. Dewasa ini para ilmuwan bukan hanya mengawinkan gen-gen untuk memberantas penyakit yang semakin beraneka ragam saja di bumi ini tetapi justru juga dipergunakan untuk menciptakan penyakit-penyakit tertentu.

Kemajuan-kemajuan yang telah dicapai dalam bidang rekayasa genetik telah disalahgunakan untuk menciptakan senjata-senjata kuman mutakhir seperti bisa War, malaria, anthrax, demam *rift valley* yang jarang dan mematikan serta kuman dan virus yang sama sekali baru.

Suatu hal yang mungkin bagi ilmu pengetahuan untuk mendesain kuman khusus yang dapat menyerang organ-organ tertentu dari manusia, seperti misalnya mata prajurit musuh. Suatu virus yang dapat mengakibatkan dehidrasi dapat memusnahkan pasukan musuh yang sedang bertempur di daerah padang pasir yang kering.

Sulit bagi negara yang menjadi korban pembunuhan massal tersebut untuk menentukan apakah bencana tersebut diakibatkan oleh senjata kuman atau oleh karena epidemi alam. Belum ada alat yang dikembangkan untuk mendeteksi senjata perang biologi tersebut dan juga belum diketahui adanya antidotum yang tersedia untuk melawannya.

**TPO**

---

# ABSTRAK

---

## NYERI ABDOMEN — PSIKOGEN ATAU ORGANIK ?

Para dokter di Oxford, Inggris berusaha membedakan nyeri abdomen yang benar-benar disebabkan oleh penyakit abdominal dengan nyeri abdomen yang bersifat psikogen melalui pengamatan apakah mata penderita tertutup atau terbuka pada saat palpasi abdomen.

Penderita dengan nyeri organik cenderung membuka mata untuk mengawasi tangan si pemeriksa, sedangkan penderita dengan keluhan psikogen cenderung menutup matanya.

*BMJ 1988; 297 : 837 Hk*

## IKLAN DALAM MEDIA JURNAL KEDOKTERAN

Iklan dalam media jurnal kedokteran merupakan media yang paling efektif untuk menyampaikan informasi obat terutama obat-obat baru kepada para dokter di kawasan Asia Tenggara. Kesimpulan ini merupakan hasil survai informasi obat yang baru-baru ini dilakukan di negara-negara Asia Tenggara oleh *Frank Small & Associates*.

Survai yang dilakukan di Hong Kong, Indonesia, Malaysia, Singapura, Taiwan, Muangthai, dan Filipina ini menunjukkan bahwa 76% dari dokter/responden menyatakan bahwa jurnal kedokteran merupakan media yang paling penting sebagai sumber informasi obat baru. Sumber informasi lainnya yang juga efektif adalah simposium obat (62%), kunjungan *medical representative* (60%), brosur, leaflet dan *proceeding* simposium obat (51%), dan literatur produk baru yang disampaikan oleh *medical representative* (48%).

Mengenai informasi obat yang sudah lama beredar, sampai sejauh ini mayoritas dokter (69%) berpendapat bahwa iklan dalam jurnal kedokteran masih merupakan media yang paling efektif, sedangkan kunjungan *medical representative* masih merupakan sumber informasi obat yang bermanfaat (57%).

*SCRIP No. 1351, October 12th 1988*  
VSR

## KOPI DAN KESEHATAN MENTAL

Peneliti-peneliti dari Norwegia menyimpulkan bahwa ada hubungan antara konsumsi kopi dengan problem-problem mental, sekurang-kurangnya pada masyarakat dengan konsumsi kopi yang tinggi. Mereka membandingkan prevalensi depresi, kesulitan dalam mengatasi problem dan insomnia di antara orang-orang yang mengkonsumsi besar

Untuk pria ternyata tidak ada hubungan antara minum kopi dengan simpton mental, tetapi hubungan yang konsisten dan signifikan dijumpai di antara wanita. Dilaporkan adanya problem yang lebih besar dalam menghadapi kehidupan sehari-hari serta insiden depresi yang lebih tinggi di antara wanita yang mengkonsumsi kopi dalam jumlah besar. Adanya perbedaan ini mungkin disebabkan oleh kenyataan bahwa minimum 8 cangkir kopi per hari bagi pria bukanlah merupakan jumlah konsumsi yang sangat tinggi (16% pria minum lebih dari jumlah tersebut, dibandingkan hanya 9,6% pada wanita).

Seperti pada penelitian-penelitian lainnya yang serupa, sulit untuk menentukan apakah kopi dapat meningkatkan problem mental atau orang-orang yang mempunyai problem minum kopi lebih banyak.

TPO



## RUANG PENYEGAR DAN PENAMBAH ILMU KEDOKTERAN

Dapatkan saudara menjawab pertanyaan-pertanyaan di bawah ini ???

- Syarat-syarat di bawah ini harus dipenuhi oleh manset sfigmomanometer yang baik, kecuali :
  - Untuk dewasa lebarnya 12,5 cm.
  - Lebar kantung udara setidak-tidaknya mencakup setengah panjang lengan atas.
  - Panjang kantung udara setidak-tidaknya melingkari dua pertiga lingkaran lengan atas.
  - Untuk bayi lebarnya 2,5 cm.
  - Tanpa kecuai.
- Hal-hal di bawah ini dapat mempengaruhi pembacaan tekanan darah seseorang, kecuali :
  - Suhu ruangan.
  - Letak/posisi alat sfigmomanometer.
  - Posisi orang yang diperiksa.
  - Kecepatan pemompaan manset.
  - Tanpa kecuai.
- Bunyi jantung yang abnormal ialah:
  - Bunyi jantung I.
  - Bunyi jantung II.
  - Bunyi jantung III.
  - Bunyi jantung IV.
  - Semuanya bunyi jantung normal.
- Studi atas penderita hipertensi memperlihatkan hal-hal berikut, kecuali :
  - Tekanan darah rata-rata anggota keluarga hipertensi lebih tinggi daripada tekanan darah rata-rata anggota keluarga normal.
  - Golongan hipertensif kurang mampu mempertahankan kadar natrium ekstrasel.
  - Orang dengan risiko genetik mempunyai kepekaan kardiovaskuler yang berlebihan.
  - Penurunan poligenik agaknya lebih mungkin daripada penurunan monogenik.
  - Lingkungan lebih berpengaruh terhadap orang yang mempunyai riwayat hipertensi dalam keluarganya.
- Faktor dietetik yang mempengaruhi tingginya tekanan darah ialah sebagai berikut, kecuali :
  - Konsumsi alkohol.
  - Konsumsi rokok.
  - Konsumsi daging.
  - Konsumsi natrium.
  - Konsumsi karbohidrat.
- Anjuran WHO mengenai imunisasi DPT adalah hal-hal berikut, kecuali :
  - Imunisasi dasar dilakukan pada usia 1 tahun.
  - Imunisasi dasar terdiri dari tiga dosis.
  - Diberikan dengan interval maksimal empat minggu.
  - Ulangan diberikan pada usia 4—6 tahun.
  - Semua benar.
- Hal yang tidak benar mengenai defisiensi G—6—PD ialah:
  - Merupakan anomali genetik yang diturunkan secara resesif.
  - Manifestasi kliniknya berupa anemi hemolitik.
  - Gejala tersebut dapat timbul akibat obat-obatan tertentu.
  - Penderitanya tidak dianjurkan menggunakan aspirin.
  - Bentuk terberatnya ialah Gd Mediterranean.
- Pertumbuhan mikroba dipengaruhi oleh faktor berikut, kecuali:
  - Water activity*.
  - pH.
  - Suhu.
  - Oksigen.
  - Tanpa kecuai.
- Atas dasar kebutuhannya tentang oksigen, mikroba dibagi atas golongan berikut, kecuali:
  - Aerobik.
  - Anaerobik.
  - Mikrofilik.
  - Mikrofilik.
  - Fakultatif.
- Mikroba yang mungkin ditemukan dalam sediaan kosmetika ialah sebagai berikut, kecuali :
  - Candida*.
  - Streptomyces*.
  - Pseudomonas*.
  - Clostridium*.
  - Herpes*.

