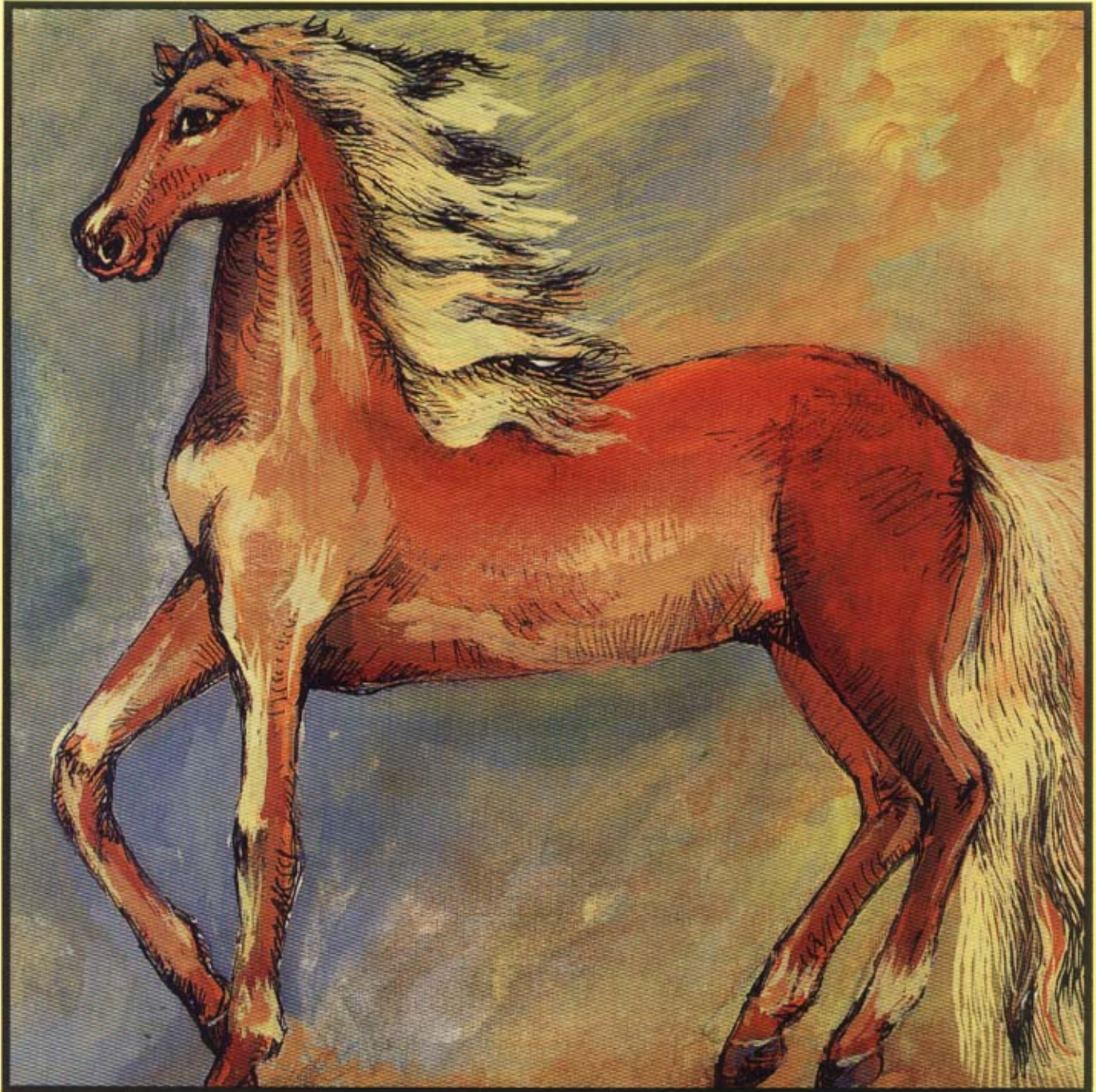


Germin Dunia Kedokteran


1995



104. Osteoarthritis

Cermin Dunia Kedokteran



International Standard Serial Number: 0125 – 913X

104. Osteoarthritis
Oktober 1995



Karya Sriwidodo WS

Daftar Isi :

3. Editorial
4. English Summary

Artikel

5. Osteoarthritis dan Arthritis Reumatoid – Perbedaan Patogenesis, Gambaran Klinis dan Terapi – *Harry Isbagio*
8. Masalah dan Penanganan Osteoarthritis Sendi Lutut – *Harry Isbagio, Bambang Setyohadi*
13. Penggunaan Obat Anti Inflamasi Non Steroid pada Penyakit Rematik – *Zulfasri Albar*
17. Obat-obat Anti Inflamasi Non Steroid – *Pudji Lastari, Max Joseph Herman*
24. Masalah Nyeri Kejang Otot pada Penderita Penyakit Reumatik – *Harry Isbagio*
32. Rehabilitasi Medik pada Osteoarthritis – *Angela BM Tulaar*
35. Osteoarthritis dan Segi Neurologi – *RT Rumawas*
37. Cerebral Palsy Ditinjau dan Aspek Neurologi – *I Made Oka Adnyana*
41. Masalah Diagnosis Nyeri Kepala – *Budi Riyanto W.*
45. Pengobatan Limfoma Non Hodgkin Derajat Keganasan Menengah di Bagian/UPF Ilmu Penyakit Dalam RSUD DFr. Soetomo, Surabaya – *Soebandiri*
48. Diagnosis dan Penatalaksanaan Keratitis Herpes Simpleks – *Suhardjo*
52. Perkembangan Teknik Hibridoma – *Agus Sjahrurachman*
57. Penentuan Potensi Vaksin Pertusis Menggunakan Beberapa Grup Mencit – *Siti Sundari Yuwono, Edhie Sulaksono*
59. Informasi Obat : Pronetic®
61. *Pengalaman Praktek*
62. *Abstrak*
64. *RPPIK*



EDITORIAL

Salah satu penyakit yang akan makin penting di saat-saat mendatang ialah penyakit sendi, antara lain karena makin panjangnya harapan hidup masyarakat.

Penyakit sendi sebenarnya merupakan kelompok yang terdiri dari berbagai jenis dengan penyebab yang bermacam-macam, dan infeksi sampai degenerasi; oleh karena itu penanganannya pun memerlukan variasi.

Di samping itu, selain medikamentosa menggunakan obat-obat anti inflamasi, penyakit ini juga harus ditangani secara menyeluruh dari segi neurologi dan rehabilitasinya.

Beberapa aspek penyakit sendi, termasuk obat-obat yang dapat digunakan, merupakan pokok bahasan Cermin Dunia Kedokteran edisi ini yang kami harapkan dapat memberi pemahaman yang lebih mendalam.

Selamat membaca,

Redaksi

Cermin Dunia Kedokteran



International Standard Serial Number: 0125 – 913X

KETUA PENGARAH

Prof. Dr Oen L.H. MSc

KETUA PENYUNTING

Dr Budi Riyanto W

PEMIMPIN USAHA

Rohalbani Robi

PELAKSANA

Sriwidodo WS

TATA USAHA

Sigit Hardiantoro

ALAMAT REDAKSI

Majalah Cermin Dunia Kedokteran, Gedung Enseval, Jl. Letjen Suprpto Kav. 4, Cempaka Putih, Jakarta 10510, P.O. Box 3117 Jkt. Telp. 4208171

NOMOR IJIN

151/SK/DITJEN PPG/STT/1976
Tanggal 3 Juli 1976

PENERBIT

Grup PT Kalbe Farma

PENCETAK

PT Temprint

REDAKSI KEHORMATAN

- Prof. DR. Kusumanto Setyonegoro
Guru Besar Ilmu Kedokteran Jiwa
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
Jakarta.
- Prof. Dr. R.P. Sidabutar
Guru Besar Ilmu Penyakit Dalam
Sub Bagian Ginjal dan Hipertensi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
Jakarta.
- Prof. Dr. Sudarto Pringgoutomo.
Guru Besar Ilmu Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
Jakarta.
- Prof. Drg. Siti Wuryan A. Prayitno
SKM, MScD, PhD.
Bagian Periodontologi
Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Indonesia, Jakarta
- Prof. DR. Sumarmo Poorwo Soe-
darmo
Staf Ahli Menteri Kesehatan,
Departemen Kesehatan RI,
Jakarta.
- Prof. DR. B. Chandra
Guru Besar Ilmu Penyakit Saraf
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga,
Surabaya.
- Prof. Dr. R. Budhi Darmojo
Guru Besar Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro,
Semarang.
- DR. Arini Setiawati
Bagian Farmakologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
Jakarta,
- Prof. DR. Hendro Kusnoto Drg.,Sp.Ort
Laboratorium Ortodonti
Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Trisakti, Jakarta

DEWAN REDAKSI

- Dr. B. Setiawan Ph.D
- DR. Ranti Atmodjo
- Prof. Dr. Sjahbanar Soebianto
Zahir MSc.
- Dr. P.J. Gunadi Budipranoto

PETUNJUK UNTUK PENULIS

Cermin Dunia Kedokteran menerima naskah yang membahas berbagai aspek kesehatan, kedokteran dan farmasi, juga hasil penelitian di bidang-bidang tersebut.

Naskah yang dikirimkan kepada Redaksi adalah naskah yang khusus untuk diterbitkan oleh Cermin Dunia Kedokteran; bila telah pernah dibahas atau dibacakan dalam suatu pertemuan ilmiah, hendaknya diberi keterangan mengenai nama, tempat dan saat berlangsungnya pertemuan tersebut.

Naskah ditulis dalam bahasa Indonesia atau Inggris; bila menggunakan bahasa Indonesia, hendaknya mengikuti kaidah-kaidah bahasa Indonesia yang berlaku. Istilah media sedapat mungkin menggunakan istilah bahasa Indonesia yang baku, atau diberi padanannya dalam bahasa Indonesia. Redaksi berhak mengubah susunan bahasa tanpa mengubah isinya. Setiap naskah harus disertai dengan abstrak dalam bahasa Indonesia. Untuk memudahkan para pembaca yang tidak berbahasa Indonesia lebih baik bila disertai juga dengan abstrak dalam bahasa Inggris. Bila tidak ada, Redaksi berhak membuat sendiri abstrak berbahasa Inggris untuk karangan tersebut.

Naskah diketik dengan spasi ganda di atas kertas putih berukuran kuarto/ folio, satu muka, dengan menyisakan cukup ruangan di kanan-kirinya, lebih disukai bila panjangnya kira-kira 6 - 10 halaman kuarto. Nama (para) pengarang ditulis lengkap, disertai keterangan lembaga/fakultas/institut tempat bekerjanya. Tabel/skema/grafik/ilustrasi yang melengkapi naskah dibuat sejelas-jelasnya dengan tinta hitam agar dapat langsung direproduksi, diberi nomor

sesuai dengan urutan pemunculannya dalam naskah dan disertai keterangan yang jelas. Bila terpisah dalam lembar lain, hendaknya ditandai untuk menghindari kemungkinan tertukar. Kepustakaan diberi nomor urut sesuai dengan pemunculannya dalam naskah; disusun menurut ketentuan dalam Cumulated Index Medicus dan/atau Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (Ann Intern Med 1979; 90 : 95-9). Contoh: Basmajian JV, Kirby RL. Medical Rehabilitation. 1st ed. Baltimore. London: William and Wilkins, 1984; Hal 174-9.

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenetic properties of invading microorganisms. Dalam: Sodeman WA Jr. Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: Mechanisms of diseases. Philadelphia: WB Saunders, 1974; 457-72.

Sri Oemijati. Masalah dalam pemberantasan filariasis di Indonesia. Cermin Dunia Kedokt. 1990 64 : 7-10.

Bila pengarang enam orang atau kurang, sebutkan semua; bila tujuh atau lebih, sebutkan hanya tiga yang pertama dan tambahkan dkk.

Naskah dikirimkan ke alamat : Redaksi Cermin Dunia Kedokteran, Gedung Enseval, Jl. Letjen Suprpto Kav. 4, Cempaka Putih, Jakarta 10510 P.O. Box 3117 Jakarta, Telp. 4208171/4216223

Pengarang yang naskahnya telah disetujui untuk diterbitkan, akan diberitahu secara tertulis.

Naskah yang tidak dapat diterbitkan hanya dikembalikan bila disertai dengan amplop beralamat (pengarang) lengkap dengan perangko yang cukup.

Tulisan dalam majalah ini merupakan pandangan/pendapat masing-masing penulis dan tidak selalu merupakan pandangan atau kebijakan instansi/lembaga/bagian tempat kerja si penulis.

English Summary

TREATMENT OF INTERMEDIATE GRADE NON HODGKIN LYMPHOMAS AT THE DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE AIRLANGGA UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE/DR SUTOMO HOSPITAL IN SURABAYA

Soebandiri

Hematology and Medical Oncology Section Dept. of Medicine Airlangga Univ. Sch. of Medicine/Dr Sutomo Hospital Surabaya

Investigation had been made on the therapy results of the Intermediate-Grade Non Hodgkin Lymphomas admitted at the Dept. Of mt. Medicine Dr Sutomo Hospital/Airlangga University School of Medicine in Surabaya during 1986-1994(9 years period). Chemotherapy consisted of Cyclophosphamide only (C), combination of Cyclophosphamide, Oncovin, Prednison (COP) and combination of Cyclophos-

priamide, Hydroxydaunorubicine, Oncovin, Prednison (CHOP).

There were 56 cases of NHL-intermediate-grade group, 39 cases of DLPD, 15 cases of DM and 2 cases of DH subtypes (Rappaport classification) consisting of 37 males and 19 female; the m/f ratio was 1,9; ages range from 12-81 years, mean age 48,9 years.

This investigation revealed: 1) therapy result of C-only was inadequate, but the sample was too small. 2) The Remission Rate of CHOP therapy was significantly better compared to COP therapy ($p = 0,01$) for the intermediate group as a whole as well as for the DLPD subgroup. 3) There were also tendencies that especially for the DH subgroup, it was very responsive to CHOP therapy, but again the sample was too small.

In conclusion: the NHL of the intermediate grade group needs

CHOP combination chemotherapy for optimal results.

Cermin Dunia Kedokt. 1995; 104. 45-7
Sb

ADVANCES IN HYBRIDOMA TECHNIQUE

Agus Sjahrurachman

Dept. of Microbiology Faculty of Medicine University of Indonesia. Jakarta

Monoclonal antibody produced by myeloma-spleen cell hybrid has been one among other important tools in many biological research as well as in their practical use. Technological advancement related to hybridoma construction and growth is therefore one among other interesting subject to be further explored. In this communication, recent findings related to above mentioned will be reviewed.

Cermin Dunia Kedokt. 1995, '104.' 52-6
As



The danger of dangers is illusion
(Emerson)

Artikel

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

Osteoarthritis dan Arthritis Reurnatoid - Perbedaan Patogenesis, Gambaran Klinis dan Terapi

Harry Isbagio

*Subbagian Reumatologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) dan arthritis reumatoid (RA) merupakan jenis penyakit reumatik yang sering dijumpai dalam praktek. Seperti diketahui hingga kini dikenal lebih dari 100 jenis penyakit reumatik, tetapi hanya beberapa di antaranya yang sering dijumpai, termasuk kedua penyakit yang tersebut di atas.

Dahulu dua jenis penyakit yang berbeda ini sering dianggap sebagai satu penyakit, dan sering terjadi salah diagnosis sehingga merugikan si penderita. Di samping itu kedua penyakit ini dapat ditemukan bersama-sama/sekaligus pada seorang pasien, sehingga makin membingungkan dokter pemeriksa.

Pada makalah ini akan dijelaskan secara praktis bagaimana membedakan kedua jenis penyakit ini dari segi patogenesis, gambaran klinik dan penatalaksanaan.

PERBEDAAN DALAM PATOGENESIS

Patogenesis keduanya jelas berbeda. OA yang dikenal sebagai penyakit sendi degeneratif mempunyai kelainan primer pada rawan sendi (*cartilage*), sedangkan RA mempunyai kelainan primer pada sinovia.

Secara mudah dapat dijelaskan bahwa pada OA, proses degeneratif pada awalnya menyebabkan perubahan biokimia-wi pada rawan sendi yang akhirnya menyebabkan integritas rawan sendi terganggu, sehingga akan terjadi penipisan rawan sendi sampai akhirnya rawan sendi habis. Perubahan dan awal sampai akhir berlangsung sangat lambat, dibutuhkan waktu bertahun-tahun untuk tercapainya stadium akhir yang ditandai dengan deformitas sendi. Gejala inflamasi sendi tidak mendominasi perjalanan penyakit, inflamasi baru tampak bila terjadi pelepasan serpihan rawan sendi ke dalam rongga sendi.

Pada RA perubahan patologik yang menonjol ialah inflamasi sinovia (sinovitis). Penyebab sinovitis ini belum diketahui dengan pasti, tetapi faktor imunologik sangat berperan. Akibat sinovitis akan terjadi keadaan:

1) Dilepaskannya berbagai macam komponen destruktif akibat proses inflamasi ke dalam rongga sendi yang dapat mengakibatkan kerusakan rawan sendi.

2) Terjadi hiperplasi jaringan granulasi akibat sinovitis, sehingga menebal dan membentuk pannus. Pannus ini sangat destruktif, akan menyebabkan pula kerusakan rawan sendi.

Akibat kedua keadaan tadi maka gejala inflamasi sendi akan mendominasi perjalanan penyakit, penyakit sangat progresif dan dalam waktu singkat sudah terjadi deformitas sendi.

Dengan mengenal patogenesis kedua penyakit tersebut sebenarnya secara kasar dengan segera dapat dibedakan, tetapi pada beberapa keadaan, terutama pada stadium awal, terdapat kendala untuk membedakannya; dengan demikian diperlukan pengamatan klinik, laboratorik dan radiologik yang lebih cermat.

PERBEDAAN GAMBARAN KLINIK

1) Umur, jenis kelamin, onset penyakit

OA biasanya dimulai pada usia sekitar 50 tahun, walaupun kadang-kadang dapat ditemukan pada usia yang lebih muda, sedangkan onset penyakit RA umumnya lebih muda yaitu sekitar 30-50 tahun, walaupun tidak jarang baru dijumpai pada usia lebih tua. Kedua penyakit lebih sering ditemukan pada wanita, tetapi pada RA wanita lebih dominan dengan perbandingan wanita : pria = 3 : 1.

Onset kedua penyakit terjadi secara bertahap, makin lama makin berat, RA biasanya berjalan lebih progresif sedangkan OA

berlangsung lebih lambat.

2) Keluhan penderita

Sebagaimana halnya dengan penyakit reumatik pada umumnya, maka keluhan penderita pada kedua penyakit tersebut meliputi nyeri sendi, kaku sendi, bengkak sendi dan gangguan fungsi. Pada OA nyeri biasanya dangkal (*dull-pain*), penderita mengeluh linu dan pegal; sedangkan pada RA nyeri terasa lebih tajam dan berat (*sharp-pain*). Penderita RA biasanya lebih cepat pergi ke dokter karena nyerinya yang lebih hebat, sedangkan penderita OA biasanya terlebih dahulu berusaha mengobati sendiri misalnya dengan jamu, diurut atau makan obat bebas. Pada OA nyeri paling berat pada malam hari, pada pagi hari masih nyeri tetapi lebih ringan dan membaik pada siang hari. Pada RA nyeri paling dirasakan pada pagi hari disertai kaku sendi, membaik pada siang hari dan sedikit lebih berat pada malam hari.

Kaku sendi merupakan rasa seperti diikat, lebih terasa pada pagi hari dan berkurang setelah digerak-gerakkan, kaku pagi hari (*morning stiffness*) pada RA terasa lebih berat dan umumnya berlangsung dalam waktu yang lama (lebih dari 1 jam), sedangkan pada OA berlangsung ringan dan singkat, umumnya kurang dari 30 menit.

Bengkak sendi dapat terjadi pada kedua penyakit, tetapi pada RA biasanya lebih menonjol akibat pembengkakan jaringan lunak (*soft tissue swelling*) dan sinovitis, sedangkan pada OA terjadi bila ada inflamasi (akibat pelepasan serpihan rawan sendi ke rongga sendi) atau akibat efusi sendi. Gangguan fungsi terjadi akibat inflamasi atau akibat deformitas sendi yang dapat terjadi pada kedua penyakit.

Keluhan sistemik seperti demam, malas, kelelahan, kelelahan otot dan penurunan berat badan hanya dijumpai pada penderita RA.

3) Pemeriksaan jasmani dan sendi yang terserang

Pemeriksaan jasmani pada OA mendapatkan tanda radang yang tidak nyata (kecuali bila ada inflamasi), tulang sekitar sendi tampak membesar (*bony enlargement*), nyeri gerak, krepitus (bunyi gemeretak bila sendi digerakkan) dan pada stadium lanjut dapat ditemukan deformitas atau subluksasi.

Pada RA umumnya didapatkan tanda inflamasi yang nyata, nyeri tekan, pembengkakan jaringan lunak (*soft-tissue swelling*), sendi terabapanas, terbatasyagerak sendi, sendi yang terserang bilateral simetris, atrofi otot sekitar sendi dan pada stadium lanjut terjadi deformitas yang khas dari subluksasi. Pembengkakan sendi PIP membenikan gambaran *fusiform* atau *spindle shape*.

Dengan melihat sendi yang terserang maka dapat dibedakan pada OA ialah sendi Distal Interfalang (DIP), Proksimal Interfalang (PIP), Metakarpofalangeal I (MCP I); pada kaki yaitu Metatarsofalangeal I (MTP I) dan lutut, pinggul, vertebra lumbal dan servikal. Sedangkan pada RA, maka sendi DIP tidak pernah terserang, yang terserang ialah sendi PIP, MCP, pergelangan tangan, siku, bahu, kaki (MTP dan sendi subtalar), pergelangan kaki, lutut, pinggul dan vertebra servikal (hanya C1 dan C2). Karena beberapa sendi merupakan predileksi yang sama, maka

pada stadium awal agak sukar membedakannya, secara gampang dapat dikatakan RA menyerang lebih banyak sendi, simetris dan tanda inflamasi sendi lebih menonjol.

Deformitas sendi pada RA lebih cepat terjadi, sedangkan pada OA lebih lambat. Beberapa deformitas khas untuk RA, misalnya pada jari tangan didapatkan *swan-neck-finger*, jari *boutonniere* dan deviasi ke arah ulnar (*ulnar deviation*) dan atrofi otot interossei. Sedangkan pada OA dapat ditemukan pembentukan osteofit pada medial sendi DIP yang disebut nodus Heberden dan pada sendi PIP disebut nodus Bouchard, dan kadang-kadang membenkan gambaran deformitas *snake-like*.

4. Manifestasi ekstraartikuler

Keadaan ini merupakan gangguan perubahan yang terjadi di luar sendi yang sering dijumpai pada penyakit sendi. Pada OA tidak pernah ditemukan adanya manifestasi ekstraartikuler, sebaliknya pada RA maka keadaan ini sering dijumpai. Manifestasi ekstraartikuler pada RA tersebut antara lain nodul reumatoid di kulit (nodul subkutan), nodul di jantung dan paru, vaskulitis, episkienitis, miositis, limfadenopati, sindrom Felty dan sindrom Sjogren.

PERBEDAAN GAMBARAN LABORATORIK

OA umumnya bukan merupakan penyakit inflamasi sistemik, sehingga gambaran laboratoriknya dalam batas normal. Laju endap darah tidak pernah meningkat, cairan sendinya menunjukkan gambaran yang normal.

RA merupakan penyakit inflamasi sistemik, sehingga didapatkan peninggian LED, anemia ringan. Faktor reumatoid positif dan cairan sendi menunjukkan gambaran inflamasi.

PERBEDAAN GAMBARAN RADIOLOGI

Pemeriksaan radiologik dapat membantu membedakan kedua penyakit ini, tetapi sulit karena pada stadium awal belum ditemukan perubahan.

Perubahan radiologik pada OA lebih menunjukkan adanya perubahan degeneratif yang meliputi pembentukan osteofit pada tepi sendi, sklerosis tulang subkondral, pembentukan kista dan penyempitan celah sendi.

Pada RA stadium awal ditemukan adanya pembengkakan jaringan lunak dan osteoporosis subkondral (juxta-artikuler). Pada stadium lebih lanjut ditemukan gambaran permukaan sendi yang tidak rata akibat erosi sendi, penyempitan celah sendi, subluksasi dan akhirnya ankilosis sendi.

PERBEDAAN TERAPI

Sebenarnya prinsip penatalaksanaan semua penyakit sendi hampir sama yaitu meliputi:

- 1) Proteksi sendi
- 2) Diet
- 3) Medikamentosa
- 4) Rehabilitasi
- 5) Pembedahan
- 6) Psikoterapi

Dengan demikian penatalaksanaan RA prinsipnya sama

pula, hanya ada kekhususan tertentu.

Penggunaan medikamentosa pada penyakit reumatik dapat dibagi dalam:

1. Obat analgetik
2. Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS)
3. *Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs* (DMARD)
4. Kortikosteroid sistemik dan suntikan intra-artikuler.

Prinsip penggunaan analgetik dan OAINS pada OA dan RA adalah sama. Obat ini berguna untuk menekan nyeri dan inflamasi, tetapi tidak dapat menghentikan perjalanan penyakit OA dan RA, jadi lebih bersifat simptomatik. Walaupun demikian obat ini masih diperlukan karena dapat mengurangi keluhan penderita sehingga tetap dapat melakukan aktifitas sehari-hari. Penderita RA umumnya lebih sering dan lebih banyak menggunakan obat ini karena keluhan inflamasi sendinya lebih menonjol, dengan demikian efek samping juga lebih sering dijumpai.

Hingga saat ini DMARD baru ditemukan untuk penderita RA. Untuk OA belum ditemukan obat yang dapat menekan perjalanan penyakitnya. DMARD dapat menekan perjalanan penyakit RA sampai tahap remisi, penderita selama beberapa waktu dapat bebas dari keluhan inflamasi sendi tanpa menggunakan obat analgetik atau OAINS, DMARD membutuhkan waktu yang cukup lama, sekitar 6 bulan, agar dapat mencapai efek yang diharapkan, oleh karena itu pada tahap awal kombinasi DMARD dengan OAINS sangat dianjurkan. DMARD yang sering digunakan untuk RA ialah Hidroksiklorokuin, Garam emas, D-penicilamin, salazopirin dan obat imunosupresif.

Kortikosteroid sistemik tidak dianjurkan untuk penderita OA, karena lebih banyak efek samping dan efek terapi yang diharapkan. Pada RA, kortikosteroid sistemik ternyata tidak dapat menghentikan progresifitas penyakit, sehingga penguna-

annya sebaiknya dibatasi, hanya bersifat simptomatik saja. Penggunaan kortikosteroid hanya pada kasus berat, yang tidak responsif dengan OAINS dan yang mempunyai kontraindikasi mutlak dengan OAINS. Pada kasus berat yang ditandai dengan demam tinggi, anemia, berat badan menurun dengan cepat, neuropati, vaskulitis, perikarditis, pleuritis, skieritis dan sindrom Felty biasanya diberikan dosis tinggi, yang segera diturunkan bertahap bila gejala berkurang. Pada penderita yang tidak responsif dengan OAINS, maka dosis yang diberikan biasanya dosis rendah : metilprednisolon 5-7,5 mg/hari.

Suntikan kortikosteroid intraartikuler dapat dipertimbangkan pada penderita RA dan OA yang pada 1-2 sendinya masih tetap meradang, pemberian tidak boleh terlalu sering dan hati-hati pada sendi penopang berat badan.

KESIMPULAN

Osteoarthritis dan Arthritis Reumatoid merupakan dua penyakit yang berbeda, walaupun keduanya memberikan gejala yang hampir sama. Kedua penyakit ini mempunyai perjalanan penyakit, penatalaksanaan dan prognosis yang sangat berbeda, Sehingga pengenalan penyakit ini dengan baik akan menghindari pengobatan yang kurang tepat, baik berlebihan (*overtreatment*) atau kurang (*undertreatment*).

KEPUSTAKAAN

1. Schumacher HR. Primer on the Rheumatic Disease. Ninth Ed. Arthritis Foundation. Atlanta GA. 1988.
2. Harry Isbagio. Penyakit Reumatik 1, Yayasan Penerbit IDI, Jakarta, 1992.
3. Moskowitz RD. Clinical and Laboratory Findings in Osteoarthritis. In McCarty Diet al (eds). Arthritis and Allied Condition. A Textbook of Rheumatology. Twelfth ed Philadelphia., London: Lea & Febiger.
4. Harris ED. The Clinical features of Rheumatoid Arthritis. In Kelley WN (ed): Textbook Rheumatology. Third ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1989. p. 943-74.



Manners carry the world for the moment, character for all the time

Masalah dan Penanganan Osteoartritis Sendi Lutut

Harry Isbagio, Bambang Setiyohadi

Subbagian Reumatologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Rumah Sakit Dr. Ciptomangunkusumo, Jakarta

PENDAHULUAN

Di antara lebih dari 100 jenis penyakit sendi yang dikenal maka osteoartritis merupakan kelainan sendi yang paling sering ditemukan. Osteoartritis disebut primer, bila tak diketahui penyebabnya; dan disebut sekunder bila diketahui penyebabnya, misalnya akibat artritis rematoid, infeksi, gout, pseudogout dan sebagainya. Penyakit ini bersifat progresif lambat, umumnya terjadi pada usia lanjut, walaupun usia bukan satu-satunya faktor risiko. Osteoartritis menyerang terutama sendi tangan atau sendi penyangga berat badan termasuk sendi lutut⁽¹⁾. Di RS Cipto Mangunkusumo, kekerapannya mencapai 56,7%⁽²⁾. Insidensnya pada usia kurang dari 20 tahun hanya sekitar 10% dan meningkat menjadi lebih dari 80% pada usia di atas 55 tahun.

Sendi lutut merupakan sendi penopang berat badan yang sering terkena osteoartritis⁽³⁾. Osteoartritis sendi lutut ditandai oleh nyeri pada pergerakan yang hilang bila istirahat, kaku sendi terutama setelah istirahat lama atau bangun tidur, krepitasi dan dapat disertai sinovitis dengan atau tanpa efusi cairan sendi. Bila pasien hanya bersifat pasif, tidak mau melakukan latihan-latihan, dapat terjadi atrofi otot yang akan memperburuk stabilitas dan fungsi sendi. Akibat lain ialah genu varum atau genu valgus dan subluksasi, terutama bila telah terjadi kekenduran ligamen^(4,5,6).

Umumnya penderita OA lutut datang berobat karena rasa nyeri lutut yang mengganggu aktifitas sehari-hari. Gangguan tersebut bertingkat-tingkat, dan mulai keluhan yang paling ringan yang tidak mengganggu aktifitas sehari-hari, sampai yang paling berat sehingga pasien tidak bisa berjalan.

FAKTOR PREDISPOSISI

Ada beberapa faktor predisposisi yang diketahui berhubung-

an erat dengan terjadinya osteoartritis sendi lutut, yaitu umur, jenis kelamin, obesitas, ras dan trauma.

Umur merupakan faktor risiko yang penting. Rata-rata laki-laki mendapatkan osteoartritis sendi lutut pada umur 59,7 tahun dengan puncaknya pada usia 55–64 tahun, sedangkan wanita 65,3 tahun dengan puncaknya pada usia 65–74 tahun. Selain itu juga didapatkan bahwa penderita osteoartritis yang berumur lebih tua ternyata sudah menderita osteoartritis lebih lama dibandingkan yang berusia lebih muda⁽³⁾.

Penderita osteoartritis sendi lutut meningkat pada usia lebih dari 65 tahun, baik secara klinik, maupun radiologik. Gambaran radiologik yang berat (grade III dan IV menurut kriteria Kellgren-Lawrence) makin meningkat dengan bertambahnya umur, yaitu 11,5% pada usia kurang dari 70 tahun, 17,8% pada umur 70–79 tahun dan 19,4% pada usia lebih dari 80 tahun; wanita yang mempunyai gambaran radiologik osteoartritis berat adalah 10,6% pada umur kurang dari 70 tahun, 17,6% pada umur 70–79 tahun dan 21,1% pada umur lebih dari 80 tahun; sedangkan pada laki-laki 12,8% pada umur kurang dari 70 tahun, 18,2% pada umur 70–79 tahun dan 17,9% pada umur lebih dari 80 tahun⁽⁷⁾. Prevalensi radiologik osteoartritis akan meningkat sesuai dengan umur. Pada umur di bawah 45 tahun jarang didapatkan gambaran radiologik yang berat. Pada usia tua gambaran radiologik osteoartritis sendi lutut yang berat mencapai 20%⁽⁸⁾.

Pada penelitian lain didapatkan bahwa dengan makin meningkatnya umur, maka beratnya osteoartritis secara radiologik akan meningkat secara eksponensial (dikutip dari 5).

Hubungan antara osteoartritis dengan umur sampai saat ini belum jelas. Penelitian biokimiawi menunjukkan adanya perbedaan kelainan rawan sendi yang disebabkan oleh proses menua

Dibacakan pada Simposium Gangguan Muskuloskeletal, Wisma Metropolitan, Jakarta, 16 April 1994.

dengan yang disebabkan oleh osteoartritis. Selain perubahan pada rantai proteoglikan dan kandungan air pada rawan sendi, ternyata perubahan pada pembuluh darah sendi akan mengurangi aliran darah ke sendi yang bersangkutan sehingga akan mempengaruhi proses perbaikan sendi bila terjadi kerusakan^(4,5).

Jenis kelamin mempengaruhi timbulnya osteoartritis. Pada usia di bawah 45 tahun, frekuensi osteoartritis pada kedua jenis kelamin sama, sedangkan di atas 50 tahun lebih sering terjadi pada wanita^(7,9). Dari 500 pasien dengan osteoartritis pada anggota badan, ternyata 41,9% adalah penderita osteoartritis sendi lutut dan jumlah wanita lebih banyak dari laki-laki (1,3: 1)⁽³⁾.

Wanita dan orang kulit hitam akan mendapatkan osteoartritis sendi lutut lebih berat dibandingkan laki-laki yang menderita osteoartritis sendi lutut yang berderajat sedang adalah 7%, sedangkan wanita 15,5% dan pada orang kulit hitam, laki-laki 15,6% sedangkan wanita 28,6%⁽¹⁰⁾. Rasa nyeri juga lebih banyak didapatkan pada wanita dibandingkan laki-laki. Pada orang kulit putih 45,9% wanita merasakan nyeri, sedangkan pada laki-laki hanya 32,5% dan pada orang kulit hitam, wanita yang merasakan nyeri 51,9% sedangkan laki-laki hanya 38,9%⁽¹⁰⁾. Pada penelitian HANES I didapatkan penderita osteoartritis sendi lutut pada wanita lebih tinggi dibandingkan laki-laki (7,6% dibandingkan 4,3%). Frekuensi OA lutut pada wanita kulit hitam lebih tinggi dibandingkan dengan pada wanita kulit putih, sedangkan pada laki-laki, frekuensi pada kulit hitam sama dengan pada kulit putih⁽¹¹⁾.

Faktor lain yang berperan pada timbulnya osteoartritis sendi lutut adalah obesitas. Pada penelitian Framingham didapatkan hubungan yang kuat antara obesitas dan osteoartritis sendi lutut, terutama pada wanita⁽¹²⁾. Pada penelitian Cushnagan ternyata sebagian besar pasien osteoartritis mempunyai berat rata-rata di atas normal⁽³⁾. Pada penelitian HANES I, ternyata didapatkan pula hubungan yang erat antara berat badan dengan osteoartritis sendi lutut⁽¹¹⁾. Penelitian Silberger menunjukkan bahwa faktor kegemukan bukan hanya berperan dari segi biomekanik tapi juga dari segi metabolik (dikutip dari 4,5). Tikus yang diberi makan makanan yang mengandung asani lemak jenuh, akan lebih banyak yang menderita osteoartritis dibandingkan tikus yang diberi makan makanan yang banyak mengandung asam lemak tak jenuh.

Maquet berusaha menjelaskan secara biomekanika beban yang diterima lutut pada obesitas. Pada keadaan normal, gaya berat badan akan melalui medial sendi lutut dan akan diimbangi oleh otot-otot paha bagian lateral sehingga resultannya akan jatuh pada bagian sentral sendi lutut. Pada keadaan obesitas, resultan gaya tersebut akan bergeser ke medial sehingga beban yang diterima sendi lutut tidak seimbang. Pada keadaan yang berat dapat timbul perubahan bentuk sendi menjadi varus yang akan makin menggeser resultan gaya tersebut ke medial (dikutip dari 13).

Faktor ras diduga mempengaruhi timbulnya osteoartritis^(10,11). Osteoartritis lutut lebih sering ditemukan pada orang Asia, sedangkan osteoartritis panggul lebih sering pada orang Kaukasia.

Pekerjaan dan olah raga juga merupakan faktor predisposisi

osteoartritis sendi lutut. Penelitian HANES I mendapatkan bahwa pekerja yang banyak membebani sendi lutut akan mempunyai risiko terserang osteoartritis lebih besar dibandingkan pekerja yang tidak banyak membebani lutut⁽¹¹⁾.

Faktor lain adalah merokok. Makin berat perokok, maka makin rendah frekuensi osteoartritis pada kelompok tersebut⁽¹⁴⁾. Hal yang sama juga didapatkan pada penelitian HANES I dan Framingham^(11,12). Hubungan antara merokok dan rendahnya prevalensi osteoartritis sendi lutut, belum dapat dijelaskan secara pasti.

Beberapa faktor metabolik seperti diabetes melitus, hipertensi, hiperurisemi dan *Calcium pyrophosphate deposition disease* dikatakan juga berperan sebagai faktor predisposisi timbulnya osteoartritis^(4,5).

GAMBARAN KLINIK DAN RADIOLOGIK

Gejala klinik yang paling menonjol adalah nyeri. Ada tiga tempat yang dapat menjadi sumber nyeri, yaitu sinovium, jaringan lunak sendi dan tulang.

Nyeri sinovium dapat terjadi akibat reaksi radang yang timbul akibat adanya debris dan kristal dalam cairan sendi. Selain itu juga dapat terjadi akibat kontak dengan rawan sendi pada waktu sendi bergerak.

Kerusakan pada jaringan lunak sendi dapat menimbulkan nyeri, misalnya robekan ligamen dan kapsul sendi, peradangan pada bursa atau kerusakan meniskus.

Nyeri yang berasal dari tulang biasanya akibat rangsangan pada periosteum karena periosteum kaya akan serabut-serabut penerima nyeri⁽¹⁵⁾. Selain itu rasa nyeri dipengaruhi oleh keadaan psikologis pasien, sehingga dianjurkan untuk melakukan evaluasi psikologis dalam penatalaksanaan penderita osteoartritis⁽¹⁶⁾.

Nyeri pada osteoartritis sendi lutut, biasanya mempunyai irama diurnal; nyeri akan menghebat pada waktu bangun tidur dan sore hari. Selain itu, nyeri juga dapat timbul bila banyak berjalan, naik dan turun tangga atau bergerak tiba-tiba. Nyeri yang belum lanjut biasanya akan hilang dengan istirahat, tetapi pada keadaan lanjut, nyeri akan menetap walaupun penderita sudah istirahat⁽¹³⁾.

Kaku sendi merupakan gejala yang sering ditemukan, tetapi biasanya tidak lebih dari 30 menit. Kaku sendi biasanya muncul pada pagi hari atau setelah dalam keadaan inaktif. Selain itu krepitus juga sering ditemukan. Krepitus dapat ditemukan tanpa disertai rasa nyeri, tapi biasanya berhubungan dengan nyeri yang tumpul.

Kadang-kadang ditemukan pembengkakan sendi akibat efusi cairan sendi.

Pada keadaan lanjut, dapat ditemukan deformitas sendi lutut, misalnya genu valgum maupun genu varum. Bila sudah ditemukan instabilitas ligamentum, hal ini menunjukkan kerusakan yang progresif dan prognosis yang buruk^(13,17).

Gambaran radiologik osteoartritis pertama kali diperkenalkan oleh Kellgren dan Lawrence pada tahun 1957 dan akhirnya diambil oleh WHO pada tahun 1961. Berdasarkan kriteria tersebut, maka gambaran radiologik osteoartritis dapat berupa pem-

bentukan osteofit pada tepi sendi, *periarticular ossicles* terutama pada sendi interfalang distal dan proksimal, penyempitan celah sendi akibat penipisan rawan sendi, psedokista subkondral dengan dinding yang skierotik, dan perubahan bentuk ujung tulang. Dari lima kriteria tersebut, dibuat klasifikasi radiologik osteoartritis atas 5 gradasi, yaitu tidak ada osteoartritis (0 kriteria), meragukan (1 kriteria), minimal (2 kriteria), sedang (3 kriteria), berat (4–5 kriteria)^(18,19). Ada hubungan yang positif antara gambaran klinik osteoartritis sendi lutut dengan gambaran radiologiknya⁽²⁰⁾. Tetapi penelitian lain mendapatkan bahwa pada evaluasi setelah 1 tahun pengobatan walaupun secara klinik terdapat perbaikan, secara radiologik didapatkan perburukan. Juga didapatkan bahwa obesitas ternyata berhubungan dengan perburukan gambaran radiologik⁽²¹⁾.

Altman dkk. menganjurkan foto anteroposterior sendi lutut dalam keadaan berdiri agar dapat dinilai adanya penyempitan celah sendi, osteofit dan sklerosis pada bagian medial dan lateral sendi lutut⁽²²⁾.

KRITERIA DIAGNOSIS DAN INDEKS OSTEOARTROSIS SENDI LUTUT

Bila pada seorang penderita hanya ditemukan nyeri lutut, maka untuk diagnosis osteoartritis sendi lutut harus ditambah 3 kriteria dan 6 kriteria berikut, yaitu umur lebih dari 50 tahun, kaku sendi kurang dari 30 menit, nyeri tekan pada tulang, pembesaran tulang dan padaperabaan sendi lutut tidak panas. Kriteria ini memiliki sensitivitas 95% dan spesifisitas 69%⁽²³⁾.

Bila selain nyeri lutut juga didapatkan gambaran osteofit pada foto sendi lutut, maka untuk diagnosis osteoartritis sendi lutut dibutuhkan 1 kriteria tambahan dan 3 kriteria berikut, yaitu umur lebih dari 50 tahun, kaku sendi kurang dari 30 menit dan krepitus. Kriteria ini mempunyai sensitivitas 91% dan spesifisitas 86%⁽²³⁾.

Selain itu dikembangkan pula kriteria untuk menilai berat ringannya osteoartritis sendi lutut dengan menggunakan index⁽²⁴⁾ (Tabel 1). Dengan sistem ini, maka bila indexnya ≥ 14 , maka derajat osteoartritisnya ekstrim berat; 11–13, sangat berat; 8–10, berat; 5–7, sedang dan 1–4, ringan.

PENATALAKSANAAN

Osteoartritis sendi lutut merupakan kelainan sendi yang mempunyai dampak terhadap kehidupan sehari-hari penderitanya. Osteoartritis lutut akan mengurangi penampilan dan mengganggu aktifitas sehari-hari seperti berbelanja, kegiatan rumah tangga dan kegiatan sosial lainnya⁽²⁵⁾. Penatalaksanaan penderita osteoartritis sangat penting agar penderita dapat kembali melakukan aktifitas sehari-hari seperti sediakala.

Tujuan penatalaksanaan osteoartritis sendi lutut adalah untuk menghilangkan nyeri dan peradangan, menstabilkan sendi lutut dan mengurangi beban pada sendi lutut. Penatalaksanaan sebaiknya dilakukan pada stadium dini, terutama sebelum deformitas sendi dan instabilitas sendi terjadi.

Untuk mengurangi beban pada sendi lutut, maka dalam melakukan aktifitas sehari-hari disarankan untuk memperhatikan hal-hal berikut⁽²⁶⁾:

Tabel 1. Indeks Berat-ringannya Osteoartritis Sendi Lutut

	Skor
I. Nyeri	
A. Nyeri selama tidur malam	
– tidak ada	0
– hanya bila bergerak atau pada posisi tertentu	1
– tanpa bergerak	2
B. Kaku sendi pada pagi hari atau setelah bangun	
berbaring	0
– ≤ 1 menit	1
– 1–15 menit	0 atau 1
– ≥ 15 menit	
D. Selama berjalan	
– tidak ada	0
– setelah berjalan beberapa langkah	1
– segera setelah berjalan dan makin sakit	2
E. Ketika berdiri dari posisi duduk tanpa bantuan lengan	0 atau 1
II. Jarak maksimum yang dapat ditempuh dengan berjalan (dengan nyeri)	
– tidak terbatas	0
– > 1 km, tapi terbatas	1
– s/d 1 km (kira-kira 15 menit)	2
– 500–900 m (kira-kira 8–15 menit)	3
– 300–500 m	4
– 100–300 m	5
– < 100 m	6
– dengan 1 tongkat/penyangga	1
– dengan 2 tongkat/penyangga	2
III. Aktifitas sehari-hari	
– Apakah anda dapat menaiki tangga yang tegak	0 atau 2
– Apakah anda dapat menuruni tangga yang tegak	0 atau 2
– Apakah anda dapat jongkok ?	0 atau 2
– Apakah anda dapat berjalan di jalan yang tidak rata	0 atau 2

- 1) Jangan berjalan atau *jogging* sebagai pilihan olah raga. Berenang dan bersepeda merupakan alternatif pilihan yang baik.
- 2) Hindari naik-turun tangga.
- 3) Duduk lebih baik daripada berdiri.
- 4) Duduk di kursi yang lebih tinggi lebih baik daripada duduk di sofa yang rendah.
- 5) Hindari berlutut dan jongkok.
- 6) Sebelum bangun dan duduk, geserlah dudukan ke tepi kursi dengan posisi kaki di bawah badan, kemudian gunakan tangan untuk mengangkat badan dan kursi.

Diet memegang peranan penting dalam penatalaksanaan penderita osteoartritis sendi lutut, terutama untuk menurunkan kelebihan berat badan penderita. Walaupun sampai saat ini belum pernah diteliti pengaruh penurunan berat badan terhadap nyeri lutut dan progresifitas osteoartritis sendi lutut, tetapi dihindarkan beban terhadap sendi lutut akan berkurang.

Evaluasi psikologik sangat penting untuk diperhatikan, karena beratnya nyeri dan gangguan fungsional berhubungan erat dengan keadaan psikologik penderita⁽¹⁶⁾.

Terapi fisik memegang peranan yang sangat penting; latihan otot yang teratur akan memperbaiki gangguan fungsional, mengurangi ketergantungan terhadap orang lain dan mengurangi nyeri. Perbaikan tersebut mencapai 10–25% pada rehabilitasi selama 2–4 bulan dan dapat bertahan sampai 8 bulan setelah rehabilitasi⁽²⁷⁾. Terapi fisik dapat berupa pemanasan atau pendinginan

pada sendi yang sakit maupun latihan otot-otot sekitar sendi. Pemanasan dapat dilakukan dengan berbagai cara, misalnya diaterini, *ultrasound*, sinar inframerah dan lain sebagainya. Pemanasan selama 15–20 menit cukup efektif untuk mengurangi nyeri dan kekakuan sendi⁽²⁶⁾.

Latihan-latihan otot yang dapat dilakukan untuk penderita osteoartritis sendi lutut antara lain adalah *quadriceps setting exercise*, *straight leg raises*, *progressive resistive exercise* (PRE) dan *hamstring exercise*. Pada *quadriceps setting exercise*, penderita dalam posisi berbaring di tempat tidur dengan lutut lurus, kemudian penderita disuruh menekan lututnya ke bawah. Pertahankan selama 5 detik, kemudian istirahat selama 5 detik dan diulangi sampai 10–15 kali. Latihan ini dilakukan sebanyak 3 kali sehari, kemudian dapat ditingkatkan sampai 10 kali sehari. Pada *straight leg raises*, penderita dalam posisi berbaring telentang. Bila tungkai kanan yang akan dilatih, maka tungkai kiri dipertahankan lurus, kemudian tungkai kanan diangkat lurus setinggi-tingginya, kemudian turunkan perlahan-lahan sampai kira-kira 6 inchi dari alas dan pertahankan selama 5 detik, lalu istirahat 5 detik. Ulangi sampai 5–10 kali dan latihan dilakukan 2–3 kali sehari. Pada *progressive resistive exercise* (PRE), penderita dalam posisi duduk dengan lutut dalam keadaan fleksi dan tungkai bawah diberi beban. Kemudian lutut diekstensikan perlahan-lahan sampai tercapai ekstensi maksimal dan pertahankan selama 5 detik, kemudian istirahat. Latihan diulangi sampai 10 kali dan dilakukan 3 kali sehari. Pada *hamstring exercise*, penderita dalam posisi berbaring kemudian lutut difleksikan 20 kali atau sampai penderita lelah⁽¹⁷⁾.

Obat-obatan untuk osteoartritis, umumnya hanya bersifat simtomatik untuk mengurangi nyeri. Pada tahap awal dapat dicoba analgetik sederhana, seperti asetaminofen atau salisilat. Bila tidak ada perbaikan, dapat diberikan obat anti inflamasi non steroid. Obat anti inflamasi non steroid bersifat menghambat sintesis prostaglandin sehingga tidak boleh diberikan pada penderita ulkus peptikum yang aktif atau dengan riwayat perdarahan. Pemberian pada orang tua juga harus hati-hati karena hambatan terhadap sintesis prostaglandin akan menurunkan aliran darah ke ginjal.

Pemberian steroid secara sistemik tidak dianjurkan karena efek sampingnya jauh lebih besar daripada efek terapinya. Pemberian injeksi steroid intra-artikuler dapat dipertimbangkan pada keadaan nyeri hebat atau efusi cairan sendi berulang. Efek penurunan nyeri setelah injeksi steroid akan menyebabkan penderita merasa nyaman sehingga penderita tertentu akan tidak memperhatikan pantangan dalam melakukan aktifitas sehari-hari, sehingga osteoartritis akan makin berat. Selain itu steroid juga dapat menyebabkan kerusakan rawan sendi secara langsung.

Pada keadaan lanjut dengan nyeri persisten, gangguan fungsi yang berat dan deformitas sendi lutut, maka tindakan bedah dapat dipertimbangkan. Pembedahan dapat hanya berupa osteotomi atau sampai tindakan artroplasti maupun artrodesis^(13,17,26).

KESIMPULAN

1) Osteoartritis merupakan kelainan yang bersifat progresif

lambat yang mengenai rawan sendi. Kelainan ini akan mengganggu aktifitas sehari-hari penderitanya, terutama bila mengenai sendi lutut.

2) Banyak faktor yang merupakan predisposisi osteoartritis sendi lutut, seperti umur, jenis kelamin, ras, obesitas, merokok dan beberapa penyakit metabolik.

3) Untuk diagnosis osteoartritis sendi lutut, dapat digunakan kriteria Altman walaupun sebenarnya kriteria ini dikembangkan untuk penelitian.

4) Pada penatalaksanaan osteoartritis sendi lutut, penurunan beban terhadap sendi lutut harus diperhatikan, baik dengan mengatur aktifitas sehari-hari maupun dengan mengatur diet dan latihan-latihan otot.

Obat umumnya hanya bersifat simtomatik. Pada keadaan yang lanjut, tindakan bedah dapat dipertimbangkan.

KEPUSTAKAAN

1. Massardo L, Watt I, Cushnaghan J, Dieppe P. Osteoarthritis of the knee: an eight year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 893–7.
2. Harry Isbagio, AZ Effendi. Osteoarthritis. Dalam: Suparman (ed). Ilmu Penyakit Dalam. Jilid 1. 2nd ed. Balai Penerbit FKUI, Jakarta! 1985; 680–8.
3. Cushnaghan J, Dieppe P. Study of 500 patients with limb joint osteoarthritis. I. Analysis by age, sex and distribution of symptomatic joint sites. *Ann. Rheum. Dis.* 1991; 50: 8–13.
4. Moskowitz RW. Clinical and laboratory findings in osteoarthritis. Dalam: Mc Carty D (ed). *Arthritis and Allied Conditions. Textbook of Rheumatology.* 10th ed. Philadelphia: Lea & Febinger, 1985: 1408–32.
5. Mankin H.J. Clinical features of osteoarthritis. Dalam: Kelly ED, Ruddy S, Sledge CS (eds). *Textbook of Rheumatology.* Vol III. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989: 1480–500.
6. Minor MA, Hewett JE, Weibel RR dkk. Efficacy of physical conditioning exercise in patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Arthr. Rheum.* 1989; 32(11): 1396–405.
7. Felson DT, Naimark A, Anderson J et al. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis study. *Arthr Rheum* 1987; 30(8): 914–8.
8. Van Saase JLCM, Van Romunde LKJ, Cats A et al. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann. Rheum. Dis.* 1989; 48: 271–80.
9. Felson DI. Epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Epidemiol. Rev.* 1988; 10: 1–18.
10. Forman MD, Malamet R, Kaplan D. A survey of osteoarthritis of the knee in the elderly. *J. Rheumatol* 1983; 10: 282–7.
11. Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the First National Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Incidence for an association with overweight, race and physical demands of work. *Am. J. Epidemiol.* 1988; 128: 179–89.
12. Waldron HA. Prevalence and distribution of osteoarthritis in a population from Georgian and early Victorian London. *Ann. Rheum. Dis.* 1991; 50: 301–7.
12. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A et al. Obesity and Osteoarthritis. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1988; 109: 18–24.
13. Solomon L, Helfet AJ. Osteoarthritis. Dalam: Helfet AJ (ed). *Disorders of the Knee.* 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1982: 183–98.
14. Felson DT, Anderson JJ, Naimark et al. Does smoking protect against osteoarthritis? *Arthr. Rheum.* 1989; 32(2): 166–72.
15. Hutton CW. Treatment, pain and epidemiology of osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 1990; 2: 765–9.
16. Summers MN, Haley WE, Reveille JD et al. Radiographic assessment and psychologic variables as predictors of pain and functional impairment in osteoarthritis of the knee or hip. *Arthr. Rheum.* 1988; 31(2): 204–9.
17. Cailliet R. *Knee pain and disability.* Philadelphia: F.A Davis Co, 1989 : 1–30.

18. Menkes CI. Radiographic criteria for classification of osteoarthritis. *J. Rheumatol.* 1991; 18 (supl 27): 13-5.
19. Brandt KD, Fife RS, Braunstein EM et al. Radiographic grading of the severity of knee osteoarthritis: Relation of Kellgren and Lawrence grade to a grade based on joint space narrowing and correlation with arthroscopic evidence of articular cartilage degeneration. *Arthr. Rheum.* 1991; 34(11): 1381-6.
20. Claessens AAMC, Schouten JSAG, van den Ouweland FA et al. Do clinical findings associate with radiographic osteoarthritis of the knee. *Ann. Rheum. Dis.* 1990; 49: 771-4.
21. Dougados, Gueguen A, Nguyen Metal. Longitudinal radiologic evaluation of osteoarthritis of the knee. *J. Rheumatol.* 1992; 19: 378-84.
22. Altman RD, Fries JF, Bloch DA et al. Radiographic assessment of progression in osteoarthritis. *Arthr. Rheum.* 1987; 30(11): 1214-25.
23. Altman RD. Criteria for classification of clinical osteoarthritis. *J. Rheumatol.* 1991; 18 (supl 27): 10-2.
24. Lequesne MG, Samson M. Indices of severity in osteoarthritis for weight bearing joints. *J. Rheumatol.* 1991; 18 (supl 27): 16-8.
25. Yelin E, Lubeck D, Holman H et al. The impact of Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis: The activities of patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis compared to control. *J. Rheumatol.* 1987; 14: 710-7.
26. Brandt KD. Management of Osteoarthritis. Dalam: Kelly ED, Ruddy S, Sledge CD (eds). *Textbook of Rheumatology*. Vol 111. 3rd ed. Philadelphia: WE Saunders 1989: 1501-12.
27. Fischer N, Pendergast DR, Gresham GE et al. Muscle rehabilitation: Its effect on muscular and functional performance of patients with knee osteoarthritis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1991; 72: 367-74.



Penggunaan Obat Anti Inflamasi Non Steroid pada Penyakit Rematik

Dr. H. Zuljasri Albar

Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas YARSI, Jakarta

PENDAHULUAN

Substansi yang menghambat proses peradangan dan memiliki efek analgesik serta antipiretik diklasifikasikan sebagai obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID). Obat ini tidak mengandung struktur steroid dan efeknyatidak bergantung kepada pelepasan kortisol⁽¹⁾.

Pada tahun-tahun belakangan ini NSAID mendapat banyak kritik dari berbagai pihak. Pada dasarnya, ini terjadi karena efek samping yang cukup menonjol dari beberapa macam obat yang selanjutnya ditarik dari peredaran. Meskipun demikian, NSAID tetap merupakan obat utama untuk mengatasi rasa nyeri pada penyakit-penyakit reumatik. Dalam tahun 1984, di Amerika lebih dari 30 juta jiwa menelan sebutir aspirin atau NSAID setiap hari. Nilai penjualan obat-obat ini melebihi 1 milyar dolar Amerika. Baru-baru ini penjualan di beberapa negara mungkin meningkat karena dimulainya penjualan bebas, misalnya ibuprofen di Inggris.

Pertanyaan mengenai berapa banyak NSAID yang sebenarnya diperlukan masih belum terjawab. Terdapat perbedaan besar dalam penulisan resep NSAID untuk artritis reumatoid pada beberapa negara, dan perbedaan ini tampaknya lebih dipengaruhi oleh strategi pemasaran daripada oleh respon pasien yang berbeda terhadap NSAID pada berbagai negara.

Di Australia dan Inggris, sampai 20% penderita yang dirawat di rumah sakit (terutama penderita di atas usia 65 tahun) sedang menggunakan NSAID. Meskipun obat ini sangat berguna untuk menghilangkan nyeri dan peradangan, merekajuga mengakibatkan efek samping yang serius. NSAID adalah komponen utama pengobatan kebanyakan keluhan-keluhan rematik, dan dalam rangka mencapai hasil yang maksimal dengan risiko yang

minimal, beberapa prinsip harus dilaksanakan dalam pemakaiannya.

MEKANISME KERJA

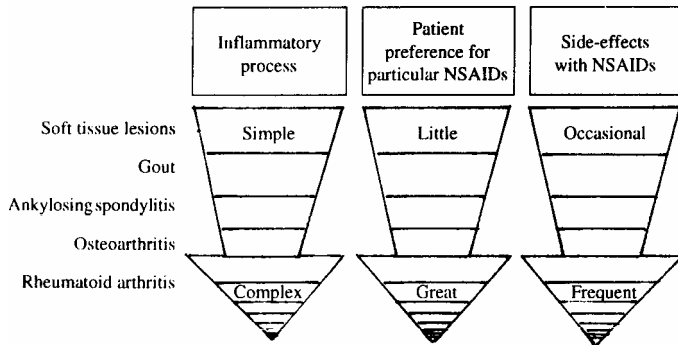
NSAID dapat bekerja di berbagai tempat pada jalur proses peradangan (*inflammatory pathway*); terutama melalui hambatan siklooksigenase dan dengan demikian menghambat sintesis prostaglandin. Hambatan sintesis prostaglandin merupakan salah satu faktor yang berperan dalam mengurangi reaksi peradangan. Berkurangnya proses peradangan pada osteoarthritis membantu mempertahankan proteoglikan, dan dengan demikianjuga mempertahankan sintesis tulang rawan (Matsubara, 1991). Beberapa NSAID (misalnya indometasin dan salisilat) menghambat sintesis proteoglikan, sehingga usaha tubuh untuk memperbaiki sendi yang rusak pada osteoarthritis menjadi kurang efektif (Pelletier, 1990).

Pengaruh NSAID terhadap fungsi limfosit dan neutrofil tidak bergantung kepada pengaruhnya terhadap biosintesis prostaglandin. Meskipun demikian, mekanisme yang pasti belum diketahui. Efek NSAID terhadap jalur peradangan bersifat individual dan mungkin dapat menjelaskan perbedaan respon terhadap obat-obat ini. Respon individu terhadap obat yang berbeda tetapi berasal dari golongan yang sama dapat berlainan. Dengan perkataan lain, kegagalan satu macam obat tidak berarti penggunaan semua obat dalam golongan itu akan gagal pula.

Ada sebuah postulat yang mengemukakan bahwa kompleksitas proses peradangan yang mendasari penyakit reumatik tertentu direfleksikan dalam perbedaan respon penderita terhadap obat dan insidens efek samping. Sebagai contoh, proses peradangan pada lesi jaringan lunak dan artritis gout akut ber-

beda dengan proses imunologis dan seluler yang kompleks yang merupakan dasar dan peradangan kronis pada artritis reumatoid. Jadi lesi jaringan lunak dan artritis gout akut merupakan contoh dari proses peradangan yang sederhana, responsif terhadap ke- banyakan NSAID dengan hanya sedikit perbedaan dalam respon penderita dan insidens efek samping rendah. Proses peradangan yang kompleks pada artritis reumatoid diikuti oleh respon pen- derita yang sangat bervariasi terhadap NSAID dan insidens efek samping tinggi.

NSAID therapy; patient preference and side-effects in the rheumatic diseases



Akhir-akhir ini telah dikemukakan bahwa beberapa NSAID dapat mempengaruhi fungsi chondrosit dan ini mungkin sangat penting pada penyakit seperti osteoarthritis.

Telah lama diduga bahwa NSAID mungkin dapat menghambat perkembangan osteoarthritis, terutama sendi yang memikul beban (*weight-bearing joints*). Padaperobaan *in vitro*, beberapa NSAID ternyata dapat meningkatkan sintesis glikosaminoglikan pada sel tulang rawan normal. Meskipun ini merupakan hasil penelitian yang penting, kita harus hati-hati dalam menerapkannya pada manusia.

FARMAKOKINETIK

Jika diasumsikan bahwa terdapat *responder* dan *non-responder* terhadap NSAID, mungkin akan dapat dilihat hubungan yang bermakna antara *dose-response* dengan *plasma concentration-response* pada *responder*.

Hubungan respon dengan konsentrasi lebih besar kemungkinannya untuk dilihat jika obat yang aktif diukur dekat pada tempatnya bekerja (misalnya lebihjelas di cairan sinovium daripada di plasma). Tetapi telah ditunjukkan bahwa pada cairan sinovium, konsentrasi prostaglandin tetap rendah lama setelah kadar NSAID plasma menghilang.

NSAID dapat dibagi dalam 2 golongan besar, yaitu golongan dengan *half-life* pendek dan golongan dengan *half-life* panjang (**Tabel 1**).

Penting untuk diingat bahwa penelitian tentang kinetika cairan sinovium telah menunjukkan bahwa konsentrasi obat di sini lebih lama dan lebih stabil dibandingkan dengan konsentrasi dalam plasma. Dari segi praktis, ini berarti bahwa banyak NSAID dengan waktu-paruh pendek cukup efektif dalam mengurangi nyeri dan kekakuan dengan dosis dua kali sehari.

Tabel 1. Waktu Paruh Obat-obat Antiinflamasi Nonsteroid

Obat	Half-life plasma rata-rata (jam)
A. Half-life (waktu paruh) pendek :	
- Aspirin	0.25
- Diklofenak	1.1
- Etodolak	3
- Fenoprofen	2.5
- Asam flufenamat	1.4
- Flurbiprofen	3.8
- Ibuprofen	2.1
- Indometasin	4.6
- Ketoprofen	1.8
- Asam tiaprofenat	3
- Tolmetin	1
B. Waktu paruh panjang :	
- Azapropazon	15
- Diflunisal	13
- Fenbufen	11
- Nabumeton	26
- Naproksen	14
- Oksaprozin	58
- Fenilbutazon	68
- Piroksikam	57
- Salisilat	2 - 15
- Sulindak	14
- Tenoksikam	60

NSAID dengan waktu-paruh panjang memerlukan waktu yang lebih lama untuk mencapai tahap *steady state* dalam plasma dan cairan sinovium, dan mereka dapat tinggal dalam tubuh lebih lama setelah pemberian dihentikan.

Baru-baru ini telah diproduksi preparat *slow-release* beberapa NSAID dengan waktu-paruh pendek dalam usaha mengurangi frekuensi pemberian.

Klirens beberapa NSAID dipengaruhi oleh ginjal dan usia. Hal ini penting, karena kebanyakan penderita yang menggunakan obat ini adalah orang tua dan mempunyai latar belakang penyakit ginjal. Klirens diflunisal, ketoprofen, fenoprofen, naproksen dan indometasin pada penderita insufisiensi ginjal menurun. Klirens naproksen, ketoprofen, azapropazon dan salisilat pada orang tua menurun. Data ini memperkuat pendapat bahwa kita harus berhati-hati jika memberikan NSAID kepada penderita-penderita seperti ini.

Beberapa NSAID memiliki khasiat tertentu yang lebih menonjol, misalnya asam mefenamat mempunyai efek antiinflamasi yang lemah, tetapi efek analgesiknya kuat; indometasin mempunyai efek antiinflamasi yang kuat. NSAID lain merupakan analgesik yang kuat pada dosis rendah, sedangkan pada dosis tinggi merupakan obat antiinflamasi yang kuat (misalnya asam asetil salisilat, ibuprofen).

INTERAKSI NSAID

Karena NSAID dipakai oleh penderita yang sering menderita penyakit lain dan sedang mendapat pengobatan lain, kemungkinan terjadinya interaksi obat cukup tinggi. Ada dua macam interaksi obat :

1) Interaksi farmakokinetik :

Terdapat perubahan konsentrasi obat dalam plasma.

2) Interaksi farmakodinamik :

Penambahan efek farmakologis obat yang dipengaruhi terjadi tanpa perubahan konsentrasi obat dalam plasma.

- Kombinasi antikoagulansia oral dengan fenilbutazon, oksifenbutazon atau azaproparon harus dihindarkan; antikoagulansia oral dapat digunakan bersama-sama dengan NSAID lain jika benar-benar diperlukan, tetapi harus dibawah pengawasan ketat.
- Harus dilakukan *monitoring* yang ketat jika obat hipoglikemik oral, antiepilepsi dan lithium dipakai bersama-sama dengan NSAID.
- Semua NSAID mempengaruhi klirens metotreksat. Interaksi ini penting jika metotreksat dosis tinggi diperlukan pada kemoterapi kanker; tetapi mungkin tidak begitu penting pada dosis rendah, misalnya pada pengobatan artritis reumatoid.
- Terdapat interaksi yang penting antara obat antihipertensi, diuretik dan semua NSAID (kecuali sulindac). Interaksi ini mengurangi efek hipotesi dan diuretik dan tampaknya timbul atas dasar perbedaan individu. Harus dilakukan *monitoring* kardiovaskuler yang ketat jika obat-obat ini digunakan bersama-sama.

EFEK SAMPING

Daftar efek samping yang timbul pada pemakaian NSAID dan tahun ketahun semakin bertambah (Tabel 2).

Efek samping yang umum seperti toksisitas terhadap lambung dan ginjal sudah cukup dikenal. Sebagian efek samping NSAID dapat diterangkan dengan adanya hambatan sintesis prostaglandin. Misalnya pemakaian NSAID tertentu dapat memicu serangan asma karena hambatan terhadap prostaglandin yang berfungsi menurunkan tonus otot bronkus⁽¹⁾.

Pentingnya efek samping terhadap NSAID terutama karena sebagian (15–20% dari penderita usia lanjut) penderita memakai obat ini untuk jangka panjang. Di Inggris dan Australia, sekitar 20% kasus perdarahan dan perforasi ulkus langsung disebabkan oleh pemakaian NSAID. Pentingnya penilaian risiko pemakaian NSAID baru benar-benar disadari dalam beberapa tahun terakhir ini.

Ulserasi lambung

Studi epidemiologi yang dilakukan dengan berhati-hati telah menunjukkan bahwa risiko relatif terjadinya ulkus peptikum akibat pemakaian NSAID adalah antara 2 dan 4. Meskipun ini merupakan risiko relatif yang rendah, seringkali obat ini dipakai menyebabkan ia merupakan penyebab langsung dan 20 - 30% komplikasi ulkus peptikum.

Dari segi komplikasi terhadap lambung, komplikasi ini timbul akibat perbedaan respon individu terhadap NSAID. Jadi kenyataan bahwa seorang penderita mengalami ulserasi setelah penggunaan NSAID tertentu, tidak selalu berarti ulserasi akan kambuh jika ia menelan NSAID lain. Kita harus berhati-hati dan indikasi pemakaian NSAID harus benar-benar tepat. Juga penting untuk diingat bahwa banyak penderita artritis reumatoid mungkin mempunyai ulkus peptikum yang asimtomatik. Keadaan ini harus dipikirkan pada penderita yang menunjukkan gejala-gejala anemia defisiensi besi.

Jika penderita mengalami gangguan pencernaan yang berat

Tabel 2. Efek Samping Utama Obat Anti-inflamasi Nonsteroid

1.	Lambung/saluran pencernaan : – Indigesti, ulserasi, perdarahan, ulserasi usus halus dan usus besar, stomatitis
2.	Hati : – Kerusakan hepatoseluler – Sindroma Reye
3.	Ginjal – Gagal ginjal mendadak – Hipertensi – Retensi cairan – Hiperkalemia – Nefritis interstisiatis
4.	Kulit – Entema multiforme atau variannya – Erupsi bulosa – Fotosensitifitas – Erupsi obat – Urtikaria
5.	Susunan sarafpusat – Sakit kepala – Dizziness – Confusion – Mual
6.	Darah: – Anemia aplastik – Aplasia eritrosit – Trombositopeni – Neutropeni – Anemia hemolitik
7.	Paru-paru – Bronkospasme – Oedema paru
8.	Sistemik – Reaksi anafilaktik
9.	Sistim kardiovaskuler: – Palpitasi – Tekanan darah tinggi
10.	Lain-lain – Tinitus – Goiter

atau ulkus peptikum, pertanyaan pertama yang harus dijawab ialah apakah mereka benar-benar memerlukan NSAID. Jika NSAID memang diperlukan, ada beberapa pilihan yang harus dipertimbangkan:

- 1) Hentikan pemberian NSAID dan hilangkan keluhan dengan analgetika dan prednisolon dosis rendah, setidaknya sampai tukak menyembuh.
- 2) Lanjutkan NSAID dengan antagonis H2 - dalam dosis penuh - sampai tukak menyembuh secara endoskopis. Setelah itu pengobatan jangka panjang dapat dilanjutkan dengan antagonis H2 dosis rendah atau sukralfat. Data mengenai pemakaian jangka panjang obat-obat ini terhadap ulkus peptikum yang berkaitan dengan NSAID belum ada.
- 3) Graham DY (1990) berpendapat bahwa pemakaian analog prostaglandin (misoprostol) sebagai ko-terapi dapat mencegah atau menurunkan insidens ulkus peptikum.

Meskipun obat-obat ini sangat mengesankan, penggunaannya pada penderita dengan risiko tinggi seperti orang tua atau penderita dengan riwayat ulkus peptikum sebaiknya dibatasi.

Ulserasi dan perforasi usus besar

Keadaan ini juga dapat terjadi pada pemakaian NSAID. Peninggian kadar enzim hati yang bersifat sementara dapat ditemukan pada kebanyakan NSAID, terutama salisilat. Biasanya tidak menimbulkan masalah yang serius. Reaksi hati sedikit lebih sering pada pemakaian sulindak dan diklofenak.

Ginjal

Termasuk gagal ginjal akut, hipertensi, retensi cairan, hiperkalemia dan nefritis interstitialis. Faktor penyedia efek samping terhadap ginjal pada pengobatan dengan NSAID termasuk:

- Gangguan fungsi ginjal yang sudah ada sebelumnya.
- Kekurangan cairan.
- Decompensatio cordis.
- Diabetes mellitus.
- Gangguan hepatoseluler.

Semua NSAID mempunyai kesanggupan untuk menimbulkan efek samping terhadap ginjal. Dari segi metabolismenya, sulindak agak kurang pengaruhnya terhadap ginjal.

Reaksi kulit

Kebanyakan reaksi kulit terhadap NSAID relatif ringan, meskipun pernah juga dilaporkan reaksi fatal seperti eritema multiformis. Reaksi kulit terutama timbul pada pemakaian obat dengan waktu paruh panjang. Juga telah dilaporkan timbulnya kasus-kasus vaskulitis kulit, reaksi anafilaktoid dengan angioedema, urtikaria dan hipotensi.

Susunan saraf pusat

Tinitus biasanya timbul selama terapi dengan salisilat. Sakit kepala yang berat berkaitan dengan indometasin. Banyak penderita yang melaporkan mengantuk atau gejala susunan saraf pusat lain yang ringan selama memakai NSAID.

Hematologi

Anemia aplastik, trombositopenia, neutropenia dan anemia hemolitik telah dilaporkan pada pemakaian kebanyakan NSAID.

Paru-paru

Penderita yang sensitif dapat mengalami spasme bronkhus yang dipresipitasi oleh NSAID. 2–20% penderita asma dewasa hipersensitif terhadap aspirin. Kita harus berhati-hati memberikan NSAID kepada penderita asma atau penderita yang pernah mengalami reaksi bronkhus yang *drug-induced*.

PETUNJUK PEMBERIAN NSAID

- 1) Tidak ada NSAID yang ideal. Penting untuk membiasakan

diri dengan beberapajenis obat ini dan menentukan NSAID yang paling sesuai untuk penderitanya tertentu.

- 2) Jika mungkin, NSAID diberikan 2 kali sehari dengan dosis yang fleksibel untuk mencakup periode nyeri yang utama.
- 3) Mula-mula diberikan NSAID yang telah mereka kenal dengan baik, dan tidak harus menggunakan obat yang paling baru.
- 4) Hanya 1 NSAID yang diberikan pada tiap pemberian. Jika penderita tidak memberikan respon terhadap dosis yang adekuat dalam 2–3 minggu, NSAID diganti dengan yang lain.
- 5) Penting untuk memastikan apakah NSAID benar-benar diperlukan untuk jangka pendek maupun jangka panjang.
- 6) Harus selalu dipikirkan cara lain untuk mengurangi rasa nyeri seperti analgetika murni (misalnya parasetamol) atau tindakan fisioterapi (misalnya panas, dingin, latihan dan hidroterapi).

PENILAIAN EFEKTIFITAS NSAID

- 1) Tingkatan rasa nyeri
Dengan *visual analogue scale* atau *four point grading*.
- 2) Lamanya kaku pagi hari.
- 3) Diameter sendi interfalang proksimal.
- 4) Kekuatan menggenggam.
- 5) Indeks artikuler:
Jumlah sendi yang meradang.
- 6) *Walking distance*.
- 7) Preferensi penderita.

KEPUSTAKAAN

1. Muller W, Schilling F, Schmidt KL. Rheumatic therapy in medical practice. Basel, Switzerland: F. Hoffmann-La Roche Ltd.
2. De Vries BJ, van den Berg WB, van de Putte LBA. Variations in the susceptibility of articular cartilage to antirheumatic drugs. In de Vries, BJ Murine patellar cartilage and its susceptibility to non steroidal anti-inflammatory drugs. Nijmegen: Druk. 1987; 9–49.
3. Lipsky FE. Rheumatoid arthritis. In Harrison's Principles of Internal Medicine. 11th ed., Braunwald et al (ed), New York, McGraw-Hill, 1987, Ch. 263, p. 1423.
4. Mowat AG. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Med Internat. 1985; 2(8): 937.
5. Brooks PM. Non-Steroidal anti-inflammatory drugs. Med Internat. 1990; 3(9): 3105.
6. Salmon JE, Kimberly RP. Formulary (Appendix G). In Manual of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders. 1st ed. (Asian ed.). Beary et al (ed.), Boston, Little-Brown and Co., 1981; p.
7. Schumacher Jr HR (ed.). Formulas of drugs used in the treatment of rheumatic diseases (Appendices). In Primer on the Rheumatic Diseases. 9th ed.. Atlanta GA: Arthritis Foundation, 1988; p.321.

Manners easily and rapidly mature into morals
(Horace Mann)

Obat-obat Anti Inflamasi Non Steroid

Pudji Lastari, Max Joseph Herman

*Pusat Penelitian dan Pengembangan Farmasi, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan
Departemen Kesehatan RI, Jakarta*

Adanya peningkatan jumlah Obat Antiinflamasi Nonsteroid (OAINS) mencerminkan tingginya prevalensi penyakit rematik, meskipun ketersediaannya di berbagai negara berbeda-beda. Pada umumnya golongan salisilat yang banyak digunakan untuk penatalaksanaan rematologis; di Amerika Serikat dikenal lebih kurang 14 OAINS, di Swedia hanya 7 OAINS, di Italia 17 OAINS dan di Indonesia 22 OAINS. Meskipun demikian variasi ketersediaan OAINS ini lebih mencerminkan perbedaan pengaturan daripada perbedaan dalam praktek rematologis.

Sebagai suatu kelompok OAINS memiliki kerja antiinflamasi, analgetik, antipiretik dan *platelet inhibitor* dengan aspirin sebagai prototipnya.

ARTRITIS

Artritis merupakan gangguan yang kompleks dan variabel, mungkin hanya berlangsung beberapa hari atau puluhan tahun, mempengaruhi satu atau banyak sendi, berat dan menyusahkan atau hanya merupakan gangguan kecil. Patogenesis sebagian besar artritis tidakjelas, tetapi inflamasi merupakan faktor yang umum dan belum ada obat yang dapat mengatasi inflamasi serta menghentikan berkembangnya erosi serta proses kerusakan jaringan sendi tanpa efek samping yang kadang berbahaya. Proses inflamasi sendiri melibatkan sejumlah peristiwa yang dapat disebabkan oleh berbagai rangsang yang masing-masing menimbulkan pola respons yang khas dan biasanya disertai tanda-tanda klinis berupa enitema, edema, hiperalgesia dan nyeri. Respons inflamasi terjadi dalam tiga tahap, yaitu fase akut dengan tanda vasodilatasi lokal dan peningkatan permeabilitas kapiler, fase subakut dengan tanda infiltrasi leukosit dan sel fagosit serta fase proliferasif kronis berupa proses degenerasi jaringan dan fibrosis.

Faktor-faktor imunologis diduga terlibat dalam mediasi proses inflamasi di samping prostaglandin-prostaglandin yang

diketahui meningkat ambangnya dalam cairan sinovial penderita artritis.

Artritis rematoid merupakan artropati yang paling umum dan inflamasi rematik kronis, terjadi sampai dua kali lebih banyak pada wanita dibanding pada pria dengan tanda utama inflamasi sinovium yang berefek destruktif pada kartilago dan tulang. Manifestasi klinis yang penting adalah kaku dan *kramp* pagi hari, nyeri waktu bergerak, lunak atau bengkak pada sendi (biasanya simetris), nodul subkutan, mudah lelah dan perubahan gambaran foto Rontgen yang khas. Dalam hal ini sasaran terapi adalah mengurangi nyeri dan inflamasi, memelihara mobilitas sendi serta mencegah deformitas.

OAINS dapat mengatasi keluhan gejala dan salisilat merupakan OAINS yang lebih disukai untuk terapi awal karena murah dan efektif cepat, akan tetapi dosis diberikan sebagai antiinflamasi harus lebih besar daripada dosis yang dibutuhkan sebagai analgetik. Dosis yang cukup tanpaefek samping harus digunakan secara teratur selama ada synovitis dan diperlukan individualisasi dosis karena perbedaan bobot badan serta variasi farmakokinetika salisilat antar individu. Apabila penggunaan jangka panjang tidak dapat ditolerir karena iritasi lambung, bentuk sediaan lain dan salisilat seperti tablet salut enterik dan supositoria atau produk cair dapat dicoba.

Alternatif lain yaitu OAINS yang lebih baru seperti diflunisal, fenoprofen, ibuprofen, naproksen, piroksikam, sulindak, tolmetin dan asain meklufenamat dapat digunakan untuk yang tidak bisa mentolerir atau tidak memberikan respons terhadap salisilat. Obat dari dosis yang berbeda harus dicoba selama periode yang sesuai (2-4 minggu) untuk menentukan rejimen optimal tiap individu sebelum diganti dengan obat lain.

Pada artritis rematoid remaja penatalaksanaan paling efektif bila dimulai sejak dini; terapi obat hanya merupakan satu bagian dari manajemen total yang mencakup program suportif orang tua

Tabel 1. Obat yang Digunakan pada Penyakit Rematik

1. Analgetik tanpa kerja antiinflamasi <ul style="list-style-type: none"> - non-narkotik : parasetamol. Dekstropropoksifen - narkotik : morfin, heroin, petidin (jarang digunakan).
2. Antiinflamasi dengan sifat antipiretik-analgetika: aspirin dosis penuh, fenilbutazon, indometasin, derivat propionat, karboksilat, asetat, fenamat dan enolat.
3. Antiinflamasi tanpa kerja analgetik sentral kortikosteroid, tetra-kosaktrin, kortikotropin.
4. Psikotropik <ul style="list-style-type: none"> - antidepresan trisiklik amitriptilin, irnipramin - antiansietas : diazepam.
5. Obat yang memperbaiki kondisi umum : besi, asam folat, vitamin.
6. Obat lainnya garam emas, antimalaria, D-penisilainin dan imunosupresiva.

di rumah dan perawatan lanjutan teratur oleh dokter. Untuk permulaan aspirin lebih disukai dan diberikan sekurang-kurangnya 6 bulan setelah tanda-tanda articular dan gejala mereda, selanjutnya obat dapat dihentikan secara bertahap atau dimulai kembali bila gejala kambuh.

Dalam hal sendi yang terlibat, *ankylosing spondylitis* berbeda dan artritis rematoid, biasanya timbul dalam dekade ke dua atau ke tiga kehidupan dengan gejala utama nyeri punggung dan kaku dini hari yang mungkin berlanjut menjadi kronis. Tujuan utama penatalaksanaan adalah memelihara mobilitas spinal dan kekuatan otot, terapi obat membantu dalam hal mengurangi nyeri dan kaku.

SIFAT FISIK-KIMIA OAINS

OAINS tersedia dalam beberapa kelas kimia (**Tabel 2**); sifat fisiko-kimianya menentukan distribusinya dalam tubuh sehingga perbedaan-perbedaan dalam hal ini mungkin menimbulkan Variasi kinerja terapeutik. Pada umumnya OAINS yang lebih mudah larut dalam lemak menembus susunan saraf pusat lebih efektif dan memberikan efek sentral lebih besar seperti perubahan ringan kognisi, *mood* dan persepsi.

Sebagian besar OAINS bersifat asam lemah dengan pKa 3-5, proporsi yang tidak terionisasi pada pH tertentu penting karena mempengaruhi distribusi obat dalam jaringan (**Gambar 1**). OAINS yang bersifat asam cenderung terdapat dalam cairan sinovial sendi yang meradang yang mungkin memberikan efek menguntungkan selama episode artritis.

MEKANISME KERJA OAINS

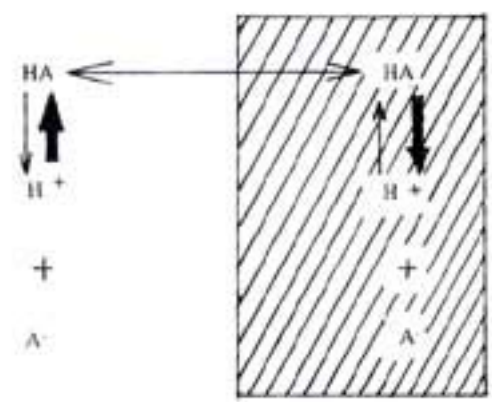
Pada tahun 1971 terbukti bahwa dosis rendah aspirin dan indometasin menghambat produksi enzim prostaglandin yang berperan dalam patogenesis inflamasi dan demam. Karena efek ini bergantung pada obat yang mencapai enzim siklooksigenase maka distribusi dan farmakokinetik obat menentukan akti-
vitasnya.

Tabel 2. Penggolongan kimia OAINS

Asam karboksilat <ul style="list-style-type: none"> - terasetilasi aspirin* - tidak terasetilasi : kolinsalisilat, diflunisal*, magnesium salisilat, salisilamid*
Asam asetat diklofenak*, indometasin*, tolmetin, sulindak, etodolak, zomepirak

Asam propionat: ibuprofen*, naproksen*, fenoprofen, piroprofen*, indoprofen, asam tiaprofenat*, oksaprozin, ketoprofen*, fenbufen*, flurbiprofen*, karprofen*, surprofen
 Asam fenamat: asam flufenamat*, asam mefenamat*, asam meklofenamat*, asam niflumet*, asam tolfenamat, asam etofenamat
 Asam enolat: oksifenbutazon*, fenilbutazon*, piroksikam*, sudoksikam, tenoksikam*, isoksikam, apazon, propifenazon*
 Non asam: nabumeton, prokuazon, bufeksamat

* beredar di Indonesia



Gambar 1. Ionisasi asam lemah dalam lingkungan asam

Keterangan:
 Proporsi bentuk untuk HA lebih tinggi dalam lingkungan asam (kiri) daripada lingkungan yang lebih netral seperti dalam set (kanan). Bentuk utuh HA harus setimbang melalui membran sel (kiri dan kanan), kadar total obat intraseluler (HA + A-) lebih tinggi daripada di luar sel.

Mekanisme kerja utama OAINS adalah menghambat aktivitas enzim siklooksigenase dalam sintesis prostaglandin, urutan potensi OAINS sebagai inhibitor sintesis prostaglandin *in vitro* cenderung mencerminkan potensi antiinflamasi *in vivo*. Model inhibisi siklooksigenase kompleks dan bervariasi antar OAINS.

Di samping itu sejumlah OAINS tertentu juga dapat menghambat enzim lipoksigenase yang juga penting peranannya dalam respons inflamasi, mengganggu berbagai proses yang berhubungan dengan membran sel termasuk aktivitas oksidase NADPH dalam neutrofil dan fosfolipase C dalam makrofag.

Semua OAINS adalah analgetik, antipiretik dan antiinflamasi, tetapi ada perbedaan penting dalam aktivitasnya (misalnya aset-aminofen merupakan analgetik-antipiretik, tetapi hanya antiinflamasi lemah) yang mungkin disebabkan oleh perbedaan kepekaan enzim-enzim dalam jaringan sasaran. Sebagai analgetik biasanya hanya efektif untuk nyeri dengan intensitas rendah sampai sedang, tetapi obat-obat ini tidak memberikan efek yang tidak diharapkan dan opioid pada saraf pusat termasuk depresi pernapasan dan timbulnya ketergantungan fisik. Sebagai antipiretik OAINS menurunkan suhu tubuh pada status febril dan secara klinis biasanya digunakan pada gangguan otot rangka seperti artritis rematoid, osteoarthritis dan *ankylosing spondylitis* untuk mengatasi gejala nyeri dan inflamasi.

FARMAKOKINETIK OAINS

Meskipun ada perbedaan sifat farmakokinetik antar OAINS,

secara umum OAINS diabsorpsi hampir sempurna, memiliki *clearance* hati dan metabolisme *first-pass* rendah, ikatan dengan albumin tinggi dan volume distribusi kecil. Pada OAINS tertentu terdapat hubungan linier kerja antiinflamasi dengan dosis atau kadar plasma obat, akan tetapi hubungan ini tidak dapat menerangkan semua variasi respons terhadap obat. Hal ini menunjukkan bahwa variasi respons bersifat farmakokinetik.

Berdasarkan waktu paruh plasmanya OAINS dapat dikelompokkan menjadi waktu paruh pendek (kurang dari 6 jam) dan panjang (lebih dari 10 jam). Karena kadar plasma setimbang baru dicapai setelah jangka waktu 3–5 kali waktu paruh, OAINS dengan waktu paruh panjang tidak mencapai kadar konstan dalam plasma dan tidak memberikan efek klinis maksimal secepat OAINS dengan waktu paruh pendek apabila tidak diberi dosis *loading*. Sebenarnya kadar obat dalam cairan sinovial penting karena dekat dengan tempat kerja obat; kecepatan transfer keluar-masuk kompartemen sinovial yang relative lambat menyebabkan perbedaan kadar obat dalam plasma dan cairan sinovial pada OAINS dengan waktu paruh pendek. Kadar obat total rata-rata dalam cairan sinovial selama suatu interval pemberian dosis lebih kurang 60% kadar plasma rata-rata pada saat yang sama, tidak bergantung pada waktu paruh eliminasi serta bervariasi kecil antar individu. Kadar OAINS dalam cairan sinovial lebih rendah daripada dalam plasma karena kadar albumin cairan sinovial lebih rendah dibanding dengan dalam plasma; padahal sebagian besar OAINS terikat kuat pada albumin (lebih dari 95%).

Meskipun hanya sebagian kecil dan kebanyakan OAINS dikeluarkan dalam bentuk utuh dalam urine, *clearance* ketoprofen, fenoprofen, naproksen dan karprofen berkurang pada gagal ginjal atau pemakaian probenesid karena metabolitnya ditahan dan dihidrolisis kembali menjadi senyawa induknya. Siklus ini merupakan salah satu alasan mengapa pemakaian OAINS pada gangguan ginjal harus dengan hati-hati sekali.

PEMAKAIAN KLINIS

Pilihan obat sebagai antipiretik atau analgetik jarang menimbulkan masalah, tidak seperti halnya dalam bidang rematologi di mana pengambilan keputusan kadang menjadi sulit. Pemilihan OAINS khususnya untuk anak-anak sangat bersifat empiris dengan uji coba seminggu lebih (bila efek terapi dicapai dan tidak timbul toksisitas, pengobatan dapat dilanjutkan). Dari sudut praktis penting dipertimbangkan apakah suatu OAINS diindikasikan untuk masalah muskuloskeletal tertentu dan kemudian dipilih obat yang cocok dengan memperhatikan diagnosis serta pengalaman dokter dan penderita. Dosis dapat ditingkatkan sampai maksimal selama 1–2 minggu kalau diperlukan; bila mengecewakan, alternatif OAINS lain dapat dicoba. Pemakaian dan dosis OAINS harus disesuaikan dengan gejala dan dengan memberi keterangan pada penderita cara yang jelas untuk mengatur terapinya sendiri.

Meskipun perbedaan klinis yang penting jarang terungkap pada perbandingan antar OAINS yang mungkin disebabkan oleh disain pengukuran maupun metoda analisis yang kurang memadai; oleh Huskisson et al terbukti ada variasi nyata dalam

respons individu dan preferensi untuk OAINS yang disebabkan oleh perbedaan dalam sifat kimia, mekanisme kerja dari farmakokinetik serta farmakodinamik obat.

Tabel 3. Waktu paruh plasma rata-rata berbagai OAINS

GAINS	Waktu paruh (jam)
Waktu paruh pendek	
Aspirin	0,25 ± 0,03
Diklofenak	1,1 ± 0,2
Etodolak	3,0 ± 0,3
Fenoprofen	2,5 ± 0,5
Asam flufenamat	1,4
Flurbiprofen	3,8 ± 1,2
Ibuprofen	2,1 ± 0,3
Indometasin	4,6 ± 0,7
Kefoprofen	1,8 ± 0,4
Pirprofen	3,8
Asam tiaprofenat	3,0 ± 0,2
Tolmetin	1,0 ± 0,3
Waktu paruh panjang	
Apazon	15 ± 4
Diflunisal	13 ± 2
Fenbufen	11,0
Nabumeton	26 ± 5
Naproksen	14 ± 2
Oksaprozin	58 ± 10
Fenilbutazon	68 ± 25
Piroksikam	57 ± 22
Salisilat	2 – 15*
Sulindak	14 ± 8
Tenoksikam	60 ± 11

Keterangan:

* eliminasi bergantung pada dosis

Penggunaan dini obat yang memodifikasi penyakit pada artritis reumatoid mungkin mengunangi kebutuhan akan OAINS, sedangkan osteoartritis yang umum didenita oleh rnanula dan merupakan indikasi utama OAINS memiliki komponen inflamasi yang mengunggulkan OAINS daripada analgetik sederhana dalam mengatasi nyeri dan meningkatkan kualitas hidup. Pengobatan jangka panjang tidak dianjurkan karena edukasi, program terapi fisik dan penggunaan selingan analgetik sederhana sangat efektif pada sebagian besar penderitanya untuk jangka panjang di samping adanya kemungkinan efek obat yang merugikan.

EFEK SAMPING DAN INTERAKSI OAINS

Reaksi obat disebabkan oleh OAINS yang tidak diharapkan yang paling sering adalah gangguan gastrointestinal terutama dispepsia tukak lambung; efek pada ginjal jatuh pada urutan kedua meskipun sering kurang disadari. Reaksi kulit juga relatif sering, sedangkan efek yang langka adalah diskrasia darah, sindrom hepatik, pneumonitis dan gangguan neurologis. Efek langka tertentu diketahui hanya terjadi pada bebanapa OAINS seperti meningitis aseptik pada ibuprofen, sulindak dan tolmetin; sebaliknya adajuga efek langka yang diketahui disebabkan oleh sebagian besar OAINS seperti anemia aplastik.

Karena prostaglandin mempunyai peranan utama dalam pemeliharaan fisiologi normal gastrointestinal, obat yang menghambat sintesis prostaglandin mengganggu fungsi normal saluran gastrointestinal. Semua OAINS menyebabkan dyspepsia

tetapi tidak menunjukkan efek patologis tertentu terhadap lambung. Efek gastrointestinal OAINS mencakup erosi lambung, pembentukan tukak lambung dan perforasi, perdarahan saluran gastrointestinal atas dan inflamasi serta perubahan permeabilitas usus halus bagian bawah. Hasil penelitian menunjukkan bahwa risiko tukak lambung atau komplikasi luas gastrointestinal bagian atas termasuk kematian terutama pada manula dan penderita dengan sejarah tukak lambung. Meskipun tukak lambung karena OAINS sulit dicegah, setidaknya omeprazol dan analog prostaglandin yaitu misoprostol dapat mengurangi terjadinya tukak.

Prostaglandin juga berpartisipasi dalam autoregulasi aliran darah ginjal dan filtrasi glomerulus serta mempengaruhi transpor tubular ion-ion dan air, sehingga OAINS dapat menimbulkan gangguan sementara filtrasi glomerulus, gagal ginjal akut dan kronis, edema, nefritis interstitial, nekrosis papil, gagal ginjal dan hiperkalemia. Penurunan filtrasi glomerulus terutama terjadi pada penderita dengan status hipovolemik akibat depleksi garam atau hipoalbuminemi serta pada riwayat gagal ginjal sebelumnya akibat usia, atherosklerosis, hipertensi ginjal atau gangguan ginjal intrinsik lainnya. Prostaglandin mempunyai peranan dalam modulasi tekanan darah dan antihipertensi serta diuretik tertentu dapat merangsang pelepasan prostaglandin seperti halnya diuretik tiazid, sehingga interaksi OAINS dengan antagonis beta-adrenergik, diuretik maupun inhibitorenzim pengubah angiotensin pada penatalaksanaan hipertensi dan gagal jantung kerap kali terjadi.

Tabel 4. Faktor Risiko dan Kontraindikasi Relatif OAINS

Kondisi	Kontraindikasi/meningkatkan toksisitas
- Tukak lambung	Semua OAINS, tingkat toleransi bervariasi Dosis rendah salisilat meningkatkan serum urat Fenilbutazon dan oksifenbutazon (tensi cairan)
- Hiperurikemia	
- Gagal jantung kongestif hipertensi	
- Manula	Memperberat gagal ginjal (fenilbutazon dan oksifenbutazon)
- Penyakit hati	Risiko toksisitas obat tertentu meningkat oleh fenilbutazon dan oksifenbutazon
- Gangguan ginjal	Peningkatan risiko toksisitas diklofenak
- Asma	Aspirin
- Diskrasia darah	Peningkatan toksisitas hematologis oleh fenilbutazon dan oksifenbutazon
- Diare	Meningkat oleh asam fenamat dan tlfena vat
- Antikoagulan	salisilat, fenilbutazon dan oksifenbutazon

Manula besar kemungkinannya mengalami disfungsi organ majemuk dan OAINS merupakan obat yang paling banyak digunakan oleh kelompok ini, sehingga besar sekali kemungkinan adanya interaksi OAINS dengan obat lainnya. Interaksi dapat terjadi terhadap OAINS tertentu, misalnya antara fenilbutazon dengan antikoagulan oral, akan tetapi pada umumnya interaksi dapat terjadi terhadap semua OAINS (Tabel 5).

BEBERAPA OAINS YANG BEREDAR

Turunan karboksilat

Kelompok ini telah digunakan secara efektif untuk mengatasi nyeri dan kaku serta memperbaiki kinerja tugas rutin

Tabel 5. Interaksi OAINS dengan Obat Lain

Obat Lain	OAINS	Efek Interaksi
Interaksi Farmakokinetik		
Antikoagulan oral	Fenilbutazon Oksifenbutazon Apazon	Inhibisi metabolisme warfarin S, Peningkatan efek antikoagulan
Litium	Semua OAINS (kecuali mungkin aspirin, sulindak)	Inhibisi ekskresi Li melalui ginjal, Peningkatan kadar Li plasma dan risiko toksisitas
Hipoglikemik oral	Fenilbutazon Oksifenbutazon Apazon	Inhibisi metabolisme sulfonilurea, Peningkatan waktu paruh dan risiko hipoglikemia
Fenitoin	Fenilbutazon Oksifenbutazon OAINS lain	Inhibisi metabolisme fenitoin, Peningkatan kadar plasma dan risiko toksisitas Pengusiran fenitoin dan protein plasma
Metotreksat (dosis besar)	Semua OAINS	Peningkatan kadar plasma dan risiko toksisitas
Na-valproat	Aspirin	Inhibisi metabolisme valproat, Peningkatan kadar plasma
Digoksin	Semua OAINS	Penurunan potensiat fungsi ginjal, Peningkatan kadar plasma dan risiko toksisitas (tidak ada interaksi bila fungsi ginjal normal)
Aminoglikosida	Semua OAINS	Penurunan fungsi ginjal pada yang rentan, Peningkatan kadar plasma aminoglikosida
Antasida	Indometasin OAINS lain	Kecepatan dan jumlah absorpsi Indometasin berkurang oleh antasida mengandung Al dan bertambah oleh Na-bikarbonat (besar efek variabel)
Probenesid	Semua OAINS	Penurunan metabolisme dan ekskresi OAINS serta metabolitnya
Barbiturat	Fenilbutazon, mungkin lainnya	Peningkatan <i>clearance</i> OAINS
Kafein	Aspirin	Peningkatan kecepatan absorpsi aspirin
Kolestiramin	Naproxen, mungkin lainnya	Penurunan kecepatan absorpsi OAINS
Metoklopramid	Aspirin dan lainnya	Peningkatan kecepatan, jumlah absorpsi pada migran
Farmakodinamika		
Antihipertensi		
- Penyakit beta	Indometasin	Penurunan efek hipotensif
- diuretika	OAINS lain (mungkin kecuali sulindak)	Penurunan efek natriuretik dan diuretik, memperberat gagal jantung kongestif
- inhibitor angiotensin		
Antikoagulan	Semua OAINS	Kerusakan mukosa saluran pencernaan dan Inhibisi agregasi trombosit, Peningkatan risiko perdarahan
Hipoglikemik	salisilat (dosis besar)	Potensiasi efek hipoglikemik

pada artropati. Aspirin merupakan obat pilihan pada artritis rematoid dan osteoarthritis; untuk efek antiinflamasinya harus digunakan dalam dosis maksimal yang bisa ditolerir pada artritis rematoid (dosis lebih kecil sudah cukup pada osteoarthritis). Apabila timbul gangguan gastrointestinal, dapat digunakan bentuk sediaan salut enterik atau supositoria maupun turunan karboksilat yang lain.

Farmakokinetik kelompok ini kompleks, waktu paruh me-

ningkat dengan dosis sehingga kenaikan dosis dapat menimbulkan kenaikan ambang plasma darah yang tidak sebanding. Variasi metabolisme antar individu juga besar.

Efek samping paling sering terhadap saluran pencernaan (mual, muntah, dispepsia) yang dapat dikurangi bila digunakan bersamaan dengan makanan; tinnitus serta tuli yang merupakan tanda awal keracunan pada orang dewasa dapat digunakan untuk menentukan dosis harian maksimal yang bisa diterima. Pada anak-anak perlu *monitor* ambang plasma karena sulit menilai efektivitas obatnya. Aspirin juga dapat menurunkan fungsi ginjal dan efek urikosurik dan probenesid serta sulfinpirazon,

Dari kelompok ini diflunisal memiliki waktu paruh panjang yang memungkinkan dosis dua kali sehari dengan aktivitas pada artritis rematoid dan osteoartritis sebanding dengan aspirin dengan toleransi lebih baik.

Turunan asetat

Dari kelompok ini indometasin merupakan salah satu OAINS tua (1963) yang efektif pada artritis sedang sampai berat dan lebih sering digunakan pada osteoartritis dan *ankylosing spondylitis*. Pemakaian harus dimulai dengan dosis rendah yang dinaikkan secara bertahap sampai ambang toleransi, biasanya 50–100mg malam hari di samping aspirin atau OAINS lain pada siang hari. Kadar dalam cairan sinovial sama dengan kadar plasma dalam 5 jam.

Analog indometasin tersubstitusi yaitu sulindak diabsorbsi baik dan cepat dan sediaan oral (sulfoksida tak aktif), dalam tubuh direduksi reversibel menjadi sulfida yang aktif serta dioksidasi ireversibel menjadi sulfon tak aktif yang dikeluarkan terutama dalam urine. Waktu paruh plasma metabolit aktif 16 jam dengan efek samping umum nyeri abdomen, dispepsia, mual dan diare yang lebih jarang daripada aspirin dan kira-kira sama dengan ibuprofen. Dosis awal dewasa per oral untuk artritis dan *ankylosing spondylitis* 2 dd 150 mg bersama makanan dan selanjutnya disesuaikan dengan respons yang diperoleh.

Tolmetin mampu mengatasi gejala artritis rematoid dan tetap efektif untuk jangka panjang (2 tahun); sebanding dengan aspirin, indometasin, ibuprofen dan fenilbutazon. Absorbsi tolmetin per oral cepat serta tidak berkurang pada pemakaian bersama dengan antasida; ambang puncak plasma dicapai dalam 30-60 menit dengan waktu paruh lebih kurang 1 jam dan dikeluarkan terutama dalam bentuk konjugat dalam urine. Efek samping terutama gangguan gastrointestinal dan ada kepekaan silang dengan OAINS lain meskipun tidak mempengaruhi aktivitas antikoagulan. Dosis oral dewasa mula-mula 3 dd 400 mg dan kemudian disesuaikan dengan kebutuhan, biasanya 0,6–1,8 g sudah optimal dan setara dengan 4–4,5 g aspirin atau 100-150 mg indometasin.

Zomepirak yang secara kimia berhubungan dengan tolmetin sama efektifnya dengan aspirin, toleransi biasanya baik. Meskipun reaksi gastrointestinal paling sering terjadi, pada pemakaian jangka panjang khususnya lebih jarang daripada aspirin. Dosis oral dewasa 300–400 mg sehari dalam dosis terbagi dan disesuaikan dengan kebutuhan.

Turunan asetat lain dengan potensi sebagai antiinflamasi

lebih besar daripada indometasin atau naproksen adalah diklofenak yang per oral diabsorbsi cepat dan sempurna. Kadar plasma puncak dicapai dalam 2–3 jam makanan mengurangi kecepatan absorpsi obat tetapi tidak mempengaruhi jumlahnya), waktu paruh 1–2 jam dan dikeluarkan dalam urine bentuk konjugat (65%) serta empedu (35%). Dosis oral dewasa biasanya 75–150 mg yang dibagi dalam 3–6 dosis.

Turunan propionat

Kelompok ini dapat digunakan sebagai alternatif aspirin pada artritis rematoid dan osteoartritis. Pada rematoid artritis 2,4 g fenoprofen setara dengan 3,9 g aspirin dan lebih baik daripada 400 mg sulindak, sedangkan pada osteoartritis 1,2–1,8 g fenoprofen setara dengan 2–3 g aspirin dan 300 mg fenilbutazon. Absorpsi oral fenoprofen cepat, ambang plasma puncak dicapai dalam 90 menit dengan waktu paruh 160 menit yang tidak bergantung pada dosis ataupun pemakaian bersama dengan antasida. Ikatan dengan protein plasma tinggi dan dapat mengusir obat lain yang terikat sehingga menimbulkan interaksi obat, ekskresi terutama melalui urine dalam bentuk konjugat. Efek samping paling umum adalah gangguan gastrointestinal, dosis awal oral untuk dewasa 4 dd 300–600 mg untuk artritis rematoid dan osteoartritis yang selanjutnya disesuaikan dengan kebutuhan.

Ibuprofen yang efektif untuk penatalaksanaan gejala artritis rematoid dan osteoartritis, pada dosis optimal setara dengan aspirin, fenilbutazon, indometasin dan tolmetin. Absorpsinya per oral cepat, ambang puncak plasma dicapai dalam 1-2 jam dan waktu paruh 2jam serta dikeluarkan melalui urine dalam bentuk utuh dan metabolit praktis seluruhnya dalam 24 jam. Toleransi lebih baik daripada aspirin, indometasin dan fenilbutazon dengan efek samping paling umum gangguan saluran pencernaan. Dosis oral dewasa 1,2–2,4 g dalam dosis terbagi dan dosis optimal ditentukan per individu.

Turunan propionat lain adalah naproksen yang pada dosis 500 mg setara dengan 3,6–4 g aspirin dan OAINS lain atau bahkan lebih baik daripada ibuprofen, fenoprofen dan indometasin. Absorpsi oral cepat dan tidak dipengaruhi oleh makanan, ambang puncak plasma dicapai dalam 2–4 jam dengan waktu paruh 1–3 jam, ikatan protein plasma tinggi dan sebagian besar (95%) dikeluarkan dalam bentuk konjugat melalui urine dan feses. Reaksi samping yang umum adalah gangguan gastrointestinal dan seperti aspirin juga menghambat agregasi *platelet* serta memperpanjang waktu perdarahan. Dosis oral dewasa untuk artritis rematoid dan osteoartritis 500–700 mg dalam dua dosis dan dapat ditambah atau dikurangi bergantung pada respons.

Turunan fenamat

Kelompok obat yang mencakup asam-asam metenamat, meklofenamat, flufenamat, niflumet, tolfenamat dan etofenamat meskipun aktivitas biologisnya telah diketahui sejak tahun 1950-an, secara klinis tidak begitu disukai karena efek samping khususnya diare yang kadang-kadang berat dan tidak lebih unggul dan OAINS lainnya. Hanya asam mafenamat sebagai analgetik dan meklofenamat yang lebih kuat efek antiinflamasi-

nya yang praktis banyak digunakan.

Seperti halnya aspirin asam mekiofenamat menghambat sintesis prostaglandin dan efektif untuk pengobatan simptomatik artritis. Meskipun 300 mg asam mekiofenamat setara dengan 3,6 g aspirin pada artritis rematoid dan 200–300 mg setara dengan 100–150mg indometasin pada osteoarthritis, obat ini bukan merupakan obat pilihan karena insiden efek samping yang tinggi. Absorpsi oral cepat dan ambang puncak plasma dicapai dalam 0,5–1 jam sebanding dengan dosis, makanan mempengaruhi kecepatan absorpsi tetapi tidak mempengaruhi jumlah yang diabsorpsi. Dua pertiga dosis dikeluarkan melalui urine dan sisanya melalui feses dalam bentuk konjugatnya. Dosis disesuaikan per individu, mula-mula harus rendah dan ditingkatkan bila perlu; dosis oral dewasa untuk artritis rematoid dan osteoarthritis 200–400 mg dalam 3–4 dosis yang sama, kemudian disesuaikan dengan respons dan dihentikan bila timbul efek samping.

Turunan enolat

Fenilbutazon dan oksifenbutazon memiliki sifat farmakologis sama dalam hal aktivitas maupun toksisitasnya dan sering lebih efektif pada *ankylosing spondylitis* dan *gout* akut daripada bentuk artropati lainnya. Manfaatnya dibatasi oleh reaksi tidak diharapkan yang serius sehingga umumnya hanya digunakan untuk periode singkat. Absorpsi oral baik, ambang puncak plasma dicapai dalam 2,5 jam untuk fenilbutazon dan 6 jam untuk

oksifenbutazon yang merupakan metabolit utama dan fenilbutazon. Ikatan dengan protein plasma tinggi dan dikeluarkan terutama dalam urine dengan waktu paruh eliminasi lebih kurang 84 jam untuk fenilbutazon dan 72 jam untuk oksifenbutazon. Efek samping yang umum adalah ruam, retensi air dan edema serta gangguan gastrointestinal mulai dari iritasi sampai ulserasi. Sehingga pada manula dosis harus dikurangi dan pemakaian hanya dalam 1 minggu. Dosis oral dewasa mula-mula 300–600 mg dalam 3–4 dosis dengan uji coba 1 minggu, dosis pemeliharaan harus lebih kecil dari 400 mg sehari (biasanya 100–200 mg).

Apazon yang mempunyai spektrum aktivitas sama dengan fenilbutazon tetapi tidak begitu toksik juga merupakan urikosurik poten dan khususnya bermanfaat untuk penatalaksanaan *gout* akut. Absorpsi oral cepat dan sempurna, ambang puncak plasma dicapai dalam 4 jam dengan waktu paruh lebih kurang 20 jam dan ikatan dengan protein plasma tinggi. Penetrasi ke dalam cairan sinovial lambat dan sebagian besar dikeluarkan melalui urine dalam bentuk utuh. Dosis oral dewasa 1,2 g dan dapat dikurangi sampai 0,9 g untuk dosis pemeliharaan dan pada manula.

Dan kelompok ini piroksikam berbeda secara kimia dan OAINS lain dan pada dosis lazim sebanding dengan aspirin, indometasin dan naproksen untuk penatalaksanaan jangka panjang artritis rematoid dan osteoarthritis. Toleransi lebih baik daripada aspirin atau indometasin; keunggulan utama piroksikam adalah waktu paruhnya panjang yang memungkinkan pemakai-

Tabel 6. Sifat-sifat OAINS yang Digunakan pada Gangguan Rematik

Obat	Analgetik	Anti-inflamasi	DL*	Eliminasi	Ket/Efek samping utama
Aspirin	++	++++	> 3 g (0,6-i g/3 jam)	Met. hall bergantung dosis, eks. ginjal bergan. pH	Iritasi lambung, perdarahan
Diflunisal	++	+	250-375 mg per 12 jam	Met. hati, eks. ginjal utuh	Gangguan epigastrik, pada gaga) ginjal dosis <
Indometasin	++	++++	25-150 mg 1-3 dosis	Met. hati, enterohepatik, eks. ginjal	Gangguan gastrointestinal, anemia
Sulindak	++	+++	200-400 mg 2 dosis	Met. hall, enterohepatik, feces	Gangguan gastrointestinal, sakit kepala
Diklofenak	++	+++	75-150 mg 3-6 dosis	Met. hall	Gangguan gastrointestinal, sakit kepala
Tolmetin	++	+++	1,2-1,8 g 3-4 dosis	Met. hall, eks. ginjal	Gangguan gastrointestinal, sakit kepala
Ibuprofen	++	++	1,2-1,6 g 3-4 dosis	Met. hati	Gangguan gastrointestinal, sakit kepala, ruam
Ketoprofen	++	+++	0,1-0,2 g	Met. hall	Idem ibuprofen
Fenoprofen	++	+++	1,2-2,4 g	Met. hall	Idem ibuprofen
Naproksen	++	+++	375-750 mg 1-2 dosis	Met. hall, eks. ginjal	Idem ibuprofen
Mefenamat	++	+	0,75-1,5 g 3 dosis	Met. hati, eks. ginjal	Gangguan gastrointestinal, sakit kepala, anemia
Fenilbutazon	++	++++	200-400 mg 2-3 dosis	Met. hall, eks. ginjal	Gangguan gastrointestinal, retensi cairan, reaksi kulit
Oksifenbutazon	++	++++	Idem fenilbutazon	Idem fenilbutazon	Idem fenilbutazon

Keterangan

Met. = Metabolisms

eks. = ekskresi

* oral, kecuali dinyatakan lain

§ gangguan fungsi ginjal mungkin membutuhkan penyesuaian dosis

an dosis tunggal harian. Absorpsi oral cepat dan tidak dipengaruhi oleh antasida; ambang puncak plasma dicapai dalam 3-5 jam dengan kadar dalam cairan sinovial lebih kurang 40% kadar dalam plasma dan waktu paruh rata-rata 50 jam. Dikeluarkan terutama melalui urine dalam bentuk konjugatnya dan efek samping gastrointestinal paling umum mual dan nyeri epigastrik. Dosis oral dewasa 20 mg tunggal atau terbagi untuk penatalaksanaan osteoarthritis dan artritis rematoid.

KESIMPULAN

Inflamasi merupakan dasar dan artritis rematoid dan artropati lainnya dan tidak ada obat yang dapat menghentikan inflamasi berlanjut ke erosi dan kerusakan jaringan sendi tanpa menimbulkan efek samping yang tidak diharapkan. Dalam hal ini OAINS hanyalah mengatasi gejala (tidak baik untuk jangka panjang) serta hanya merupakan bagian dari program manajemen gangguan rematik yang mencakup edukasi dan latihan, terapi okupasional dan fisioterapi serta pembedahan bila diperlukan.

Respons penderita terhadap OAINS dalam mengatasi gejala

penyakit maupun terjadinya reaksi yang tidak diharapkan bervariasi. Lagi pula OAINS yang berlainan memiliki sedikit perbedaan dalam sifat-sifat fisikokimia, farmakokinetik dan mekanisme kerja di samping sifat-sifat yang sama dalam menghambat sintesis prostaglandin. Meskipun demikian belum terbukti ada perbedaan nyata dalam efeknya pada penderita; efek samping serta interaksi obat-obat ini biasanya tidak unik untuk salah satu obat. Pengetahuan lebih dalam tentang efek samping serius dan penggunaan yang rasional OAINS untuk berbagai indikasi masih diperlukan.

KEPUSTAKAAN

1. Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs - differences and similarities. *N Engl J Med.* 1991; 324(24): 1716-23.
2. American Medical Association. *AMA Drug Evaluations*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co 1983, p. 107-136.
3. *IIMS* vol. 22, no. 1, Singapore, 1993.
4. Gilman AG et al. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 8th ed., vol 1. Singapore: Pergamon Press Inc., 1991. p.638-670.
5. Avery GS. *Drug Treatment*. 2nd ed. Sydney and New York; Adis Press, 1980. p. 850-861.
6. *ISFI*. 150 Indonesia, vol. 21. Jakarta, 1993.



Masalah Nyeri Kejang Otot pada Penderita Penyakit Reumatik

Dr. Harry Isbagio

Sub Bagian Reumatologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Rumah Sakit Dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta

PENDAHULUAN

Nyeri merupakan salah satu masalah utama bagi penderita penyakit reumatik di samping keluhan lain, seperti bengkak sendi, nyeri gerak, kaku sendi, gangguan fungsi dari deformitas. Tetapi sebagian besar penderita dengan keluhan reumatik ternyata tidak menunjukkan tanda artritis yang nyata.

Nyeri dapat berasal dari struktur di sekitar sendi, seperti berasal dari tulang, bursa, tendon, ligamen, saraf dan otot. Dari data epidemiologi dan data penderita rawat-jalan rumah sakit terlihat bahwa penderita dengan diagnosis artritis yang nyata seperti artritis reumatoid, artritis gout, spondiloartropati seronegatif dan artritis lainnya hanyalah sebagian kecil dari seluruh penderita dengan keluhan reumatik. Data dari seluruh dunia maupun penelitian epidemiologik dan data penderita rawat jalan di berbagai rumah sakit di Indonesia menyokong hal tersebut.

Penelitian epidemiologik di Bandungan, Jawa Tengah, pada 4693 responden didapatkan artritis reumatoid hanya 0,3%, artritis gout 1,7% pada pria, artritis lainnya tidak ditemukan. Sebaliknya osteoarthritis lutut ditemukan pada 14%, osteoarthritis lumbal dan servikal pada 5 dan 4%, sedangkan fibrositis bahu 13,9% pada pria dan 14,9% pada wanita dan epikondilitis 5% pada pria dan 6,1% pada wanita⁽¹⁾. Data penderita rawat-jalan di Poliklinik Sub Bagian Reumatologi Bagian Penyakit Dalam FKUIJRSCM, Jakarta, menunjukkan bahwa penderita dengan artritis nyata, jumlahnya tidak banyak, sebagian besar justru penderita osteoarthritis dan reumatik ekstraartikuler⁽²⁾.

Melihat data di atas, maka kemungkinan nyeri yang disebabkan kejang otot akan banyak dijumpai. Hal ini sering dilupakan karena dokter sering menduga nyeri yang dikeluhkan penderita karena disebabkan oleh inflamasi sendi.

NYERI PADA PENYAKIT REUMATIK

Nyeri merupakan keluhan utama pada gangguan muskuloskeletal dengan etiologi yang bermacam-macam. Untuk mengenal lebih lanjut berbagai jenis nyeri, maka Zimmerman (1987) membagi dalam 5 jenis yaitu⁽³⁾:

1) *Nociceptor pain*

Ujung sanaf sensorik tertentu dirangsang oleh proses patofisiologik, misalnya inflamasi sendi.

2) *Neuropathic pain*

Serabut saraf aferen secara langsung bereaksi terhadap rangsangan setelah mengalami kerusakan akibat kompresi atau gangguan biokimiawi, misalnya pada hernia nukleus pulposus atau polineuropati diabetik.

3) *Deafferentation pain*

Neuron pada sistem saraf pusat menjadi sangat mudah terangsang setelah kehilangan asupan, misalnya pada avulsi radiks atau transeksi saraf.

4) *Reactive pain*

Eksitasi *nociceptor* akibat disfungsi motor atau simpatetik eferen atau mekanisme refleks, misalnya pada hipertonus muskuler, algodistrofi simpatetik.

5) *Psychosomatic pain*

Problem psikik atau psikososial meningkatkan eksistensi nyeri atau diekspresikan sebagai nyeri.

Nyeri pada penyakit reumatik dapat terjadi akibat:

1) Rangsangan pada *nociceptors* di dalam komponen perangkat biomekanik, misalnya perangsangan *nociceptors* pada otot, sendi, tendon dan ligamen. Nyeri jenis ini berhubungan dengan konsep nyeri sistem sensorik, sebagai mekanisme pertahanan tubuh terhadap situasi yang membahayakan atau terjadinya ke-

Dibacakan pada Simposium Penanggulangan Terpadu Nyeri Tegang Otot, Hotel Borobudur, Jakarta 1993.

rusakan. Oleh karena adanya nyeri ini, maka bagian yang ter-serang akan diistirahatkan/imobilisasi, untuk mencegah terjadinya kerusakan lebih lanjut.

- 2) Penekanan saraf atau serabut saraf (radiks).
- 3) Perubahan postur yang menyebabkan fungsi untuk mengatur kontraksi otot tidak sempurna.
- 4) Mekanisme psikosomatik.

KEJANG OTOT DARI SEGI REUMATOLOGI

Terminologi dan kejang otot (spasme otot/tegang otot) masih merupakan dilema dan tergantung dari mana kita meminjamnya.

Definisi yang sering digunakan ialah kontraksi dan satu atau lebih kelompok otot yang tidak terkendali dan tidak diinginkan dalam jangka waktu yang cukup lama, yang dihubungkan dengan aktivitas berlebih unit motor atau perubahan dari rangsangan serabut otot⁽⁴⁾.

Ditinjau dari sudut reumatologi, maka kejang otot bukan berarti suatu spastisitas, melainkan lebih menjurus kepada kelainan otot yang lebih terlokalisir berupa rasa tegang dan disertai rasa nyeri⁽⁵⁾.

Kejang otot lebih sering terjadi setempat (*terlokalisir*), baik pada otot perifer maupun pada otot paravertebræ; disebabkan oleh beban berlebih (*overload*), kerja berlebih (*overwork*) atau beban salah (*misload*). Kejang otot yang menyeluruh (generalisata) jarang sekali dijumpai. Biasanya otot yang kejang dan insersi tendonnya terasa nyeri. Nyeri kejang otot dapat terjadi akut maupun kronik. Nyeri kejang otot kronik terjadi bila faktor penyebabnya berlangsung terus atau timbul berulang dalam jangka waktu yang lama.

Menurut etiologinya, kejang otot pada penderita penyakit reumatik dapat dibagi dalam dua kelompok besar menurut ada atau tidaknya faktor pencetus atau faktor penyebab. Kelompok pertama adalah penderita kejang otot yang disertai nyeri tanpa ditemukan adanya faktor penyebab/faktor pencetus kejang otot; ini termasuk dalam kelompok gangguan yang disertai nyeri kejang otot primer atau idiopatik. Kelompok kedua adalah kelompok kejang otot yang terjadi akibat inflamasi, penekanan saraf atau serabut saraf atau gangguan mekanik/perubahan postur pada sendi; ini termasuk dalam kelompok gangguan yang disertai nyeri kejang otot refleks atau sekunder (**Tabel 1**).

GANGGUAN YANG DISERTAI NYERI KEJANG OTOT PRIMER ATAU IDIOPATIK

Pada keadaan ini tidak ditemukan kelainan patologik nyata yang menjadi penyebab induksi spasme otot. Dapat dikatakan bahwa kejang otot bukan sebagai akibat kelainan tertentu, tetapi justru kejang otot mengakibatkan terjadinya rasa nyeri.

Pada makalah ini hanya akan dibahas dua keadaan yang termasuk kelompok ini, yaitu Sindrom Fibromialgia dan Sindrom Nyeri Miofascial.

Sindrom fibrositis-fibromialgia^(6,7,8)

Sindrom Fibromialgia sering dikenal dengan berbagai nama, antara lain fibrositis, fibromiositis, *soft tissue rheumatism*. Ten-

Tabel 1. Nyeri Kejang Otot pada Penderita Penyakit Reumatik.

1)	Gangguan yang disertai nyeri kejang otot primer atau idiopatik 1.1. Fibromialgia primer atau generalisata 2.2. Fibromialgia regional atau sindrom nyeri miofascial (1.3. Tension headache) (1.4. Stiff-man syndrome atau neuromiotonia)
2)	Gangguan yang disertai nyeri kejang otot refleks atau sekunder 2.1. Penyakit sendi degeneratif 2.2. Penyakit infeksi 2.3. Penyakit sendi inflamasi 2.4. Postur abnormal (2.5. Trauma) (2.6. Gangguan metabolik dan endokrin) (2.7. Keganasan) (2.8. Vertebra abnormal kongenital atau didapat) (2.9. Gangguan visceral) (2.10. Lain-lain)

Keterangan:

Dalam tanda kurung adalah kelompok gangguan yang bukan termasuk penyakit reumatik, tetapi penderita sering datang dengan keluhan yang menyerupai penderita reumatik.

domiopati dan miogelosis akhir-akhir ini menjadi perhatian para peneliti. Terminologi fibromialgia menunjukkan suatu sindrom nyeri muskuloskeletal yang termasuk dalam kelompok besar reumatik nonantikuler. Fibromialgia terutama menyerang wanita (80-90%) pada masa subur. *Onset* dimulai pada saat remaja. Prevalensi pada populasi umum berkisar antara 5%.

Penderita fibromialgia mempunyai 3 gejala utama, yaitu:

- 1) Nyeri muskuloskeletal
- 2) Kaku (*stiffness*)
- 3) Cepat lelah (*fatigue*)

Nyeri muskuloskeletal pada trias fibromialgia dapat terlihat dalam berbagai bentuk. Gejala yang paling sering dijumpai adalah nyeri di daerah aksial. Sebagian penderita mengeluh nyeri otot dan rasa lemah, walaupun secara obyektif kelemahan otot tersebut tidak ditemukan. Kekakuan (*stiffness*) merupakan pula gejala umum yang sering dijumpai, seperti penderita reumatik lainnya. Rasa kaku dirasakan terutama pada pagi hari dan membaik setelah bergerak, walaupun pada beberapa pasien berlangsung terus sepanjang hari. Rasa lesu/lemah merupakan gejala yang kadang-kadang paling menonjol dan keluhan ini yang menyebabkan terjadinya gangguan fungsi. Gangguan tidur juga merupakan keluhan yang sering ditemukan. Gangguan tidur ini akan menyebabkan penderita merasa tidak segar pada waktu bangun tidur, pasien justru merasa sangat lelah. Beratnya gangguan tidur berhubungan erat dengan beratnya gejala kelelahan sepanjang hari dan kaku pagi.

Dalam riwayat penyakit dapat ditemukan keluhan yang bertambah berat bila kena air dingin, suara keras, kerja berat, stres mental dan kecemasan. Sebaliknya, keluhan berkurang dengan udara hangat, mandi air panas, liburan dan aktivitas ringan.

Riwayat pengobatan menunjukkan penderita mengalami kegagalan dengan aspirin dan obat anti inflamasi nonsteroid. Biasanya penderita akan memberikan daftar panjang obat yang pernah diminumnya.

Riwayat penyakit yang lebih lengkap biasanya menunjukkan adanya berbagai kondisi yang erat hubungannya dengan fak-

tor stres, misalnya *irritable-bowel-syndrome*, *irritable bladder*, *tension headache*, migren dan dismenorhoe. Suatu yang khas pada pemeriksaan fisik penderita fibromialgia ialah tidak ditemukannya gejala obyektif yang setara dengan keluhannya. Satu-satunya penemuan abnormal ialah adanya beberapa titik nyeri (*tender point*). Pasien biasanya sadar akan kemungkinan adanya titik-titik ini dan merasa gembira bila dokter dapat menemukannya. Bila dokter tidak mengenal lokasi titik tersebut, biasanya hasil pemeriksaannya normal dan pasien merasa kecewa. *Tender point* dapat dirasakan dengan perabaan halus menggunakan ibu jari tangan. Titik nyeri ini lebih sensitif daripada titik kontrol. Penelitian dengan menggunakan dolorimeter menunjukkan bahwa pada lokasi *tender point* penderita fibromialgia didapatkan ambang nyeri yang lebih rendah dibandingkan dengan orang normal (**Gambar 1**).



8 PAIRED TENDER POINTS (•)

1. Insertion of nuchal muscles into occiput
2. Upper trapezius (mid portion)
3. Pectoralis muscle just lateral to second costochondral junction
4. 2 cm below lateral epicondyle
5. Upper gluteal az
6. 3 cm posterior to greater trochanter
7. Medial knee in area of bursa
8. Gastrocnemius-achilles tendon junction

4 CONTROL POINTS (o)

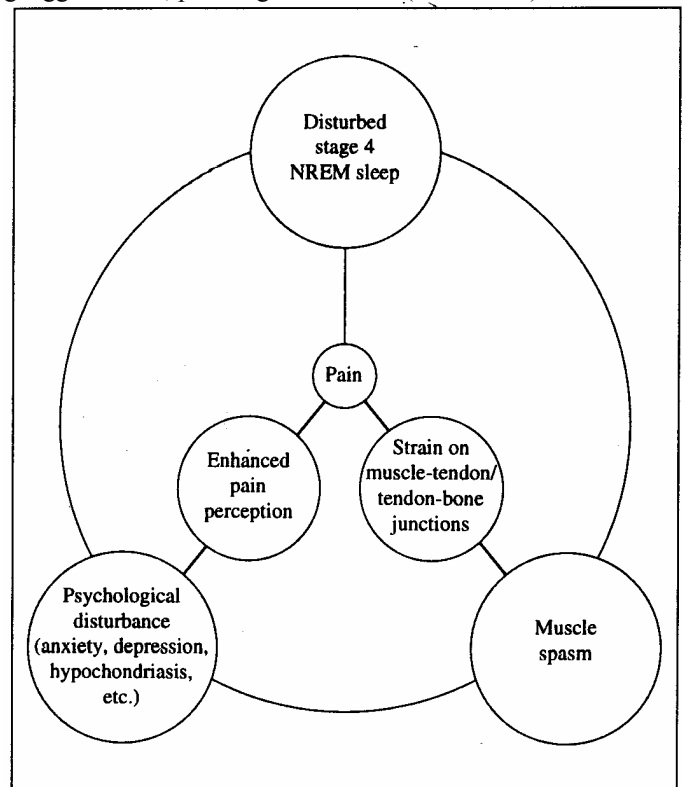
1. Middle of forehead
2. Volar aspect of mid fore arm
3. Thumb nail
4. Muscles of anterior thigh

Gambar 1. “Tender point” dan “control point” pada sindrom fibromialgia

Tender point tidak hanya terbatas pada penderita fibromialgia, tetapi dapat ditemukan pada keadaan *regional pain syndrome*, suatu keadaan yang mirip fibromialgia tetapi tanpa disertai dengan kaku generalisata dan kelelahan. Keadaan tersebut disebut *myofascial pain syndrome*. Untuk membedakan kedua titik tersebut, maka titik pada sindrom nyeri miofasial biasanya disebut sebagai *trigger point*. Istilah *trigger point* bukanlah sekedar nama saja, karena palpasi pada *trigger point* akan menye-

babkan nyeri yang dirujuk ke daerah sekitarnya, sedangkan nyeri pada *tender point* hanya menyebabkan nyeri lokal. Penyuntikan *trigger point* dengan larutan prokain hidroklorid 1% akan menghasilkan hilangnya rasa nyeri rujukan tersebut.

Pemeriksaan laboratorium biasanya memberikan hasil yang normal. Pemeriksaan psikologik menunjukkan keluhan ini memburuk bila ada stres. Ada yang beranggapan fibromialgia sebenarnya merupakan depresi terselubung atau gangguan anxietas yang somatisasi menonjol dan hipokondria. Penderita fibromialgia yang jelas menunjukkan depresi, anxietas dan hipokondria umumnya sukar untuk disembuhkan. Hipotesis menyatakan adanya lingkaran setan di antara kejang otot, gangguan tidur, psikologik abnormal (**Gambar 2**).



Gambar 2. Siklus kejang otot - gangguan psikologik - gangguan tidur dan nyeri pada sindrom fibromialgia

Gejala utama fibromialgia yang berupa nyeri, kaku dan kelelahan tidak memberikan hasil bermakna dengan pengobatan simptomatik. Aspirin dan OAINS memberikan hasil di bawah optimal, demikian pula kortikosteroid sistemik. Pemanasan, pijat, akupunktur, TENS (*Transcutaneous Nerve Stimulation*), peregang otot dan penyuntikan *tender point* dengan anestetik lokal hanya memberikan hasil sementara dan tidak efektif untuk pengobatan jangka panjang. Bila pasien tidak terlibat aktif dalam proses pemulihan, maka prognosisnya buruk. Yang lebih penting ialah keterlibatan langsung pasien daripada pemberian resep oleh seorang dokter.

Pasien perlu:

- 1) Menyadari bahwa fibromialgia ialah gangguan disfungsi

dan bukan penyakit fisik yang akan mengakibatkan cacat;

- 2) Memperbaiki kesegaran fisik;
- 3) Mengurangi stres;
- 4) Menyesuaikan kebiasaan tidur;
- 5) Tetap dalam aktivitas semula.

Dokter dapat membantu pasien dengan menyusun program rehabilitasi, sedangkan untuk memperbaiki gangguan tidur dapat diberikan medikamentosa amitriptilin (10-25 mg) atau sikioben-zaprin (10-20 mg) menjelang tidur.

Sebagaimana halnya dengan berbagai gangguan yang belum mempunyai pengobatan. spesifik, maka keberhasilan pengobatan fibromialgia tergantung dari hubungan antara dokter dengan pasien, yang kita kenal sebagai seni pengobatan' (*art of medicine*).

Sindrom nyeri miofascial^(6,7,8)

Pada sindrom ini ditemukan hanya beberapa *tender point*, tidak adanya nyeri generalisata dan jarang ditemukan keluhan kelelahan (*fatigue*). Oleh karena itu sindrom ini lebih sering disebut sebagai fibromialgia regional atau terlokalisasi.

Seperti disebut di atas, maka titik nyeri pada sindrom ini lebih tepat disebut sebagai *trigger point*. Perabaan pada *trigger point* akan menyebabkan nyeri yang dirujuk ke daerah di sekitarnya. Kekakuan yang dikeluhkan bersifat regional. Sebagaimana halnya dengan sindrom fibromialgia generalisata, maka berbagai faktor pemberat, seperti udara dingin, suara keras serta faktor emosional, dapat ditemukan; demikian pula adanya berbagai faktor yang memperingan.

Lokasi yang sering dikeluhkan ialah tengkuk (*torticolis* akut atau sindrom kaku tengkuk), pinggang atas dan pinggang bawah. Sindrom ini ditemukan sama banyaknya baik pada pria maupun wanita.

Pengobatan dilakukan dengan menghindari factor pemberat dan latihan peregangan otot. Penyuntikan *trigger point* dengan larutan prokain hidroklorid 1% akan menghilangkan rasa nyeri rujukan untuk beberapa waktu. Prognosis lebih baik dari sindrom fibromialgia karena dapat diharapkan penyembuhan sempurna walaupun sering terjadi kekambuhan (**Tabel 2**).

Tabel 2. Perbedaan antara Sindrom Fibromialgia dengan Sindrom Nyeri Miofascial

Gambaran	Sindrom Fibromialgia	Sindrom Nyeri Miofascial
Ratio seks	Predominan wanita	Pria dan wanita sama
Nyeri	Menyeluruh	Regional
Lelah	Sangat nyata	Biasanya tidak ada
Kaku	Generalisata	Regional
Palpasi	<i>Tender point</i> tersebar luas	<i>Trigger point</i> regional
Pengobatan	Pasien ikut serta Antidepresan tsiklik	Menghindari faktor pemberat Latihan peregangan
Prognosis	Penyakit mundur-maju dengan beberapa disabilitas fungsional	Diharapkan resolusi sempurna walaupun sering kambuh

Sumber

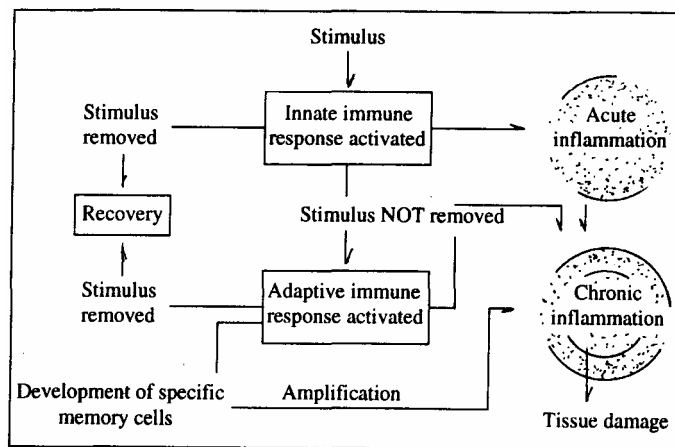
Schumacher HR. *Primer on the Rheumatic Disease. Ninth Edition. Arthritis Foundation. Atlanta GA. 1988 halaman 228.*

GANGGUAN YANG DISERTAI NYERI KEJANG OTOT REFLEKS ATAU SEKUNDER

Dari segi reumatologi, kelompok gangguan ini dapat dibagi dalam dua bagian besar, yaitu nyeri kejang otot yang terjadi akibat inflamasi sendi dan nyeri kejang otot yang terjadi akibat perubahan mekanik (karena ada perubahan postur, deformitas dan penekanan pada saraf). Pembagian ini menurut penulis relatif lebih sederhana karena tidak perlu dilihat jenis penyakitnya. Hal ini dikarenakan apa pun jenis penyakitnya, akibat yang terjadi pada otot hampir sama. Memang kadang-kadang tidak dapat dibedakan apakah nyeri kejang otot yang terjadi akibat inflamasi atau akibat perubahan mekanik, karena kedua keadaan tersebut mungkin saja dapat ditemukan secara bersamaan.

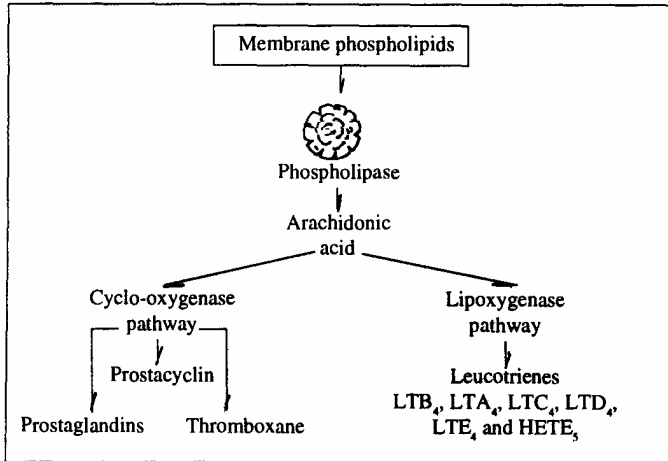
1) Nyeri kejang otot refleks/sekunder akibat inflamasi sendi

Inflamasi merupakan perubahan dinamik sebagai reaksi jaringan tubuh terhadap ancaman dan berbagai stimulus. Proses inflamasi ini karakteristik dengan fenomena kaskade seluler dan humoral. Dikenal dua jenis mekanisme pertahanan tubuh, yaitu *innate (non-specific)* dan *adaptive (specific)*. Setiap jenis terdiri dari faktor sel dan faktor yang larut (*soluble factor*). Inflamasi secara normal merupakan proses yang *self-limiting*. Bila faktor penyebab inflamasi telah dibasmi, maka proses inflamasi akan reda. Bila respon *innate* gagal untuk membasmi faktor pencetus, maka respon adaptif akan aktif sehingga faktor stimulus dapat dilenyapkan dan kaskade inflamasi akan berakhir. Inflamasi kronik terjadi bila faktor yang mencetuskan terjadinya kaskade inflamasi tidak dapat dimusnahkan, atau mekanisme untuk menghentikan proses ini tidak bekerja (**Gambar 3**).



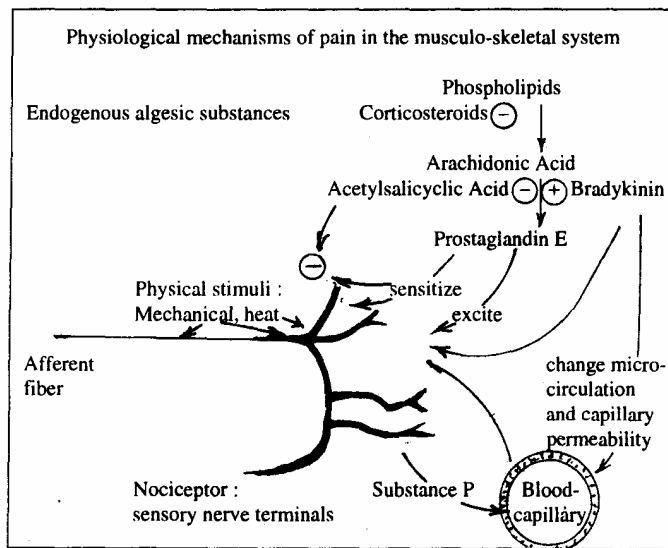
Gambar 3. Inflamasi akut dan inflamasi kronik

Pada kaskade inflamasi akibat kerusakan membran sel akan dilepaskan fosfolipid yang kemudian secara enzimatis akan dihidrolisis menjadi asam arakhidonat, yang kemudian akan dikonversi dalam dua jalur, yaitu siklooksigenase dan lipooksigenase, menjadi prostaglandin, prostasiklin, tromboksan dan leukotrien (**Gambar 4**). Prostaglandin ada bermacam-macam, yaitu PGA, PGB, PGI dan PGE⁽⁹⁾.



Gambar 4. Kaskade Inflamasi dan pembentukan prostaglandin

Nociceptor banyak ditemukan pada akhir dan ujung bebas saraf aferen A delta dan *C-fibers*. Tidak semua ujung serabut saraf aferen tersebut berfungsi sebagai *nociceptor*, karena ada serabut yang bereaksi terhadap rangsangan mekanik dan rangsangan panas. *Nociceptor* sangat peka terhadap rangsangan kimia, yang disebut sebagai *algescic chemical substances*, yang berasal dari endogen, misalnya dari proses inflamasi, trauma atau iskemi. *Algescic chemical substances* tersebut antara lain ialah bradikinin, ion kalsium, serotonin dan prostaglandin. Faktor kimia tersebut seniuanya bersifat vasoaktif yang dapat mengakibatkan vasokonstriksi atau vasodilatasi yang akhirnya meningkatkan permeabilitas kapiler. Efek pada mikrosirkulasi lokal tersebut adalah bagian dari proses inflamasi, yang akan meningkatkan rasa nyeri. Prostaglandin E yang dihasilkan oleh proses inflamasi akan mengadakan interaksi dengan bradikinin untuk mencetuskan rasa nyeri (Gambar 5)⁽³⁾.



Gambar 5. Mekanisme fisiologik nyeri pada system muskuloskeletal

Akibat nyeri tersebut maka salah satu mekanisme refleksi yang terjadi ialah kejang otot lokal dan selanjutnya akan menambah rasa nyeri yang terjadi.

2) Nyeri kejang otot refleksi/sekunder akibat perubahan mekanik

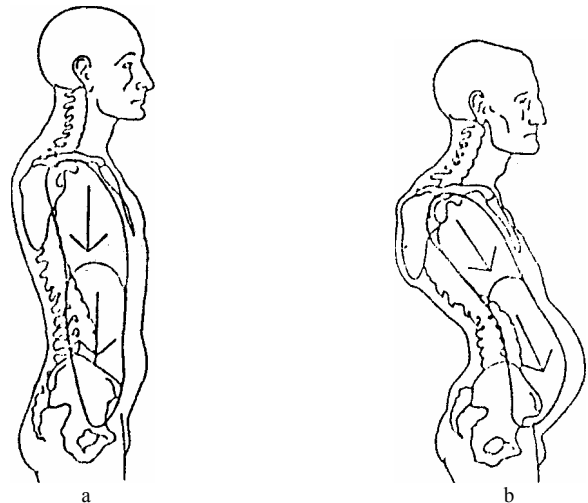
Kelompok ini dapat dibagi dalam dua kelompok bila dihubungkan dengan nyeri yang terjadi pada penyakit reumatik, yaitu nyeri kejang otot sebagai refleksi terhadap gangguan postur dan nyeri kejang otot sebagai refleksi terhadap penekanan saraf. Kelompok gangguan ini memang lebih sering terjadi pada otot paravertebral (di sekitar tulang belakang) dan sering menyebabkan gangguan yang secara mudah dikenal sebagai nyeri pinggang dan nyeri tengkuk.

a) Nyeri kejang otot sebagai refleksi terhadap gangguan postur

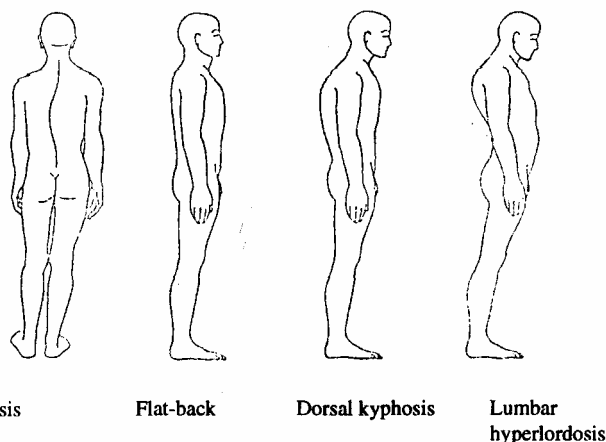
Gangguan postur dapat terjadi karena kelainan pada vertebra sendiri maupun akibat deformitas pada ekstremitas bawah. Deformitas pada ekstremitas bawah, seperti deformitas pada sendi panggul (coxae) dan lutut (genu) akan mengakibatkan perubahan postur.

Postur abnormal akan mengakibatkan perubahan axis penopang berat (*weight-bearing axis*) pada vertebra. Pentingnya postur abnormal sebagai penyebab nyeri muskuloskeletal sering dilupakan.

Sebagian besar perubahan postur memang disebabkan karena kebiasaan, tetapi sebagian lagi dapat diakibatkan penyakit atau deformitas pada ekstremitas bawah. Postur abnormal dapat dikoreksi, baik secara pasif maupun aktif, tetapi pada beberapa kasus tidak dapat dikoreksi. Akibat postur abnormal terjadi kelemahan atau pemendekan satu kelompok otot dan beberapa ligamen; sebaliknya akan mengendorkan kelompok otot/ligamen lainnya. Bila terjadi deviasi, maka sebagian otot, ligamen dan diskus mengalami beban berlebih (Gambar 6). Postur abnormal yang sering dijumpai antara lain skoliosis, punggung rata (*flat-back*), hiperkif dorsal dan hiperlordosis lumbal (Gambar 7).

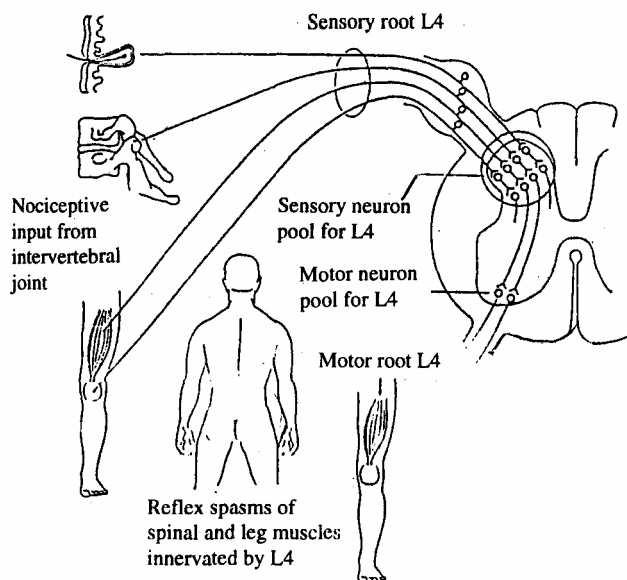


Gambar 6. a. Distribusi normal berat badan pada keadaan fisiologik; b. Pada hiperlordosis kifosis terdapat perubahan yang menyebabkan peregangan pada sekelompok otot dan ligament secara terus menerus.



Gambar 4. Postur abnormal

b) *Nyeri kejang otot sebagai refleks terhadap penekanan saraf*
 Gangguan keadaan ini di bidang reumatologi merupakan keadaan sekunder akibat penyakit sendi degeneratif pada vertebra. Seperti diketahui, penyakit sendi degeneratif atau osteoarthritis terutama menyerang sendi penopang antara lain vertebra servikal, lumbal, panggul, lutut dan pergelangan kaki. Terserangnya vertebra servikal dan lumbal akan menyebabkan terjadi berbagai sindrom (terminologi menurut Wagenhauser), yang dalam makalah ini tidak dibicarakan secara luas, yaitu sindrom vertebral, sindrom radikuler dan sindrom pseudoradikuler. Ketiga sindrom tersebut umumnya diakibatkan penekanan atau iritasi radiks saraf spinal yang disebabkan penyempitan dan foramen intervertebral oleh osteofit, yang mengakibatkan nyeri dan kejang otot (**Gambar 8**).



Gambar 8. Sindrom pseudoradikuler

PENGobatan

Untuk menuju pengobatan yang tepat, maka terlebih dahulu perlu dicari penyebab nyeri kejang otot tersebut, apakah termasuk nyeri kejang otot primer atau sekunder.

Pengobatan nyeri kejang otot primer perlu membedakan apakah akibat sindrom fibromialgia atau sindrom miofascial. Demikian pula pada nyeri kejang otot sekunder, perlu dicari terlebih dahulu penyebab utamanya, kemudian bila mungkin pengobatan ditujukan pada penyebab utama tersebut.

Untuk mengatasi nyeri kejang otot, perlu dilakukan kombinasi antara pengobatan farmakologik dengan pengobatan non farmakologik agar tercapai pengobatan yang sempurna. Pengobatan farmakologik meliputi pengobatan sistemik dan pengobatan secara lokal (**Tabel 3**).

Tabel 3. Pengobatan Farmakologik pada Nyeri Kejang Otot

Pengobatan Sistemik	Pengobatan Lokal
Obat analgesik anti-inflamasi • Analgesik antipiretik • Obat antiinflamasi non-steroid • Analgesik narkotik	• Anestetik lokal • Steroid • Obat antiinflamasi non-steroid topikal
Relaksan otot • Pada tingkat otot • Pada tingkat neuromuskuler • Pada tingkat spinal • Pada tingkat supraspinal	
Obat psikotropik • Antidepresan • Neuroleptik • <i>Minor Tranquilizer'</i> Lain-lain • Calcitonin • Penyekat beta	

Sumber: Emre M. *Painful Muscle Spasms. Clinical Research, Sandoz, Basle, halaman 37.*

Makalah ini tidak membahas secara terinci tentang cara kerja obat tersebut di atas, tetapi hanya terbatas pada penggunaan obat tersebut pada berbagai keadaan yang disertai dengan kejang otot. Pada **Tabel 4** dapat dilihat manfaat berbagai obat tersebut terhadap nyeri dan kejang otot pada berbagai sindrom klinis⁽¹⁰⁾.

Seperti telah disebut di atas, maka pada sindrom fibromialgia, penggunaan obat analgetik dan anti inflamasi non-steroid maupun relaksan otot tidak banyak manfaatnya untuk jangka panjang; penggunaan antidepresan trisiklik banyak membantu. Sebaliknya pada sindrom miofascial, penyuntikan anestetik lokal pada *trigger point* akan sangat membantupenderita. Pada keadaan ini OAINS dan analgetik ringan dapat membantu untuk jangka waktu tertentu.

Pada artritis reumatoid dan artritis inflamasi lainnya, yang paling bermanfaat adalah obat anti inflamasi non-steroid yang akan mematahkan rantai inflamasi dan sekaligus menghilangkan nyeri dan kejang otot yang terjadi, obat-obatan lainnya tidak bermanfaat.

Pada osteoarthritis aktif yang disertai inflamasi sendi yang nyata yang paling bermanfaat adalah OAINS, sedangkan pada keadaan kronik yang disertai nyeri mekanik, maka OAINS

Tabel 4. Manfaat Berbagai Obat pada Berbagai Sindrom Klinik terhadap Nyeri dan Kejang Otot

Penyakit	OAINS	Analgetik ringan	Analgetik narkotik	Obat Psikotropik	Relaksan otot	Calcitonin
Fibromialgia						
* Lokal	+	++	(+)	+	(+)	(+)
* Generalisata	+	+	-	+	+	-
Artritis reumatoid	++	+	-	-	-	?
Osteoartritis						
* A cljf	++	(+)	(+)	-	-	?
* Kronik	++	++	(+)	+		-
Penyakit spinal						
* Sindrom vertebra	+	++	+	+	++	-
* Sindrom radikuler	+	+	+	+	++	-
* Osteoporosis	+	++	+	+	++	++
* Inflamasi	++	-	-	-	+	-

Keterangan : ++ = sangat bermanfaat; + = bermanfaat; (+) = diragukan manfaatnya; (?) = manfaat masih dipertanyakan; - = tidak bermanfaat

Sumber : Modifikasi dari Felder M. *Medical Treatment of Muscle Spasm and Pain*. Dalam : *Muscle Spasm and Pain*. Emre M. and Mathies M. ed. The Parthenon Publishing Group. New Jersey, 1987, halaman 95.

paling bermanfaat dan kombinasi dengan analgetik dan relaksan otot dapat membantu mengurangi nyeri dan spasme otot.

Bila deformitas sangat nyata, baik pada artritis reumatoid maupun pada osteoartritis, maka penggunaan obat-obatan tidak banyak manfaatnya untuk menghilangkan nyeri. Pada keadaan ini yang paling bermanfaat adalah tindakan operatif.

Pada gangguan spinal yang disertai sindrom radikuler, maka kombinasi penggunaan OAINS dengan relaksan otot sangat membantu untuk mengurangi nyeri dan spasme otot. Calcitonin merupakan obat yang paling bermanfaat pada osteoporosis, baik untuk mengatasi osteoporosis maupun untuk mengatasi nyeri yang diakibatkannya. Perlu disadari bahwa obat-obatan tersebut di atas sangat diperlukan pendenta untuk menghilangkan nyeri. Dengan demikian program latihan fisik untuk memperluas gerak sendi dapat segera dimulai.

Pengobatan non farmakologik yang sebenarnya merupakan program terapi fisik dan rehabilitasi adalah cara pengobatan lain untuk mengatasi masalah nyeri dan kejang otot, di samping untuk memperluas lingkup gerak sendi⁽¹¹⁾.

Jenis terapi fisik yang sering digunakan ialah:

- 1) Pemanasan : dangkal & dalam
- 2) Pendinginan
- 3) *Transcutaneous electrical nerve stimulation*
- 4) Pijat
- 5) Latihan fisik
- 6) Manipulasi
- 7) Akupunktur

Dalam makalah ini tidak dibahas mekanisme kerja terapi fisik di atas. Yang perlu diketahui adalah, bahwa terapi fisik sangat membantu penderita mengatasi rasa nyeri. Dengan demikian penggunaan obat dapat dibatasi, sehingga efek samping obat yang tidak diharapkan dapat dikurangi.

KESIMPULAN

Nyeri merupakan salah satu masalah utama bagi penderita

penyakit reumatik di samping keluhan lain seperti bengkak sendi, nyeri gerak, kaku sendi, gangguan fungsi dan deformitas. Kejang otot merupakan pula salah satu masalah penderita reumatik yang sering dilupakan karena dokter menduga nyeri yang dikeluhkan penderita hanya disebabkan oleh radang sendi.

Kejang otot pada penderita penyakit reumatik secara garis besar dapat dibagi dalam dua kelompok menurut ada/tidaknya faktor pencetus atau penyebab. Kelompok pertama ialah penderita dengan kejang otot yang disertai nyeri tanpa ditemukan adanya faktor penyebab atau pencetus yang menyebabkan terjadinya kejang otot. ini termasuk dalam kelompok yang disebut sebagai nyeri kejang otot primer. Contoh yang khas dari kelompok ini ialah sindrom fibromialgia. Kelompok kedua ialah kelompok di mana kejang otot yang terjadi sebagai akibat inflamasi atau gangguan mekanik (deformitas, postur abnormal dan penekanan saraf). Kelompok ini disebut sebagai nyeri kejang otot sekunder.

Sebagaimana diketahui, inflamasi akan menyebabkan terjadinya kejang otot dan selanjutnya akan menambah keluhan nyeri. Siklus inflamasi-nyeri-kejang otot-nyeri ini sering memperberat keluhan penderita. Di lain pihak, terjadinya nyeri mekanik akibat perubahan postur, deformitas, penekanan saraf sering pula menyebabkan kejang otot dan selanjutnya akan menambah keluhan nyeri. Siklus gangguan postur/deformitas/penekanan saraf - nyeri mekanik - kejang otot - nyeri ini akan menambah gangguan fungsi dari bagian yang terserang dan selanjutnya dapat menyebabkan gangguan fungsi penderita secara keseluruhan.

Keadaan tersebut di atas memerlukan pengobatan farmakologik dengan berbagai macam obat anti-inflamasi non-steroid, obat analgetik, obat relaksan otot, obat psikotropik dan pengobatan non-farmakologik, yang sebenarnya merupakan program terapi fisik/rehabilitasi, seperti penggunaan pemanasan, pendinginan, TENS, pijat, latihan fisik dan sebagainya agar tercapai pengobatan yang lengkap.

KEPUSTAKAAN

1. Darmawan J. Rheumatic Conditions in the Northern Part of Central Java. An Epidemiological Survey. Proefschrift. Rotterdam: Erasmus Universitet 1988.
2. Sub Bagian Reumatologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Data penderita di Poliklinik. Unpublished.
3. Zimmerman M. Physiological mechanism of pain in the musculoskeletal system. Dalam: Muscle Spasm and Pain. Emre M, Mathies M. (eds). New Jersey: The Parthenon Pubi Group, 1987; hal. 7-17.
4. Emre M. Painful Muscle Spasms. Clinical Research. Basle: Sandoz.
5. Mathias II. Problems of terminology. Dalam: Muscle Spasm and Pain. Emre M, Mathies M. (eds). New Jersey: The Parthenon Publ Group, 1987; hal. 1-3.
6. Schumacher HR. Primer on the Rheumatic Disease. Ninth ed. Atlanta GA: Arthritis Foundation, 1988; hal. 227-229.
7. Wolfe FW. Fibromyalgia: the clinical syndrome. Rheum Dis Clin N Am 15(1): 1-18.
8. Campbell SM. Regional myofascial pain syndromes. Rheum Dis Clin N Am 15(1): 31-44.
9. Maini N. Inflammation and Arthritis. New York: Pfizer International Inc. 2-5.
10. Felder M. Medical treatment of muscle spasm and pain. Dalam: Muscle Spasm and Pain. Emre M, Mathies M. (eds). New Jersey: The Parthenon Piibl;Group, 1987; hal. 89-96.
11. Forner Valero JV. Physical therapy of muscle spasm and pain. Dalam: Muscle Spasm and Pain. Emre M, Mathies M. (eds). New Jersey: The Parthenon Publ Group, 1987; hal. 125-132..



Rehabilitasi Medik pada Osteoartritis

Angela B.M. Tulaar

Unit Rehabilitasi Medik Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

PENDAHULUAN

Rematik adalah salah satu penyakit yang dapat membuat orang tidak berdaya, tidak dapat melakukan aktivitas kehidupan sehari-hari dan kadang-kadang terpaksa bergantung kepada orang lain.

Osteoartritis termasuk penyakit reatik yang sering dijumpai dan kadang-kadang juga cukup mengganggu aktivitas kita.

Rehabilitasi medik merupakan bagian dari penatalaksanaan osteoartritis dengan tujuan menghindari atau mengurangi gangguan dan cacat menjadi seminimal mungkin dan mengembalikan kemampuan fungsi semaksimal mungkin sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup dan kemandirian seseorang.

Di dalam makalah ini akan dibahas intervensi rehabilitasi medik pada penatalaksanaan menyeluruh osteoartritis.

DEMOGRAFI, ETIOLOGI DAN PATOFISIOLOGI

Osteoartritis adalah bentuk artritis atau ‘rematik’ yang paling sering dijumpai, dikenal dengan singkatan OA. Kejadiannya meningkat dengan usia, terlihat pada pemeriksaan radiologis tangan dimana 7% pria dan 2% wanita berumur 18–24 tahun menunjukkan gejala OA sedangkan pada usia 75–79 tahun rata-rata semua mempunyai tanda-tanda OA. Di bawah 45 tahun pria lebih sering terserang daripada wanita tetapi di atas 45 tahun wanita lebih sering mendapat OA dan cenderung lebih berat daripada pria.

Penyakit ini asimemis, tidak meradang (*non inflammatory*) dan tidak ada komponen sistemik. Osteoartritis adalah suatu kelainan berupa proliferasi tulang pada batas sendi dan tulang subkondral akibat deteriorasi tulang rawan sendi.

Penyebab degenerasi tulang rawan tidak diketahui tetapi mungkin termasuk:

a) kerusakan *framework* kolagen karena *fatigue* (kelelahan)

dan abrasi.

b) perubahan pada sintesis proteoglikan atau degradasinya.

c) defek (kerusakan) pada fungsi cairan sinovial dan kondrosit.

Beberapa faktor lain yang mungkin mempengaruhi progresifitas OA seperti:

1. Lokasi lesi
2. Jumlah beban pada tulang rawan
3. Resiliensi tulang
4. Kelainan sendi yang sudah ada (*pre-existing*)
5. Umur
6. Berat badan
7. Olahraga yang menghasilkan mikrofraktur berulang.
8. Keturunan

Pada OA Primer, beberapa sendi yang terserang menurut urutan menurun adalah sendi lutut, sendi MTP I (Metatarso Phalangeal) sendi DIP (Distal Inter Phalangeal), sendi CMC (Carpo Metacarpal), panggul, leher dan lumbal (punggung). Siku dan bahu jarang kecuali pada OA sekunder akibat cedera fraktur atau yang berhubungan dengan pekerjaan.

MASALAH DAN INTERVENSI REHABILITASI

Gangguan utama fungsi terjadi akibat keterlibatan sendi penunjang berat seperti lutut yang menyebabkan nyeri dan menghambat gerak. Berikutnya adalah keterlibatan punggung. Artritis sendi CMC (Carpo MetaCarpal) yang bermakna dapat menyulitkan pekerjaan yang menggunakan tangan (*manual*). Peradangan osteoartritis erosif dengan nyeri, bengkak dan kemerahan pada sendi PIP dan DIP (Proximal dan Distal Interfalangeal) menyempitkan RA mengganggu ADL (*Activities of Daily Living*) yaitu aktivitas hidup sehari-hari.

Karena OA pada dasarnya adalah proses degeneratif maka nyeri biasanya lokal disebabkan oleh penyimpangan biomekanik

dari sendi yang terlibat, serta stres dan tegangan pada struktur periartikuler, yaitu tendon, otot dan saraf, sehingga menyebabkan nyeri radiasi ke tempat lain. Nyeri khususnya dapat disebabkan karena elevasi periosteal oleh spur, mikrofraktur trabekuler dan distensi kapsuler dengan akumulasi cairan dan penyakit yang berkaitan dengan deposisi (penimbunan) kristal.

Intervensi rehabilitasi mencakup:

- 1) Pengurangan rasa nyeri.
- 2) Pemeliharaan serta pemulihan rentang sendi (ROM) dan kekuatan otot.
- 3) Pengurangan beban sendi.
- 4) Pencegahan atau pengurangan kontraktur.
- 5) Pemeliharaan susunan/ke segarisan sendi.

Istirahat merupakan tindakan awal dalam mengatasi nyeri terutama pada radang yang akut. Istirahat bersifat:

- Istirahat sistemik/total (tempat tidur)
 - Istirahat lokal dengan bantuan bidai
 - Istirahat selingan (waktu tertentu selama pagi dan siang hari)
- Keuntungan:

- Istirahat lokal; telah dibuktikan adanya peningkatan kekuatan jaringan ikat dan sendi serta penurunan integritas tulang rawan; perubahan terjadi setelah 1–2 bulan.
- Istirahat sistemik; dapat menyebabkan dekondisi, osteoporosis, hiperkalsemia/hiperkalsiuria, atrofi dan kelemahan otot, intoleransi ortostatik, ataksia, penurunan volume jantung dan isi sekuncup (*stroke volume*) serta peningkatandenyut nadi.

Beberapa peneliti menemukan penurunan *lean body mass* setelah istirahat selama 2–3 minggu akibat atrofi otot⁽³⁾.

Keuntungan:

- Istirahat lokal; telah didemonstrasikan berkurangnya peradangan apabila sendi yang meradang diistirahatkan dalam bidai selama 1 minggu atau lebih⁽⁴⁾.
- Istirahat sistemik; beberapa penelitian telah melaporkan perbaikan menyeluruh pada penderita rheumatoid arthritis yang dirawat di rumah sakit selama 1–10 minggu adalah rasional. Perawatan di rumah sakit untuk penderita dengan sendi yang sangat meradang diperlukan apabila rawat jalan dan perawatan rumah tidak cukup. Sendi yang parah membaik setelah 1–2 minggu perawatan rumah sakit⁽⁵⁾.

Latihan atau *exercise* diketahui:

- Meningkatkan dan mempertahankan rentang sendi (ROM = *Range of Motion*);
- Mengajar kembali (re-edukasi) dan menguatkan otot;
- Meningkatkan ketahanan statik dan dinamik;
- Memungkinkan sendi berfungsi secara biomekanik lebih baik;
- Meningkatkan fungsi menyeluruh dan rasa-nyaman penderita.

Penderita arthritis yang dipertahankan diam terus akan kehilangan 30% massa otot dalam seminggu dan hingga 5% kekuatan otot perhari^(6,7).

Program latihan harus memperhatikan beberapa hal seperti :

- Derajat radang sendi
- Penyimpangan mekanik

- Efusi sendi (cairan sendi berlebihan)
 - Kondisi otot sekitar
 - Tingkat ketahanan umum penderita
 - Kondisi sistem kardiorespirasi
- Latihan terdiri dari :

1. Latihan Pasif
2. Latihan Aktif
3. Latihan Penguatan
4. Latihan Ketahanan (*Endurance*)
5. Latihan Peregangan (*Stretching*)
6. Latihan Rekreasi

Fisher mendapat perbaikan kekuatan otot, ketahanan dan kecepatan pada penderita OA lutut yang diberi program latihan selama 4 bulan, 3 kali seminggu. Peningkatan fungsi otot berhubungan dengan berkurangnya ketergantungan, kesulitan dan nyeri⁽⁸⁾.

MODALITAS TERAPI

Sebagai penunjang maka terapi lain diberikan berupa:

- Terapi panas
- Terapi dingin
- Terapi listrik
- Terapi air
- Terapi laser

Pemakaian terapi panas untuk mengurangi nyeri pada artritis telah lama dikenal. Panas akan mengurangi nyeri; mengurangi spasme otot, mengurangi kekakuan sendi, menambah ekstensibilitas tendon.

Kompres dingin pada sendi rheumatoid akan menghambat aktivitas kolagenase di dalam sinovium. Dingin juga mengurangi spasme otot⁽⁸⁾.

Terapi listrik TENS (*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*) digunakan untuk mengurangi nyeri melalui kerjanya menaikkan ambang rangsang nyeri.

Air sebagai terapi digunakan terutama dalam memberikan latihan. Daya apung air akan membuat bagian atau ekstremitas yang direndam sehingga sendi lebih muda digerakkan. Selain itu, suhu air yang hangat membantu mengurangi rasa nyeri.

Terapi laser pada dekade terakhir ini mulai populer digunakan pada artritis untuk mengurangi nyeri.

Ortosis atau alat bantu atau Bidai diberikan untuk :

- Mengurangi beban sendi
- Menstabilkan sendi
- Mengurangi gerakan sendi
- Memelihara sendi pada posisi fungsi maksimal
- Mencegah deformitas

Peralatan penunjang dan adaptif adalah beberapa peralatan dasar yang telah dimodifikasi agar dapat digunakan oleh penderita dalam melakukan aktivitas hidup sehari-hari. Peralatan ini berfungsi membantu penderita melakukan aktivitas hidup sehari-hari dengan menyesuaikan dan mengkompensasi keterbatasan gerak sendi dan nyeri serta meningkatkan kemandiriannya. Peralatan tersebut harus mudah dibeli, murah, mudah digunakan dan memperbaiki fungsi penderita, misalnya untuk ber-

jalan dan berpindah tempat (transfer), makan, minum, berpakaian, dan kebersihan diri.

Edukasi merupakan hal yang penting bagi penderita terutama tentang perjalanan penyakit dan kemungkinan dampaknya terhadap gaya hidup, pekerjaan serta aktivitas santai penderita.

Untuk proteksi atau pemeliharaan sendi (*Joint Protection*) dikenal 12 prinsip sebagai berikut:

- 1) Memakai sendi yang terkuat atau terbesar untuk melakukan tugas.
- 2) Membagi beban pada beberapa sendi.
- 3) Gunakan setiap sendi pada posisi yang paling stabil dan fungsional.
- 4) Gunakan mekanisme tubuh yang baik.
- 5) Kurangi tenaga yang diperlukan untuk melakukan pekerjaan.
- 6) Hindari terlalu lama mempertahankan posisi sendi yang sama.
- 7) Usahakan gerakan sendi penuh dan lengkap dalam aktivitas sehari-hari.
- 8) Hindari posisi dan aktivitas sendi.
- 9) Organisasikan pekerjaan.
- 10) Seimbangkan pekerjaan dan istirahat.
- 11) Gunakan penyimpanan yang efisien.
- 12) Hilangkan tugas yang tidak penting.

Hemat energi merupakan hal yang penting untuk memaksimalkan fungsi terutama pada reumatik yang sistemik dan disertai *fatigue* atau kelelahan. Mekanisme hemat energi termasuk :

- Maksimalisasi fungsi biomekanik sendi untuk mengefektifkan ambulasi dan fungsi tangan yang efisien energi, misalnya dengan penggunaan ortosis dan alat bantu yang tepat.
- Penggunaan peralatan adaptif dan pakaian yang tepat.
- Rancangan lingkungan yang tepat.
- Periode istirahat di siang hari.
- Mempertahankan gerak sendi dan kekuatan.
- Mempertahankan sikap yang tepat.

Intervensi psikososial diperlukan pada penderita yang menunjukkan gejala reaksi menyangkal, represi dan depresi serta marah. Hal ini terjadi apabila penyakitnya terutama rasa nyeri sangat mengganggu sehingga selain mengatasi rasa nyeri ia harus menyesuaikan dengan keterbatasan fungsi ataupun deformitas baik karena penyakit maupun akibat sampingan obat;

juga reaksi teman, anggota keluarga dan masyarakat.

Bantuan psikologis bagi penderita dan keluarga sering diperlukan dan dapat diberikan dalam bentuk terapi kelompok.

Penyesuaian seksual adalah salah satu masalah yang sering harus dihadapi penderita rematik osteoarthritis yang mengalami gangguan keterbatasan sendi daerah panggul, lutut, bahu, tangan dan punggung, di samping rasa nyeri. Masalah ini memerlukan penanganan tersendiri misalnya edukasi atau penyuluhan tentang sikap atau posisi yang tepat yang disarankan untuk gangguan sendi tertentu.

PENUTUP

Telah dibahas tentang intervensi rehabilitasi medik pada penderita osteoarthritis. Walaupun penyakit ini progresif dengan usia dan tidak dapat dihambat atau disembuhkan, namun demikian upaya rehabilitasi medik di samping obat-obatan dan tindakan bedah dapat membantu penderita tetap hidup aktif dengan osteoarthritisnya serta sedapat mungkin mempertahankan kualitas hidup yang baik.

KEPUSTAKAAN

1. Hicks JE, Gerber LH. Rehabilitation of the Patient with Arthritis and Connective Tissue Disease. In: Delisa JA (ed) Rehabilitation Medicine Principles and Practice. Philadelphia: JR Lippincott, 1988; pp 765-794.
2. Meachim O, Brooke O. Pathology of OA in Osteoarthritis : Diagnosis and Management, pp 29-39. Moscovitz Ret al (eds) : Philadelphia, Saunders, 1984.
3. Greenleaf JE, Bernauer EM, Juhos iT, et al. Effects of exercise on fluid exchange and body composition in man during 14 day bed rest. J Appl. Physiol 1977; 43: 126-32.
4. Nicholas JJ, Ziegler G. Cylinder Splints : Their use in the treatment of arthritis of the knee. Arch Phys Med Rehabil 1977; 58: 264-67.
5. Lee P, Kennedy AC, Anderson J, Buchanan WW. Benefits of hospitalization in rheumatoid arthritis. QJ Med (New Series) 1977; 43: 205-214.
6. Kohke F. The effects of limitation of activity upon the human body. JAMA 1966; 196: 825-830.
7. Muller EA. Influence of training and activity on muscle strength, Arch Phys Med 1970; 51: 449-62.
8. Fisher NM, Pendergast DR, Greshani GE, Calkins E. Muscle Rehabilitation: Its effects on muscular and functional performance of patients with knee osteoarthritis. Arch Phys Med Rehabilitation, 1991; 72(6): 367-74.
9. Miglietta O. Action of cold on spasticity. ImJ Phys Med 1973; 52: 198-202.
10. Long K, Fries JF. The Arthritis Helpbook, Addison-Wesley Publ. Co. Reading, Massachusetts, 1980.

Many acquaintances, but few friends
(Johnson)

Osteoarthritis dari Segi Neurologi

R.T. Rumawas

Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Rumah Sakit Dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta
Pusat Kajian Otak Indonesia, Jakarta

Osteoarthritis (Sin.: osteoarthrosis, *hyperostrophic arthritis*, *degenerative joint disease*) adalah gangguan sendi berupa :

- Penipisan dan kerusakan pada tulang rawan sendi yang progresif,
- Sekunder: sklerosis dan pembentukan osteofit dengan akibat hilangnya fungsi persendian.

Sebutan arthritis atau arthrosis tergantung pada segi pandangan. Yang menganggap inflamasi adalah sekunder menyebutnya osteo- arthrosis, yang menganggap inflamasi yang primer menyebutnya osteoarthritis.

Osteoarthritis primer jika penyebabnya tidak diketahui atau dianggap hereditas dan osteoarthritis sekunder jika penyebabnya diketahui.

KLASIFIKASI

- A. Primer : 1. Perifer (umum)
2. Spinal
- B. Sekunder : 1. Kongenital
2. Metabolik
3. Trauma
4. Inflamasi
5. Endokrin
6. Degenerasi

Menurut lokasi OA dibagi juga dalam:

1. OA perifer
2. OA spinal.

PATOLOGI DAN PENYEBAB

Pada permulaan terjadi fibrilasi, penipisan dan robekan lapisan tulang rawan. Kemudian sekunder terjadi perubahan tulang di bawahnya berupa osteofit, kista dan sklerosis yang menyebabkan hilangnya lapisan tulang rawan, disorganisasi permukaan tulang sendi, fibrosis pada kapsula, ankilosis dan hilangnya fungsi persendian.

Faktor predisposisi adalah tiap kondisi yang menyebabkan kerusakan pada permukaan sendi yang mengganggu artikulasi : trauma, fraktura, inflamasi, obesitas, kristal deposit (asam urat), perdarahan (hemofilia), dan lain-lain.

KELUHAN DAN GEJALA

Umumnya terdapat pada manula. Gejala utama adalah rasa nyeri terutama waktu istirahat sesudah sendi bersangkutan banyak digunakan.

Kaku sendi pada pagi hari dan sesudah istirahat. Dalam keadaan akut terdapat pembengkakan tulang, nyeri tekan, rasa panas lokal, krepitasi dan pembatasan gerakan.

Gangguan fungsi, karena gangguan gerakan pada sendi yang terserang.

Deformitas, juga karena kerusakan sendi, tulang rawan, tulang osteofit dan benjolan-benjolan Heberden (*DIP-joint*) dan Bouchard (*PIP-joint*) pes varus dan hallux valgus.

DISTRIBUSI

Osteoarthritis adalah penyakit khronis-progresif yang sering terdapat, terutama pada manula. Secara radiologis pada 80% dari populasi terdapat tanda-tanda osteoarthritis yang dengan meningkatnya umur frekuensinya meningkat dengan tajam. Umumnya pada wanita dan pria terdapat sama banyaknya hanya pada umur di bawah 45 tahun lebih banyak pada pria dan di atas 45 tahun lebih banyak pada wanita.

Prevalensi tidak terpengaruh oleh iklim, lokasi geografis maupun faktor etnis.

Distribusi anatomis(1)

- A. Osteoarthritis umum (OAU):
- Bilateral 80%
 - Monoartikuler ± 10%
 - Sendi lutut ± 75%

- Tangan dan jari-jari ± 60%
 - Kaki ± 40%
 - Panggul ± 25%
 - Bahu ± 15%
- B. Osteoarthritis Spinal (OAS):
- Lumbal 30%
 - Cervical 20%

OSTEOARTHRITIS SPINAL

Jarang ditemukan di bawah umur 30 tahun, sesudah 45 tahun ditemukan lebih sering dan pada manula ditemukan pada kurang lebih 80% secara otopsi. Terdapat predileksi terhadap bagian-bagian kolumna vertebralis yang lebih mobil seperti di daerah servikal bawah (C₄-C₇) dan di daerah lumbosakral. Mobilitas lebih besar di bagian-bagian ini menyebabkan daerah ini lebih rentan terhadap *strain* dan trauma.

Arthritis progresif dan degeneratif pada sendi facet (zygoapophyseal) berakibat pembentukan penebalan pinggir vertebrae dan pembentukan osteofit yang menonjol ke dalam foramina intervertebrales hingga lubang ini menjadi sempit. Destruksi progresif diskus intervertebrales, menipisnya tulang rawan vertebrae, sklerosis dan rusaknya lapisan tulang di bawah lapis tulang rawan menyebabkan ruangan intervertebral menjadi lebih sempit dan turut menyebabkan menyempitnya foramina intervertebrales. Selain konstiksi foramina intervertebrales, osteofit dapat juga menyebabkan konstiksi kanalis spinalis. Spinal stenosis dapat menekan medulla spinalis dan menyebabkan mielopati.

Tekanan pada pembuluh darah (arteria dan vena) menyebabkan kongesti, iritasi dan kerusakan serabut-serabut radices dan Nn. spinales. Di daerah leher dikenal sebagai *cervical syndrome* dan di daerah lumbal dapat menjadi salah satu sebab dari lumbago (*low back pain*).

CERVICAL SYNDROME

Nyeri di tengkuk dapat timbul mendadak akibat trauma atau terjadi perlahan-lahan. Rasa nyeri sering menjalar ke bahu atau lengan atas. Jika terasa di bagian dalam sukar dilokalisasi. Tekanan pada radices menyebabkan rasa tebal dan paresthesia. Gerakan leherjadi terbatas dan sering disertai krepitasi dan rasa nyeri. Gangguan akibat tekanan mendadak pada a. vertebralis dapat menimbulkan, nyeri kepala, vertigo, tinnitus atau *drop attacks*.

Foto Rontgen dengan proyeksi AP, lateral dan *oblique* dapat memperlihatkan spondylosis, osteofit dan penyempitan foramen intervertebralis. Akan tetapi gambaran rontgenologis tidak se-

lalu sesuai dengan keluhan dan gejala klinis.

Terapi

Proteksi terhadap trauma batang leher, membatasi gerakan fleksi dan rotasi, kalau perlu dengan *cervical collar*. Traksi, diatermi dan *ultrasound* dapat bermanfaat.

Terhadap rasa nyeri diberi analgetik, NSAID dan anti-depresan.

Spinal stenosis

Penyempitan kanalis vertebralis selain disebabkan oleh kelainan kongenital dapat disebabkan hipertrofi sendi facet. Karena osteoarthritis di daerah servikal, thorakal maupun lumbal.

Gejala utama adalah nyeri radix, paraesthesia dan kelemahan pada waktu berdiri lama atau berjalan (*neurogenic claudication*) yang berkurang kalau duduk, membungkuk atau tiduran.

Gejala neurologis terutama timbul pada waktu jalan dan test Lasegue berbeda pada HNP, di sini negatif. Lambat laun dapat menyebabkan gejala-gejala myelopati berupa rasa nyeri, paraesthesia, gejala-gejala motoris dan otonom. Foto Rontgen, myelo-CT atau MRI dapat memastikan diagnosis.

Terapi operatif, laminektomi dan dekompresi dapat menghilangkan keluhan dan gejala-gejala.

NYERI PUNGGUNG BAWAH (LOW BACK PAIN)

Suatu keluhan yang sering ditemukan dapat disebabkan selain trauma (*Strain*), infeksi tulang dan alat-alat dalam dapat disebabkan juga oleh penyakit degeneratif pada tulang seperti osteoarthritis, spondyloarthritis dan hernia nucleus pulposus. Selain pemeriksaan klinis neurologis, foto Rontgen, myelo-CT dan MRI dapat membantu menetapkan diagnosis.

Terapi

Umumnya dimulai secara konservatif dengan istirahat di tempat, analgetika, NSAID, relaksan otot dan antidepresan. Jika tidak berhasil baru dipikirkan intervensi operatif sesudah penyebab dan lokasinya ditetapkan.

KEPUSTAKAAN

1. Moll JMH. Rheumatology in Clinical Practice.
2. Bullough PG, Boachie-Adjei O. Atlas of Spinal Diseases.
3. Shipley. A Colour Atlas of Rheumatology.
4. Cotta. Orthopaedics.
5. Lindsay KW, Bone I, Callendar R. Neurology and Neurosurgery Illustrated.
6. Beary III JF et al (Eds). Manual of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders.



Cerebral Palsy Ditinjau dari Aspek Neurologi

I Made Oka Adnyana

Laboratorium/UPF Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/
Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar

PENDAHULUAN

Cerebral palsy adalah suatu gangguan atau kelainan yang terjadi pada suatu kurun waktu dalam perkembangan anak, mengenai sel-sel motorik di dalam susunan saraf pusat, bersifat kronik dan tidak progresif akibat kelainan atau cacat pada jaringan otak yang belum selesai pertumbuhannya^(1,2) Walaupun lesi serebral bersifat statis dan tidak progresif, tetapi perkembangan tanda-tanda neuron perifer akan berubah akibat maturasi serebral.

Yang pertama kali memperkenalkan penyakit ini adalah William John Little (1843), yang menyebutnya dengan istilah *cerebral diplegia*, sebagai akibat prematuritas atau afksia neonatorum. Sir William Olser adalah yang pertama kali memperkenalkan istilah *cerebral palsy*, sedangkan Sigmund Freud menyebutnya dengan istilah *Infantile Cerebral Paralysis*.

Walaupun sulit, etiologi *cerebral palsy* perlu diketahui untuk tindakan pencegahan. Fisioterapi dini memberi hasil baik, namun adanya gangguan perkembangan mental dapat menghalangi tercapainya tujuan pengobatan.

Winthrop Phelps menekankan pentingnya pendekatan multi-disiplin dalam penanganan penderita *cerebral palsy*, seperti disiplin anak, saraf, mata, THT, bedah tulang, bedah saraf, psikologi, ahli wicara, fisioterapi, pekerja sosial, guru sekolah luar biasa. Di samping itu juga harus disertakan peranan orang tua dan masyarakat^(3,4).

ANGKA KEJADIAN

Dengan meningkatnya pelayanan obstetrik dan perinatologi dan rendahnya angka kelahiran di negara-negara maju seperti Eropa dan Amerika Serikat angka kejadian *cerebral palsy* akan menurun⁽⁵⁾. Namun di negara-negara berkembang, kemajuan tektologi kedokteran selain menurunkan angka kematian bayi risiko tinggi, juga meningkatkan jumlah anak-anak dengan gangguan perkembangan.

Adanya variasi angka kejadian di berbagai negara karena pasien *cerebral palsy* datang ke berbagai klinik seperti klinik saraf, anak, klinik bedah tulang, klinik rehabilitasi medik dan sebagainya. Di samping itu juga karena para klinikus tidak konsisten menggunakan definisi dan terminologi *cerebral palsy*.

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi insidensi penyakit ini yaitu: populasi yang diambil, cara diagnosis dan ketelitiannya. Misalnya insidensi *cerebral palsy* di Eropa (1950) sebanyak 2,5 per 1000 kelahiran hidup⁽⁶⁾, sedangkan di Skandinavia sebanyak 1,2 - 1,5 per 1000 kelahiran hidup⁽⁷⁾. Gilroy memperoleh 5 dan 1000 anak memperlihatkan defisit motorik yang sesuai dengan *cerebral palsy*⁽⁸⁾; 50% kasus termasuk ringan sedangkan 10% termasuk berat. Yang dimaksud ringan ialah penderita yang dapat mengurus dirinya sendiri, sedangkan yang tergolong berat ialah penderita yang memerlukan perawatan khusus; 25% mempunyai intelegensi rata-rata (normal), sedangkan 30% kasus menunjukkan IQ di bawah 70; 35% disertai kejang, sedangkan

Disampaikan pada temu ilmiah dalam rangka HUT ke VII Klinik Tumbuh Kembang, Lab IKA/FK Unud RSUP. Denpasar. tanggal 17 April 1993.

50% menunjukkan adanya gangguan bicara. Laki-laki lebih banyak daripada wanita (1,4:1,0). Insiden relatif *cerebral palsy* yang digolongkan berdasarkan keluhan motorik adalah sebagai berikut: spastik 65%, atetosis 25%, dan rigid, tremor, ataktik 10%⁽⁹⁾.

ETIOLOGI

Penyebab *cerebral palsy* dapat dibagi dalam tiga periode^(6,8,10) yaitu:

1) **Pranatal :**

- a) Malformasi kongenital.
- b) Infeksi dalam kandungan yang dapat menyebabkan kelainanjanin (misalnya; rubela, toksoplamosis, sifihis, sitomegalovirus, atau infeksi virus lainnya).
- c) Radiasi.
- d) Tok gravidarum.
- e) Asfiksia dalam kandungan (misalnya: solusio plasenta, plasenta previa, anoksi maternal, atau tali pusat yang abnormal).

2) **Natal :**

- a) Anoksialhipoksia.
- b) Perdarahan intra kranial.
- c) Trauma lahir.
- d) Prematuritas.

3) **Postnatal :**

- a) Trauma kapitis.
- b) Infeksi misalnya : meningitis bakterial, abses serebri, tromboflebitis, ensefalomielitis.
- c) *Kern icterus*.

Beberapa penelitian menyebutkan faktor prenatal dan perinatal lebih berperan daripada faktor pascanatal. Studi oleh Nelson dkk (1986) (dikutip dari 13) menyebutkan bayi dengan berat lahir rendah, asfiksia saat lahir, iskemi prenatal, faktor genetik, malformasi kongenital, toksin, infeksi intrauterin merupakan faktor penyebab *cerebral palsy*.

Faktor prenatal dimulai saat masa gestasi sampai saat lahir, sedangkan faktor perinatal yaitu segala faktor yang menyebabkan *cerebral palsy* mulai dari lahir sampai satu bulan kehidupan^(11,13). Sedangkan faktor pasca natal mulai dari bulan pertama kehidupan sampai 2 tahun (Hagberg dkk 1975), atau sampai 5 tahun kehidupan (Blair dan Stanley, 1982), atau sampai 16 tahun (Perlstein, Hod, 1964) (dikutip dari 12).

GAMBARAN KLINIK

Gambaran klinik *cerebral palsy* tergantung dari bagian dan luasnyajaringan otak yang mengalami kerusakan^(6,7,10).

1) Paralisis

Dapat berbentuk hemiplegia, kuadriplegia, diplegia, monoplegia, triplegia. Kelumpuhan ini mungkin bersifat flaksid, spastik atau campuran.

2) Gerakan involunter

Dapat berbentuk atetosis, khoreoatetosis, tremor dengan tonus yang dapat bersifat flaksid, rigiditas, atau campuran.

3) Ataksia

Gangguan koordinasi ini timbul karena kerusakan serebe-

lum. Penderita biasanya memperlihatkan tonus yang menurun (hipotoni), dan menunjukkan perkembangan motorik yang terlambat. Mulai berjalan sangat lambat, dan semua pergerakan serba canggung.

4) Kejang

Dapat bersifat umum atau fokal.

5) Gangguan perkembangan mental

Retardasi mental ditemukan kira-kira pada 1/3 dari anak dengan *cerebral palsy* terutama pada grup tetraparesis, diparesis spastik dan ataksia. *Cerebral palsy* yang disertai dengan retardasi mental pada umumnya disebabkan oleh anoksia serebri yang cukup lama, sehingga terjadi atrofi serebri yang menyeluruh. Retardasi mental masih dapat diperbaiki bila korteks serebri tidak mengalami kerusakan menyeluruh dan masih ada anggota gerak yang dapat digerakkan secara volunter. Dengan dikembangkannya gerakan-gerakan tangkas oleh anggota gerak, perkembangan mental akan dapat dipengaruhi secara positif.

6) Mungkin didapat juga gangguan penglihatan (misalnya: hemianopsia, strabismus, atau kelainan refraksi), gangguan bicara, gangguari sensibilitas.

7) Problem emosional terutama pada saat remaja.

KLASIFIKASI

Banyak klasifikasi yang diajukan oleh para ahli, tetapi pada kesempatan ini akan diajukan klasifikasi berdasarkan gambaran klinis dan derajat kemampuan fungsional^(2,3,4,5).

Berdasarkan gejala klinis maka pembagian *cerebral palsy* adalah sebagai berikut:

1) Tipe spastis atau piramidal.

Pada tipe ini gejala yang hampir selalu ada adalah :

- a) Hipertoni (fenomena pisau lipat).
- b) Hiperrefleksi yang disertai klonus.
- c) Kecenderungan timbul kontraktur.
- d) Refleksi patologis.

Secara topografi distribusi tipe ini adalah sebagai berikut:

- a) Hemiplegia apabila mengenai anggota gerak sisi yang sama.
- b) Spastik diplegia. Mengenai keempat anggota gerak, anggota gerak bawah lebih berat.
- c) Kuadriplegi, mengenai keempat anggota gerak, anggota gerak atas sedikit lebih berat.
- d) Monoplegi, bila hanya satu anggota gerak.
- e) Triplegi apabila mengenai satu anggota gerak atas dan dua anggota gerak bawah, biasanya merupakan varian dan kuadriplegi.

2) Tipe ekstrapiramidal

Akan berpengaruh pada bentuk tubuh, gerakan involunter, seperti atetosis, distonia, ataksia.

Tipe ini sering disertai gangguan emosional dan retardasi mental. Di samping itu juga dijumpai gejala hipertoni, hiperrefleksi ringan, jarang sampai timbul klonus.

Pada tipe ini kontraktunjarang ditemukan, apabila mengenai saraf otak bisa terlihat wajah yang asimetris dan disantni.

3) Tipe campuran

Gejala-gejalanya merupakan campuran kedua gejala di atas,

misalnya hiperrefleksi dan hipertoni disertai gerakan khorea.

Berdasarkan derajat kemampuan fungsional.

1) Ringan:

Penderita masih bisa melakukan pekerjaan/aktifitas sehari-hari sehingga sama sekali tidak atau hanya sedikit sekali membutuhkan bantuan khusus.

2) Sedang:

Aktifitas sangat terbatas. Penderita membutuhkan bermacam-macam bantuan khusus atau pendidikan khusus agar dapat mengurus dirinya sendiri, dapat bergerak atau berbicara. Dengan pertolongan secara khusus, diharapkan penderita dapat mengurus diri sendiri, berjalan atau berbicara sehingga dapat bergerak, bergaul, hidup di tengah masyarakat dengan baik.

3) Berat:

Penderita sama sekali tidak bisa melakukan aktifitas fisik dan tidak mungkin dapat hidup tanpa pertolongan orang lain. Pertolongan atau pendidikan khusus yang diberikan sangat sedikit hasilnya. Sebaiknya penderita seperti ini ditampung dalam rumah perawatan khusus. Rumah perawatan khusus ini hanya untuk penderita dengan retardasi mental berat, atau yang akan menimbulkan gangguan sosial-emosional baik bagi keluarganya maupun lingkungannya.

PATOGENESIS

Perkembangan susunan saraf dimulai dengan terbentuknya *neural tube* yaitu induksi dorsal yang terjadi pada minggu ke 3-4 masa gestasi dan induksi ventral, berlangsung pada minggu ke 5-6 masa gestasi. Setiap gangguan pada masa ini bisa mengakibatkan terjadinya kelainan kongenital seperti kranioskisis totalis, anensefali, hidrosefalus dan lain sebagainya.

Fase selanjutnya terjadi proliferasi neuron, yang terjadi pada masa gestasi bulan ke 2-4. Gangguan pada fase ini bisa mengakibatkan mikrosefali, makrosefali.

Stadium selanjutnya yaitu stadium migrasi yang terjadi pada masa gestasi bulan 3-5. Migrasi terjadi melalui dua cara yaitu secara radial, sd berdiferensiasi dan daerah periventrikuler dan subventrikuler ke lapisan sebelah dalam koerteks serebri; sedangkan migrasi secara tangensial sd berdiferensiasi dan zone *germinal* menuju ke permukaan korteks serebri. Gangguan pada masa ini bisa mengakibatkan kelainan kongenital seperti poli-mikrogiri, agenesis korpus kalosum.

Stadium organisasi terjadi pada masa gestasi bulan ke 6 sampai beberapa tahun pascanatal. Gangguan pada stadium ini akan mengakibatkan translokasi genetik, gangguan metabolisme.

Stadium mielinisasi terjadi pada saat lahir sampai beberapa tahun pasca natal. Pada stadium ini terjadi proliferasi sd neuron, dan pembentukan selubung mialin.

Kelainan neuropatologik yang terjadi tergantung pada berat dan ringannya kerusakan. Jadi kelainan neuropatologik yang terjadi sangat kompleks dan difus yang bisa mengenai korteks motorik traktus piramidalis daerah paraventrikuler ganglia basalis, batang otak dan serebelum.

Anoksia serebri sering merupakan komplikasi perdarahan intraventrikuler dan subependim. Asfiksia perinatal sering ber-kombinasi dengan iskemi yang bisa menyebabkan nekrosis.

Kerniktrus secara klinis memberikan gambaran kuning pada seluruh tubuh dan akan menempati ganglia basalis, hipokampus, sel-sel nukleus batang otak; bisa menyebabkan *cerebral palsy* tipe atetoid, gangguan pendengaran dan mental retardasi.

Infeksi otak dapat mengakibatkan perlengketan meningen, sehingga terjadi obstruksi ruangan subaraknoid dan timbul hidrosefalus. Perdarahan dalam otak bisa meninggalkan rongga yang berhubungan dengan ventrikel.

Trauma lahir akan menimbulkan kompresi serebral atau perobekan sekunder. Trauma lahir ini menimbulkan gejala yang ireversibel. Lesi ireversibel lainnya akibat trauma adalah terjadi sikatriks pada sel-sel hipokampus yaitu pada kornu ammonis, yang akan bisa mengakibatkan bangkitan epilepsi^(4,5,13,14).

DIAGNOSIS

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis lengkap tentang riwayat kehamilan, perinatal dan pascanatal, dan memperhatikan faktor risiko terjadinya *cerebral palsy*. Juga pemeriksaan fisik lengkap dengan memperhatikan perkembangan motorik dan mental dan adanya refleks neonatus yang masih menetap. Pada bayi yang mempunyai risiko tinggi diperlukan pemeriksaan berulang kali, karena gejala dapat berubah, terutama pada bayi yang dengan hipotoni, yang menandakan perkembangan motorik yang terlambat; hampir semua *cerebral palsy* melalui fase hipotoni.

Pemeriksaan penunjang lainnya yang diperlukan adalah foto polos kepala, pemeriksaan pungsi lumbal. Pemeriksaan EEG terutama pada penderitanya yang memperlihatkan gejala motorik, seperti tetraparesis, hemiparesis, atau karena sering disertai kejang. Pemeriksaan ultrasonografi kepala atau CT Scan kepala dilakukan untuk mencoba mencari etiologi.

Pemeriksaan psikologi untuk menentukan tingkat kemampuan intelektual yang akan menentukan cara pendidikan ke sekolah biasa atau sekolah luar biasa^(3,4,15).

PENATALAKSANAAN

Tidak ada terapi spesifik terhadap *cerebral palsy*. Terapi bersifat simptomatik, yang diharapkan akan memperbaiki kondisi pasien. Terapi yang sangat dini akan dapat mencegah atau mengurangi gejala-gejala neurologik. Untuk menentukan jenis terapi atau latihan yang diberikan dan untuk menentukan keberhasilannya maka perlu diperhatikan penggolongan *cerebral palsy* berdasarkan derajat kemampuan fungsional yaitu derajat ringan, sedang dan berat.

Tujuan terapi pasien *cerebral palsy* adalah membantu pasien dan keluarganya memperbaiki fungsi motorik dan mencegah deformitas serta penyesuaian emosional dan pendidikan sehingga penderita sedikit mungkin memerlukan pertolongan orang lain, diharapkan penderita bisa mandiri.

Obat-obatan yang diberikan tergantung pada gejala-gejala yang muncul. Misalnya untuk kejang bisa diberikan anti kejang. Untuk spastisitas bisa diberikan baclofen dan diazepam. Bila gejala berupa nigiditas bisa diberikan levodopa.

Mungkin diperlukan terapi bedah ortopedi maupun bedah saraf untuk merekonstruksi terhadap deformitas yang terjadi.

Fisioterapi dini dan intensif untuk mencegah kecacatan, juga penanganan psikolog atau psikiater untuk mengatasi perubahan tingkah laku pada anak yang lebih besar. Yang tidak boleh dilupakan adalah masalah pendidikan yang harus sesuai dengan tingkat kecerdasan penderita.

Occupational therapy ditujukan untuk meningkatkan kemampuan untuk menolong diri sendiri, memperbaiki kemampuan motorik halus, penderita dilatih supaya bisa mengenakan pakaian, makan, minum dan keterampilan lainnya.

Speech therapy diberikan pada anak dengan gangguan wicara bahasa, yang ditangani seorang ahli^(4,15).

PROGNOSIS

Prognosis tergantung pada gejala dan tipe *cerebral palsy*. Di Inggris dan Skandinavia 20 – 25% pasien dengan *cerebral palsy* mampu bekerja sebagai buruh penuh; sebanyak 30–35% dari semua pasien *cerebral palsy* dengan retardasi mental memerlukan perawatan khusus. Prognosis paling baik pada derajat fungsional yang ringan. Prognosis bertambah berat apabila disertai dengan retardasi mental, bangkitan kejang, gangguan penglihatan dan pendengaran.

Pengamatan jangka panjang yang dilakukan oleh Cooper dkk seperti dikutip oleh Suwirno T⁽⁵⁾ menyebutkan ada tendensi perbaikan fungsi koordinasi dan fungsi motorik dengan bertambahnya umur pasien *cerebral palsy* yang mendapatkan rehabilitasi yang baik^(4,5).

KEPUSTAKAAN

1. Hadinoto, S. Wirawan. Aspek neurologik cerebral palsy. Buletin PNPNC 1977; 3: 36.
2. Nuartha AABN. Cerebral Palsy. 25 tahun Neurologi FK. UNUD (kumpulan makalah). 1987.
3. Capute AJ, Accardo PJ. Cerebral palsy. The spectrum of motordysfunction. in: Capute AJ, Accardo PJ, (eds). Developmental Disabilities in Infancy and Childhood. Baltimore: Paul H. Brookes Publ Co. 1991; 335–47.
4. Menkes JH. Textbook of Child Neurology. 4th. ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1990; 306–7.
5. Suwirno T, Lily DS. Cerebral palsy. Neurona 1991; 9: 12–7.
6. Huttenlocher PR. Cerebral palsy. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Tokyo: Igaku Shoin Ltd. 1983.
7. Fenichel GM. Clinical Pediatric Neurology. A sign and symptom approach. Philadelphia: WB Saunders Co. 1988; 246–78.
8. Gilroy J, Meyer IS. Medical Neurology. New York: Macmillan Publ Co. 1979; 114–21.
9. Chusid JG. Correlative Neuroanatomy and Functional Neurology. 18th. ed. New York: Lange Medical Publ 1982; 304.
10. McKinlay I. Cerebral Palsy of Childhood. International Medicine 1983; 11: 1465–69.
11. Freeman M, Nelson KB. Intrapartum asphyxia and Cerebral palsy. Pediatr. 1988; 82: 240–48.
12. Lipkin PH. Epidemiology of the Developmental Disabilities. In: Capute AJ, Accardo PJ. Developmental Disabilities in Infancy and Childhood. Baltimore: Paul H Brookes Publ Co. 1991; 48–52.
13. Torfs CP, Van den Berg Bi, Oechsli FW, Cummins S. Prenatal and perinatal factor in the etiology of cerebral palsy. I. Pediatr. 1990; 115: 615–19.
14. Volpe JJ. Neurology of the Newborn. Second ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1987; 32–62.
15. Gamstrop I. Cerebral palsy. Paediatric Neurology. Second ed. London: Butterworths. 1985; 274–93.



There is no true action without will
(Rousseau)

Masalah Diagnosis Nyeri Kepala

Dr. Budi Riyanto W.
Dokter Spesialis Saraf, Bogor

PENDAHULUAN

Nyeri kepala merupakan masalah umum yang sering dijumpai dalam praktek sehari-hari, meskipun sebenarnya – terutama dari jenis menahun – jarang sekali disebabkan oleh gangguan organik.

Penelitian yang dilakukan di Surabaya (1984) menunjukkan bahwa di antara 6488 pasien baru, 1227 (18,9%) datang karena keluhan nyeri kepala; 180 di antaranya didiagnosis sebagai migren. Sedangkan di RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta (1986) didapatkan 273 (17,4%) pasien baru dengan nyeri kepala di antara 1298 pasien baru yang berkunjung selama Januari sd. Mei 1986.

Di Amerika Serikat, dalam satu tahun lebih dari 70% penduduknya (pernah) mengalami nyeri kepala, lebih dari 5% mencari/mengusahakan pengobatan, tetapi hanya \pm 1% yang datang ke dokter/rumah sakit khusus untuk keluhan nyeri kepalanya.

KLASIFIKASI

Mengingat nyeri kepala merupakan gejala yang dapat disebabkan oleh berbagai kelainan baik struktural maupun fungsional, maka diperlukan klasifikasi dan kriteria diagnosis dan masing-masing jenis nyeri kepala agar didapatkan kesamaan pengertian. Usaha klasifikasi tersebut membutuhkan waktu bertahun-tahun, melibatkan para pakar dari seluruh dunia, dan pada tahun 1988 dihasilkan klasifikasi nyeri kepala oleh *International Headache Society (IHS)* (**Tabel 1**).

DIAGNOSIS

Mengingat diagnosis nyeri kepala sebagian besar didasarkan atas keluhan, maka anamnesis memegang peranan penting. Dalam praktek sehari-hari, jenis yang paling sering dijumpai ialah nyeri kepala tipe tegang (*tension-type headache*) dan migren (*migraine*); baru kemudian nyeri kepala yang dikaitkan

dengan penyakit sistemik, atau gangguan di sekitar wajah, telinga, mata, gigi dan sinus paranasal. Nyeri kepala akibat radang, aneurisma, tumor atau abses otak jarang ditemukan, meskipun harus tetap merupakan perhatian karena penatalaksanaan yang berbeda.

ANAMNESIS

Mula timbul

Nyeri kepala yang dimulai sejak masa kanak-kanak, masa remaja atau dewasa muda biasanya migren; jenis ini umumnya berhenti pada saat menopause, meskipun pada beberapa kasus justru mulai dirasakan pada masa tersebut.

Nyeri kepala tipe tegang dapat mulai diderita setiap saat; Sedangkan nyeri kepala yang baru mulai dirasakan pada usia yang lebih lanjut harus diselidiki kemungkinan penyebab organiknya seperti arteritis temporalis, gangguan peredaran darah otak atau tumor.

Hati-hati terhadap nyeri kepala yang progresif memberat karena mungkin didasari kelainan organik; makin lama nyeri kepala diderita tanpaberubah sifat, makin besar kemungkinannya disebabkan oleh faktor-faktor yang jinak (*benign*).

Lokasi

Nyeri kepala migren dapat dirasakan di manapun, paling sering di daerah temporal (pelipis), bisa unilateral, bilateral atau berganti-ganti. Nyeri kepala unilateral di sekitar orbita dapat disebabkan oleh nyeri kepala klaster.

Nyeri kepala akibat gangguan gigi-geligi, sinus atau mata biasanya dirasakan di daerah frontal, dapat menjalar ke oksipital dan Jeher, sedangkan nyeri bitemporal dapat disebabkan oleh tumor sella/parasella. Nyeri kepala akibat tumor, bergantung letaknya, bila supratentorial umumnya dirasakan di frontal atau vertex, sedangkan bila letaknya infratentorial/fossa posterior

Tabel 1. New International Headache Society classification of headache

1. Migraine	7.6 Intracranial neoplasm
1.1 Migraine without aura	7.7 Headache associated with other intracranial disorder
1.2 Migraine with aura	8. Headache associated with substances or their withdrawal
1.3 Ophthalmoplegic migraine	8.1 Headache induced by acute substance use or exposure
1.4 Retinal migraine	8.2 Headache induced by chronic substance use or exposure
1.5 Chil periodic syndromes that may be precursors to or associated with migraine	8.3 Headache from substance with drawal (acute use)
1.6 Complications of migraine	8.4 Headache from substance with drawal (chronic use)
1.7 Migrainous disorder not fulfilling above criteria	8.5 Headache associated with substances but with uncertain mechanism
2. Tension-type headache	9. Headache associated with non-cephalic infection
2.1 Episodic tension-type headache	9.1 Viral infection
2.2 Chronic tension-type headache	9.2 Bacterial infection
2.3 Headache of the tension-type not fulfilling above criteria	9.3 Headache related to other infection
3. Cluster headache and chronic paroxysmal hemicrania	10. Headache associated with metabolic disorder
3.1 Cluster headache	10.1 Hypoxia
3.2 Chronic paroxysmal hemicrania	10.2 Hypercapnia
3.3 Cluster headache-like disorder not fulfilling above criteria	10.3 Mixed hypoxia and hypercapnia
4. Miscellaneous headaches unassociated with structural lesion	10.4 Hypoglycemia
4.1 Idiopathic stabbing headache	10.5 Dialysis
4.2 External compression headache	10.6 Headache related to other metabolic abnormality
4.3 Cold stimulus headache	11. Headache or facial pain associated with disorder of cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth, or other facial or cranial structures
4.4 Benign exertional headache	11.1 Cranial bone
4.5 Benign exertional headache	11.2 Neck
4.6 Headache associated with sexual activity	11.3 Eyes
5. Headache associated with head trauma	11.4 Ears
5.1 Acute post-traumatic headache	11.5 Nose and sinuses
5.2 Chronic post-traumatic headache	11.6 Teeth, jaws, and related structures
6. Headache associated with vascular disorders	11.7 Temporomandibular joint disease
6.1 Acute ischemic cerebrovascular disorder	12. Cranial neuralgias, nerve trunk pain, and deafferentation pain
6.2 Intracranial hematoma	12.1 Persistent (in Contrast to tic-like) pain of cranial nerve origin
6.3 Subarachnoid hemorrhage	12.2 Trigeminal neuralgia
6.4 Unruptured vascular malformation	12.3 Glossopharyngeal neuralgia
6.5 Arteritis	12.4 Nervus intermedius neuralgia
6.6 Carotid or vertebral artery pain	12.5 Superior laryngeal neuralgia
6.7 Venous thrombosis	12.6 Occipital neuralgia
6.8 Arterial hypertension	12.7 Central causes of head and facial pain other than tic douloureux
6.9 Headache associated with other vascular disorder	12.8 Facial pain not fulfilling criteria in groups 1 or 12
7. Headache associated with non-vascular intracranial disorder	13. Headache not classifiable
7.1 High cerebrospinal fluid pressure	
7.2 Low cerebrospinal fluid pressure	
7.3 Intracranial infection	
7.4 Intracranial sarcoidosis and other noninfectious inflammatory diseases	
7.5 Headache related to intrathecal injections	

Source : *Headache Classification Committee of the International Headache Society (1988)*

biasanya dirasakan di oksipital. Bila tumor itu melibatkan dura atau tulang, maka nyerinya dirasakan setempat.

Hematoma subdural dapat menyebabkan nyeri kepala yang sedang, dirasakan di sekitar lesi, umumnya di daerah frontoparietal; bersifat khronis, intermiten, dimulai sejak trauma terjadi.

Meskipun nyeri kepala tipe tegang terutama dirasakan di daerah oksipital, leher dan sekitar bahu, kadang-kadang juga bisa dirasakan di frontal, bisa unilateral maupun bilateral. Nyeri daerah leher dan/atau bahu harus dibedakan dengan yang disebabkan oleh gangguan diafragma atau iskemi miokard.

Frekuensi

Pola serangan nyeri dapat merupakan petunjuk diagnosis, terutama tipe klaster yang khas, berupa serangan-serangan singkat antara 30–90 menit, berulang 2–6 kali sehari selama beberapa hari, kemudian dapat remisi selama beberapa minggu sampai beberapa tahun.

Migren juga dapat bersifat sporadik, sedangkan nyeri kepala tipe tegang umumnya bersifat menetap, berangsur-angsur memberat atau berfluktuasi selama berhari-hari.

Sifat

Nyeri berdenyut dapat disebabkan oleh demam, migren, hipertensi atau tumor hemangioma. Nyeri kepala akibat tumor atau meningitis biasanya menetap dan nyeri, kadang-kadang juga terasa berdenyut. Nyeri kepala tipe tegang dirasakan menekan, persisten dan kadang-kadang dirasakan seperti diikat.

Nyeri paling hebat disebabkan oleh pecahnya aneurisma, meningitis, demam, migren atau yang berhubungan dengan hipertensi maligna; nyeri hebat dan mendadak (*thunderclap*), apalagi bila disusul dengan rasa lemah dan penurunan kesadaran harus dicurigai disebabkan oleh aneurisma intrakranial yang pecah; di lain pihak, perdarahan yang tenlokalisasi di parenkim otak tidak akan menyebabkan nyeri kepala, kecuali bila bocor ke ruang ventrikel atau subanakhnoid.

Nyeri kepala akibat tumor atau abses biasanya bersifat Sedang, demikian juga dengan nyeri yang disebabkan oleh proses di daerah sinus, gigi geligi atau mata.

Nyeri kepala migren jarang berlangsung lebih dari 14 jam, yang khas ialah adanya periode bebas keluhan di antara serangan; sedangkan nyeri kepala tipe tegang dapat berlangsung berhari-hari, bahkan bertahun-tahun.

Nyeri yang terutama dirasakan di pagi hari, selain yang disebabkan oleh tumor, juga dapat ditimbulkan oleh hipertensi, atau migren biasa.

Migren timbul di saat ketegangan emosional, cuaca panas, kesibukan yang meningkat; sedangkan nyeri kepala yang berhubungan dengan sinus muncul saat infeksi saluran napas, di saat pergantian musim atau berkaitan dengan alergi.

Gejala penyerta

Gejala prodromal berupa perubahan suasana hati atau nafsu makan dapat dirasakan 1 – 2 hari sebelum serangan migren; selain itu juga migren kadang-kadang didahului semacam aura berupa skotoma dan/atau parestesi

Pembengkakan mukosa hidung dan/atau injeksi konjungtiva, selain disebabkan oleh alergi juga dapat ditemukan pada serangan migren; tetapi bila unilateral, umumnya berkaitan dengan nyeri kepala klaster.

Keluhan gastrointestinal berupa anoreksia, mual, muntah biasanya dikaitkan dengan migren; meskipun demikian sebenarnya dapat ditemukan pada setiap jenis nyeri kepala; makin berat nyeri kepala, makin sering gejala-gejala tersebut dirasakan. Muntah tanpa didahului mual dapat merupakan gejala tumor intrakranial, terutama yang terletak di fossa posterior; pada migren dapat ditemukan gejala mual dan/atau muntah saja tanpa nyeri kepala yang berarti; selain itu pernah dijumpai keluhan-keluhan lain seperti diare, konstipasi dan rasa kembung.

Poliuri merupakan gejala yang berkaitan dengan migren, sedangkan pada tipe tegang, yang meningkat adalah frekuensinya.

Gejala-gejala psikik seperti insomnia, rasa lelah, anoreksi, malaise dan gangguan libido merupakan gejala-gejala depresi yang umum menyertai penyakit-penyakit kronis; perlu diwaspadai adanya gangguan kebiasaan atau pola pikir yang dapat berkaitan dengan tumor intrakranial, seperti apati, keadaan gelisah atau euforia.

Pasien yang sedang menderita migren biasanya lebih suka tidak diganggu, sedangkan nyeri kepala tipe tegang dapat diringankan dengan *massage*.

Keluhan-keluhan neurologik yang mungkin ditemukan berupa rasa lemah, parestesi, afasi, diplopi, gangguan visus, vertigo; adanya gejala-gejala tersebut, selain dapat merupakan bagian dari serangan migren, juga dapat menandakan adanya lesi organik. Vertigo juga kadang-kadang dirasakan, dapat menyertai nyeri kepala pasca trauma atau tipe tegang.

Faktor pencetus

Migren dapat dicetuskan oleh banyak hal, seperti alkohol, obat-obatan, cahaya terang, rasa lelah, kurang tidur, stres, hipoglikemi; selain itu juga sering berkaitan dengan menstruasi dan dalam banyak kasus sembuh selama hamil.

Nyeri kepala yang dicetuskan oleh *exercise* atau orgasme dapat disebabkan oleh pecahnya aneurisma.

Penderita migren lebih suka duduk tegak, berbeda dengan nyeri kepala akibat tumor yang penderitanya lebih suka berbaring dan menghindari perubahan posisi, terutama bangkit dari tidur.

Mengejan atau batuk dapat mencetuskan semua jenis nyeri kepala, kecuali tipe tegang.

Pasien nyeri kepala klaster tidak dapat tenang selama serangan, bahkan dapat kelihatan panik; tanda ini khas karena tidak ditemui pada nyeri kepala jenis lain. Guncangan kepala (*head jolt*) memperberat nyeri kepala, terutama akibat tumor; kadang-kadang dijumpai juga pada nyeri kepala di saat demam, pasca trauma atau meningitis; nyeri kepala tipe tegang tidak banyak dipengaruhi.

Gangguan tidur yang menyertai nyeri kepala biasanya disebabkan oleh anxietas atau depresi. Riwayat keluarga umumnya dijumpai di kalangan pasien migren.

KEADAAN DARURAT PASIEN NYERI KEPALA

Nyeri kepala dapat menandakan keadaan darurat pada beberapa kasus, yang tersering ialah yang berkaitan dengan penyakit sistemik; biasanya bersifat akut disertai gejala penyakit yang mendasarinya.

Keluhan yang sebaiknya diperhatikan lebih lanjut ialah yang bersifat

- * Nyeri kepala yang pertama atau terberat dirasakan selama ini, apalagi bila bersifat akut dan disertai gangguan neurologik.
- * Nyeri kepala subakut yang memberat secara progresif dalam beberapa hari/minggu.
- * Nyeri kepala yang disertai demam, mual dan muntah yang tidak berkaitan dengan penyakit sistemik.
- * Nyeri kepala disertai gangguan neurologik fokal, papiledema, gangguan/perubahan kesadaran dan/atau kaku kuduk.

PEMERIKSAAN FISIK

Meliputi pemeriksaan umum berupa pencatatan fungsi vital – tekanan darah, frekuensi nadi, pernapasan, suhu tubuh untuk menyingkirkan penyakit-penyakit sistemik; funduskopi penting untuk mendeteksi adanya papiledema dan/atau tanda-tanda hipertensi. Palpasi daerah kepala dan leher dilakukan untuk mendeteksi kelainan lokal.

Rasa nyeri di daerah kepala, sinus dan/atau gigi geligi bisa menyertai serangan migren dan beberapa saat sesudahnya; otot-otot juga bisa terasa nyeri, baik pada migren maupun pada nyeri kepala tipe tegang; kadang-kadang nyeri ditimbulkan saat menyisir rambut. Rasa nyeri ini perlu dibedakan dengan yang disebabkan oleh miosis.

Pada tumor atau hematoma subdural, kadang-kadang nyeri dapat dibangkitkan oleh perkusi di daerah yang terkena. Nyeri fokal dapat dijumpai di daerah bekas luka kepala.

Penekanan daerah arteri seperti di daerah temporal, supra-orbital atau oksipital dapat mengurangi nyeri kepala migren atau yang berkaitan dengan hipertensi. Nyeri kepala tipe tegang dapat dikurangi dengan *massage* dan/atau kompres hangat di daerah otot-otot kepala/leher, sebaliknya memberat bila otot/daerah tersebut dimanipulasi terlalu keras.

Pemeriksaan neurologik, selain funduskopi, meliputi pemeriksaan tanda rangsang meningeal (Kernig, Brudzinsky, kaku kuduk), fungsi saraf otak (pupil, gerak bola mata, sensibilitas wajah), kekuatan motorik dan refleksi, fungsi sensorik/sensibilitas dan fungsi mental terutama perubahan tingkah laku dan kebiasaan.

Ptosisis dapat menyertai serangan migren (oftalmoplegik), tetapi harus diwaspadai kemungkinan disebabkan oleh tumor, aneurisma, terutama bila disertai midriasis dan refleksi cahaya melambat.

Nyeri kepala tipe klaster kadang-kadang dapat menyebabkan sindrom Homer (miosis, ptosis, enoftalmus), sedangkan fotofobia dapat disertai injeksi sklera/konjungtiva pada meningitis, kelainan sinus/mata, tumor, migren atau nyeri kepala tipe tegang.

Papiledema merupakan tanda adanya massa intrakranial (tumor, hematoma), kadang-kadang ditemukan pada ensefalopati hipertensif.

PEMERIKSAAN TAMBAHAN

Bila anamnesis/riwayat penyakitnya sesuai dengan salah satu jenis nyeri kepala, dan pemeriksaan fisik dan neurologik tidak menemukan kelainan, umumnya tidak diperlukan pemeriksaan tambahan. Pemeriksaan tambahan seperti pemeriksaan radiologik (foto Röntgen kepala, CT scan), pemeriksaan elektrofisiologik (EEG, EMG, potensial cetusan) atau pemeriksaan laboratorium lain dilakukan hanya bila terdapat kecurigaan adanya penyakit/gangguan struktural otak atau penyakit sistemik yang mendasarinya.

Dalam kaitan ini, perlu selalu diingat bahwa seseorang yang telah diketahui menderita (salah satu jenis) nyeri kepala selama bertahun-tahun, suatu saat dapat terkena gangguan lain yang salah satu gejalanyajuga berupa nyeri kepala; oleh karena itu harus diwaspadai, terutama pada orang-orang yang mengalami perubahan sifat nyeri kepalanya dan/atau yang disertai gangguan neurologik.

RINGKASAN

Nyeri kepala merupakan keluhan yang sering dijumpai dalam praktek sehari-hari; sekalipun demikian, jarang yang disebabkan oleh kelainan struktural otak.

Diagnosis umumnya ditegakkan terutama berdasarkan anamnesis; pemeriksaan fisik dan neurologik dilakukan untuk mendeteksi adanya kelainan yang (mungkin) mendasari keluhan tersebut.

Keluhan nyeri kepala yang perlu diwaspadai ialah yang berubah sifatnya dan keluhan sebelumnya, yang progresif, disertai dengan gejala (neurologik) lain dan yang disertai gejala-gejala sistemik.

KEPUSTAKAAN

1. Kumpulan Naskah Simposium Nyeri Kepala, Surabaya, 23 November 1985.
2. Dalessio Di, Silberstein SD (eds.). Wolff's Headache and Other Head Pain. 6th ed. Oxford University Press, 1993.
3. Wreksoatmodjo BR. Karakteristik Penderita Nyeri Kepala Menahun/Berwag di Poliklinik SarafFKUI/RSCM. Skripsi Pasca Sarjana, 1987.



*The great indestructible mirace is man's faith in miracle
(Jean Paul)*

HASIL PENELITIAN

Pengobatan Limfoma Non Hodgkin Derajat Keganasan Menengah di Bagian/UPF Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Soebandiri.

Seksi Hematologi dan Onkologi Medik, Bagian/UPF Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ Rumah Sakit Dr Sutomo, Surabaya

ABSTRAK

Telah diteliti hasil-hasil pengobatan Limfoma Non Hodgkin (LNH) golongan derajat keganasan menengah (*Intermediate Grade*) yang dirawat di bagian IJPF Penyakit Dalam FK Unair/RS Dr Sutomo Surabaya selama kurun waktu 1986 s/d 1994 (9 tahun) dengan tujuan untuk mengetahui pengobatan yang paling sesuai bagi golongan ini. Pengobatan kemoterapi yang diteliti adalah Cyclophosphamide saja (C), kombinasi Cyclophosphamide, Onc Prednison (COP) dan kombinasi Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicine, Oncovin, Prednison (CHOP).

Ada 56 kasus LNH golongan *Intermediate Grade*, yaitu: DLPD 39 kasus, DM 15 kasus, DH 2 kasus (Klasifikasi Rappaport), terdiri atas 37 laki-laki dan 19 wanita; rasio= 1,9; sebaran umur 12– 81 tahun; rerata 48,9 tahun.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa: 1) Terapi C saja kesannya kurang adekuat, namun kasus terlalu sedikit. 2) Angka Remisi terapi CHOP secara bermakna lebih baik dibandingkan dengan terapi COP ($p < 0,01$) baik untuk golongan *Intermediate Grade* secara keseluruhan, maupun untuk subgolongan DLPD. 3) Ada kecenderungan subjenis DH sangat responsif terhadap CHOP, namun kasusnya terlalu sedikit.

Kesimpulannya LNH golongan *intermediate Grade* memerlukan terapi kombinasi CHOP untuk mendapatkan hasil yang optimal.

PENDAHULUAN

Limfoma Non Hodgkin (LNH) digolongkan menurut bermacam-macam klasifikasi, antara lain menurut Rappaport dan International Working Formulation (IWF). Di bagian/UPF Penyakit Dalam FK Unair/RS Dr. Sutomo Surabaya, hasil patologi (PA) biasanya dinyatakan dalam klasifikasi Rappaport. Yang tergolong derajat keganasan menengah (*intermediate grade*) menurut IWF adalah jenis-jenis DScI, FL, DM, dan DL atau ekuivalensinya menurut Rappaport adalah jenis-jenis DLPD, NH, DM, dan DH^(1,2).

Pengobatan yang diberikan berupa khemoterapi dan kadang-kadang dikombinasi dengan radiasi. Khemoterapi yang

dipakai biasanya C (=Cyclophosphamide) saja, kombinasi COP (=Cyclophosphamide, Oncovin, Prednison) atau kombinasi CHOP (=Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednison); protokol yang dipakai tergantung pada kemampuan penderita menyediakan obat-obatnya.

Penelitian ini bertujuan menganalisis hasil pengobatan khemoterapi pada LNH golongan *intermediate grade* ini.

BAHAN DAN CARA KERJA

Bahan diambil dari catatan medik penderita LNH yang dirawat di Bagian/UPF Penyakit Dalam FK Unair/RS Dr Sutomo Surabaya dalam tahun 1986 s/d 1994 (9 tahun). Diagnosis PA di-

nyatakan dalam klasifikasi Rappaport yang diterjemahkan ke dalam klasifikasi IWF. Yang dimasukkan sebagai bahan penelitian adalah LNH (IWF) yang jenisnya menurut **tabel 1**^(1,2).

Tabel 1. Limfoma Non Hodgkin derajat keganasan menengah (intermediate)

No.	Menurut IWF	Menurut Rappaport
1	Diffuse Small-cleaved cell (DScl)	Diffuse Lymphocytic Poorly Differentiated (DLPD)
2	Follicular Large (FL)	Nodular Histiocytic (NH)
3	Diffuse Mixed small and large (DM)	Diffuse Mixed lymphocytic and histiocytic (DM)
4	Diffuse Large cell (DL)	Diffuse Histiocytic (DH)

Jenis PA ditentukan oleh bagian/ahli patologi; stadium dinyatakan menurut sistem Ann Arbor seperti lazimnya.

Dosis dan cara pemberian obat^(2,3):

C : Cyclophosphamide tablet 50 mg, 200 mg/m² dd po. selama 5 hari atau 1000 mg/m² iv hari ke 1; diulang selang 3-4 minggu.

COP : - C = Cyclophosphamide 1000 mg/m² iv hari ke 1 atau tablet 50 mg, 200 mg/m² po. selama 5 hari
- O = Oncovin (=Vincristine) 1,4 mg/m² iv. hari ke 1
- P = Prednison 60 mg/m² hari ke 1-5, po. diulang selang 3-4 minggu

CHOP : - C 800 mg/m² iv. hari ke 1
- H = Hydroxydaunorubicin (=Doxorubicin = Adriamycin) 50 mg/m² iv. hari ke 1
- O = Oncovin (=Vincristine) 1.4 mg/m² iv. hari ke 1
- P = Prednison 60 mg/m² hari ke 1-5, po. diulang selang 3-4 minggu

Sesuai dengan azas ilmu Onkologi-Medik, terapi selalu diberikan dengan dosis *Maximum Tolerated Dose* (MTD) dengan pemantauan efek dan efek samping (ES) yang ketat. Dosis MTD berarti dosis harus Maksimum (M) agar efeknya maksimum, namun efek sampingnya harus "Tolerable (T)". Efek samping tolerable yaitu maksimum grade III (kriteria UICC)^(2,3,4).

Efek terapi terhadap tumornya dinyatakan dalam istilah yang lazim yaitu:

- 1) *Complete Remission* (CR)/Remisi Lengkap (RL) bila tumornya hilang sama sekali.
- 2) *Partial Remission* (PR)/Remisi parsial (RP) bila tumornya mengecil lebih dari 50% ukuran semula.
- 3) *No Change* (NC)/Tanpa Perubahan (TP) atau *Stationary Disease* (St. D)/Penyakit Tetap (PT) bila tumornya tetap atau mengecil <50% semula atau membesar sedikit < 25% semula.
- 4) *Progressive Disease* (PD)/Penyakit Progresif (PP) bila tumornya membesar \geq 25% selama terapi.

Pemantauan hasil terapi dilakukan sekurang-kurangnya 1 bulan setelah dimulainya terapi. Terapi kurang dari 1 bulan disebut *Inadequate Trial* (IT) dan tidak diikuti dalam penelitian; demikian pula kalau mendapat terapi lain seperti radiasi.

CR-rate (angka RL) yaitu rasio/proporsi penderita yang mendapat CR dibanding dengan semua penderita yang diobati dengan cara yang sama, dinyatakan dalam %; demikian pula *PR-*

rate. *NC-rate*, *PD-rate*. Jumlah *CR-rate* + *PR-rate* disebut *Remission Rate* (RR)/Angka Remisi (AR). Jadi $RR = CR + PR$ ^(2,3,4). Rasio/rate yang didapat dibandingkan dan kemaknaannya diuji secara statistik dengan X^2 (*Chi square*) dengan koreksi Yates.

HASIL

Selama kurun waktu 9 tahun didapatkan 91 catatan medik penderita LNH dengan jenis PA yang jelas, 4 penderita ternyata juga mendapat radiasi tidak diikuti. Dari 87 catatan medik dengan jenis PA yang jelas, 56 kasus termasuk golongan derajat keganasan menengah (*Intermediate Grade*) (**Tabel 2**).

Tabel 2. Jenis Patologi LNH derajat keganasan menengah

DLPD	39 kasus
DM	15.kasus
DH	2 kasus
NH	0 kasus
Jumlah	56 kasus

Keterangan : terdiri atas: 37 laki-laki, 19 wanita (rasio 1,9); umur antara: 12-81 tahun, rerata: 48,9 tahun.

Dua penderita DLPD mendapat 2 protokol terapi (**tabel 3**).

Tabel 3. 2 penderita DLPD yang mendapat 2 protokol terapi karena faktor pembiayaan

No.	Nama	Protokol	Hash
1	Tn. BS	COP -> CHOP	PD -> CR
2	Ny. TU	CHOP -> COP	PR -> PD

Hasil terapi dapat dilihat pada **tabel 4**.

Analisis hasil penelitian menunjukkan:

- 1) Pengobatan dengan C-saja kasusnya terlalu sedikit (2 kasus). Analisis statistik tidak akan bermakna. Sepintas lalu kelihatannya terapi C kurang adekuat. Tidak ada CR dan hanya ada 1 PR. Namun masih perlu penelitian dengan sampel yang lebih banyak.
- 2) Analisis perbandingan pengobatan COP dan CHOP dapat dilihat pada (**Tabel 5**).

PEMBAHASAN DAN KESIMPULAN

1) Hanya ada 2 penderita yang mendapat terapi C saja, tak ada CR, hanya ada satu PR; jadi kesannya terapi C saja kurang adekuat, namun murah. Secara statistik belum bermakna, jadi masih perlu penelitian lebih lanjut dengan jumlah kasus lebih banyak.

2) *Remission rate* (RR)/Angka Remisi (AR) dengan terapi CHOP lebih baik secara bermakna dibanding dengan terapi COP, baik untuk keseluruhan golongan *intermediate grade* maupun untuk jenis DLPD ($p < 0,01$). Jadi LNH golongan DLPD atau golongan derajat keganasan menengah pada umumnya memerlukan terapi CHOP supaya mendapatkan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan terapi COP; namun CHOP lebih mahal daripada COP

3) Pada penelitian ini ada kecenderungan :

- a) Jenis DH sangat responsif terhadap CHOP (CR = 100%).

Tabel 4. Hasil terapi LNH derajat keganasan menengah

Terapi & hasil		C						COP						CHOP					
		N	PR %	PR	NC	PD	RR	N	CR	PR	NC	PD	RR	N	CR %	PR %	NC	PD	RR
DLPD	n	2	0	1	0	1	1	17	5	3	3	6	8	22	7	13	2	0	20
	%			50		50			29	18			47		32	59			91
DM	n	0	0	0	0	0	0	7	1	4	1	1	5	8	4	3	1	0	7
	%								14	57			71		50	38			88
DH	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	2
	%														100				100
Semua	n	2	0	1	0	1	1	24	6	7	4	7	13	32	13	16	3	0	29
	%			50		50			25	28			53		4	50			91

Tabel 5. Perbandingan pengobatan COP dan CHOP pada LNH derajat keganasan menengah (Intermediate Grade)

Jenis PA	Basil tempi	Terapi COP	Terapi CHOP	Analisis statistik
DLPD	CR	29%	32%	t.b
	RR	47%	91%	p<0,01
DM	CR	14%	50%	t.b
	RR	71%	88%	t.b
DH	CR	0%	100%	t.b
	PR			
Semua	CR	25%	41%	t.b
	RR	53%	91%	p<0,01

Keterangan : tb = tidak bermakna

b) Terapi CHOP lebih baik hasilnya daripada COP untuk semua subjenis DLPD, DM dan DH.

Namun kesemuanya secara statistik belum bermakna, mungkin karena sampel terlalu sedikit, jadi perlu penelitian dengan kasus yang lebih banyak.

4) Selain hasil terapi terhadap tumornya, masih perlu diteliti pula kemampuan hidup (*survival*) penderita, namun data *survival* sukar didapat karena di Indonesia pada umumnya dan di Surabaya pada khususnya kepatuhan penderita untuk berobat dan kontrol-teratur sangat buruk dan di rumah sakit tidak ada *follow-up service* yang baik.

RINGKASAN DAN KESIMPULAN

Telah diteliti hasil terapi 56 penderita Limfoma Non Hodgkin derajat keganasan menengah di bagian/UPF Penyakit Dalam FK Unair/RS Dr Sutomo Surabaya yang dirawat, selama 9 tahun (1986 s/d 1994).

Limfoma Non Hodgkin golongan derajat keganasan menengah ternyata hasil pengobatannya remisinya Lebih baik bila diberi terapi CHOP dibanding dengan kalau diterapi COP (p < 0,01).

KEPUSTAKAAN

- de Vita VT. dkk (eds). Lymphocytic Lymphoma. In: Cancer. Principles and Practice in Oncology. 4th ed. Philadelphia: J13 Lippincott Co, 1993; p. 1859.
- AchmadHassandkk. Pedoman Diagnosis dan Terapi RSUD DrSutoino. Lab/UPFPenyakit Dalam FK Unair/RS Dr Sutomo Surabaya, 1994; hal 71.
- Monfardini S. dkk (ed). UICC Manual of Adult and Paediatric Medical Oncology. Evaluation of cancer treatment. Berlin Heidelberg, New York, London: Springer Verlag, 1987; p. 22.
- Soebandiri. Terapi medik kanker yang rasional. Soebandiri dklc (eds) Pendidikan KedokteranBerkelanjutan IX Ilmu Penyakit Dalam. Surabaya 23 Juli 1994; hal 33.
- Ipsen J. (ed). Bancroft's Introduction to Biostatistics. Significance of differences in proportions. 2nded. New York, London: Harper & Row, 1986; p. 77.

The faithful servant is a humble friend

Diagnosis dan Penatalaksanaan Keratitis Herpes Simpleks

Suhardjo

Laboratorium Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

PENDAHULUAN

Kelainan mata yang diakibatkan oleh infeksi virus herpes simpleks meliputi bleparitis, konjungtivitis, keratitis, uveitis, dan glaukoma sekunder. Keratitis herpes simpleks merupakan radang kornea yang disebabkan oleh infeksi virus Herpes simpleks tipe 1 maupun tipe 2. Di negara-negara barat 90% dari populasi orang dewasa dilaporkan memiliki antibodi terhadap herpes simpleks⁽¹⁾. Namun demikian, hanya kurang dari 1% yang menimbulkan kelainan pada mata⁽²⁾. Sebagian besar bersifat sub-klinis dan tidak terdiagnosis.

Frekuensi keratitis herpes simpleks di Amerika Serikat sebesar 5% di antara seluruh kasus kelainan mata⁽³⁾. Di Negara-negara berkembang insidensi keratitis herpes simpleks berkisar antara 5,9-20,7 per 100.000 orang tiap tahun (Cit. 4). Di Tanzania 35-60% ulkus kornea disebabkan oleh keratitis herpes simpleks⁽⁵⁾.

Keratitis herpes simpleks dapat merupakan infeksi primer dan bentuk kambuhan. Kelainan akibat infeksi primer biasanya bersifat epitelial dan ringan. Gejala-gejala klinis keratitis herpes simpleks kambuhan tergantung berat ringannya daerah yang terkena. Dibedakan atas bentuk lesi epitelial, ulserasi trophik, stromal, iridosiklitis, dan trabekulitis⁽⁶⁾. Namun demikian secara umum gejalanya meliputi: mata merah, *nrocos*, penglihatan kabur, adanya infiltrat maupun defek kornea dan yang sangat spesifik adanya insensibilitas kornea.

Diagnosis keratitis herpes simpleks kadang-kadang sulit dibedakan dengan kelainan kornea yang lain. Dalam hal ini pemeriksaan laboratorium perlu dilakukan untuk membedakan dengan keratitis lain, misalnya keratitis bakteri, jamur, dan trauma kimia. Pemeriksaan laboratorium yang sangat mendukung konfirmasi diagnosis adalah pemeriksaan cuplikan *debridement* kornea dengan *immunofluorescent assay* maupun *DNA probes*.

Pengobatan keratitis herpes simpleks makin marak semenjak

ditemukannya idoksunidina pada tahun 1962, kemudian diikuti dengan penemuan vidarabina; namun ternyata kedua obat tersebut bersifat toksik terhadap set kornea normal. Penemuan obat-obat anti viral terus berkembang dengan ditemukannya asikiovir, gansikiovir, dan penggunaan interferon tetes mata.

Beberapa permasalahan yang mungkin dijumpai dalam penanganan keratitis herpes simpleks antara lain: kekambuhan yang berulang, resistensi antiviral, tingkat keparahan penyakit pada saat mendapat pelayanan kesehatan yang memadai, dan kemungkinan semakin meningkatnya jumlah kasus. Tulisan ini bertujuan untuk memberikan informasi tentang pembuatan diagnosis maupun penatalaksanaan keratitis herpes simpleks serta pengalaman praktis dalam penggunaan antiviral. Diharapkan informasi ini akan menambah wawasan para klinisi dalam menangani keratitis herpes simpleks.

GEJALA KLINIS

Kelainan mata akibat infeksi herpes simpleks dapat bersifat primer dan kambuhan. Infeksi primer ditandai oleh adanya demam, malaise, limfadenopati preaurikuler, konjungtivitis folikular, bleparitis, dan 2/3 kasus terjadi keratitis epitelial. Kira-kira 94-99% kasus bersifat unilateral, walaupun pada 40% atau lebih dapat terjadi bilateral khususnya pada pasien-pasien atopik. Infeksi primer dapat terjadi pada setiap umur, tetapi biasanya antara umur 6 bulan-5 tahun atau 16-25 tahun. Keratitis herpes simpleks didominasi oleh kelompok laki-laki pada umur 40 tahun ke atas.

Gejala-gejala subyektif keratitis epitelial meliputi: *nrocos*, fotofobia, injeksi perikornea, dan penglihatan kabur. Berat ringannya gejala-gejala iritasi tidak sebanding dengan luasnya lesi epitel, terhubung adanya hipestesi atau insensibilitas kornea. Dalam hal ini harus diwaspadai terhadap keratitis lain yang juga disertai hipestesi kornea, misalnya pada: herpes zoster oftalmikus,

keratitis akibat pemaparan dan mata kering, pengguna lensa kontak, keratopati bulosa, dan keratitis kronik. Gejala spesifik pada keratitis herpes simpleks ringan adalah tidak adanya fotofobia.

Infeksi herpes simpleks laten terjadi setelah 2-3 minggu pasca infeksi primer⁽⁷⁾. Dengan mekanismenya yang tidak jelas, virus menjadi inaktif dalam neuron sensorik atau ganglion otonom⁽⁸⁾. Dalam hal ini ganglion servikalis superior, ganglion n. trigeminus, dan ganglion siliaris berperan sebagai penyimpan virus⁽⁹⁾. Namun akhir-akhir ini dibuktikan bahwa jaringan kornea sendiri berperan sebagai tempat berlindung virus herpes simpleks⁽⁴⁾. Beberapa kondisi yang berperan terjadinya infeksi kambuhan antara lain: demam, infeksi saluran nafas bagian atas, stres emosional, pemaparan sinar matahari atau angin, haid, renjatan anafilaksis, dan kondisi immunosupresi. Kremer, dkk. (1991) melaporkan pada 1,16% pasien pasca cangkok ginjal yang disertai penggunaan immunosupresan dalam kurun waktu 4 minggu ternyata timbul keratitis herpes simpleks⁽¹⁰⁾. Jumlah kasus keratitis herpes mungkin semakin meningkat sehubungan dengan bertambahnya kasus penderita AIDS di masa mendatang.

Walaupun diobati, kira-kira 25% pasien akan kambuh pada tahun pertama, dan meningkat menjadi 33% pada tahun kedua⁽¹¹⁾. Peneliti lain bahkan melaporkan angka yang lebih besar yaitu 46-57% keratitis herpes simpleks kambuh dalam kurun waktu 4 bulan setelah infeksi primer⁽¹⁾. Penelitian di Yogyakarta mendapatkan angka kekambuhan hanya 11,5% dalam kurun waktu 6 bulan pengamatan setelah penyembuhan⁽¹²⁾. Perbedaan angka-angka tersebut dimungkinkan oleh perbedaan cara pengobatan. Terjadinya kekambuhan lebih sering terjadi pada pasien dengan HLA-B5⁽¹³⁾. Hasil penelitian di Tanzania melaporkan adanya peningkatan jumlah kasus keratitis herpes simpleks, yang sebagian besar diderita oleh kelompok umur balita⁽⁵⁾. Di Tanzania kejadian keratitis herpes simpleks dihubungkan dengan terjadinya wabah malaria.

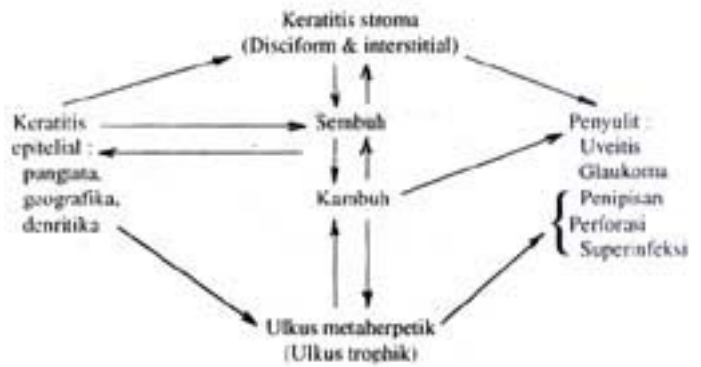
Keratitis herpes simpleks kambuhan atau lazim disebut keratitis herpes simpleks dibedakan atas bentuk superfisial, profunda, dan bersamaan dengan uveitis atau kerato uveitis. Keratitis superfisial dapat berupa punggata, dendritik, dan geografik. Keratitis dendritik merupakan proses kelanjutan dari keratitis punggata yang diakibatkan oleh perbanyakan virus dan menyebar sambil menimbulkan kematian sel serta membentuk defek dengan gambaran bercabang. Keratitis dendritik dapat berkembang menjadi keratitis geografik, hal ini terjadi akibat bentukan ulkus bercabang yang melebar dan bentuknya menjadi *ovoid*. Dengan demikian gambaran ulkus menjadi seperti peta geografi dengan kaki cabang mengelilingi ulkus.

Keratitis herpes simpleks bentuk dendrit harus dibedakan dengan keratitis herpes zoster, pada herpes zoster bukan suatu ulserasi tetapi suatu hipertropi epitel yang dikelilingi *mucus plaques*; selain itu, bentuk *dendriform* lebih kecil⁽¹⁴⁾. Tooma dkk. melaporkan 29 kasus keratitis bentuk dendrit, setelah dilakukan konfirmasi ternyata yang benar-benar keratitis herpes simpleks hanya 17, 7 kasus merupakan herpes zoster, 2 kasus lainnya berhubungan dengan penggunaan lensa kontak, dan sisanya merupakan defek epitelial akibat trauma (cit. 14). Tirosinemia

juga sering menimbulkan lesi *dendriform*, tetapi biasanya bilateral dan terjadi pada anak-anak. Lesi semacam ini pernah pula dilaporkan sebagai akibat infeksi *Acanthamoeba*, trauma kimia, dan akibat toksisitas thiornerosal.

Keratitis epitelial dapat berkembang menjadi ulkus metaherpetik, dalam hal ini terjadi perobekan membrana basalis. Ulkus metaherpetik bersifat steril, deepitelisasi meluas sampai stroma. Ulkus ini berbentuk bulat atau lonjong dengan ukuran beberapa mm dan bersifat tunggal. Pada kasus ini dapat dijumpai adanya edema stroma yang berat disertai lipatan membrana Descemet. Reaksi iritasi konjungtiva bersifat ringan akibat adanya hipestesia. Reflek lakrimasi berkurang, sehingga produksi *tear film* menjadi relatif tidak cukup. Ulkus metaherpetik dapat menetap dalam beberapa minggu sampai beberapa bulan. Untuk penyembuhannya memerlukan waktu sekurang-kurangnya 6 minggu⁽¹⁵⁾.

Skema : Alur Perjalanan Penyakit Keratitis Herpes Simpleks



Terdapat dua bentuk keratitis stroma, yaitu keratitis *disciform* dan keratitis interstitial. Keratitis *disciform* dihipotesiskan sebagai reaksi hipersensitivitas tipe lambat, sedang keratitis interstitialis terjadi akibat reaksi hipersensitivitas imun kompleks⁽⁶⁾. Karakteristik keratitis *disciform* berupa edema stroma berbentuk lonjong atau gambaran meingkar seperti cakram dengan ukuran diameter 5-7 mm, biasanya disertai infiltrat ringan. Edema dapat terbatas pada bagian depan stroma, tetapi dapat juga meluas ke seluruh tebal stroma. *Keratic precipitates* biasanya dijumpai menempel di endotel kornea belakang daerah edema. Keluhan penderita antara lain: penglihatan kabur, *nrocos*, rasa tidak enak, dan fotofobia terjadi bila disertai adanya iritis. Pada kasus yang ringan, tanpa disertai nekrosis dan neovaskularisasi penyembuhan dapat terjadi dalam beberapa bulan tanpa meninggalkan sikatriks. Pada kasus yang berat, penyembuhan memerlukan waktu sampai 1 tahun atau lebih, bahkan sering terjadi penyulit berupa penipisan kornea maupun perforasi. Keratitis *disciform* dapat pula terjadi akibat infeksi herpes zoster, varisela, campak, keratitis karena bahan kimia, dan trauma tumpul yang mengenai kornea. Pada keratitis *disciform* dapat diisolir virus herpes simpleks dan cairan akuos⁽¹⁶⁾.

Keratitis interstitialis memiliki bentuk bervariasi, lesi dapat tunggal maupun beberapa tempat. Gambaran klinisnya bahkan dapat mirip keratitis bakteri maupun jamur. Infiltrat tampak

mengelilingi daerah stroma yang edema, dan dijumpai adanya neovaskularisasi. Kadang-kadang dijumpai adanya infiltrat marginal atau lebih dikenal sebagai *Wessely ring*, diduga sebagai infiltrat polimorfonuklear disertai reaksi antigen antibodi virus herpes simpleks⁽¹⁷⁾.

Beberapapenyulit keratitis stroma antara lain: kornea luh, descemetocel, penipisan kornea, superinfeksi, dan perforasi. Terjadinya kornea luh disebabkan oleh mekanisme aktif enzim kolagenase, nekrosis, replikasi virus, dan efek steroid. Enzim kolagenase dilepaskan oleh sel epitel rusak, sel polimorfonuklear, dan fibroblas selama reaksi radang.

KLASIFIKASI DIAGNOSIS

Hogan dkk. (1964) membuat klasifikasi diagnosis keratitis herpes simpleks sebagai berikut:

1. Superfisial, dibedakan atas bentuk dendritika, dendritika dan stroma, geografika.
2. Profunda, dibedakan atas stroma dan *disciform*, stroma dan penyembuhan, stroma dan ulserasi.
3. Uveitis, dibedakan atas kerato uveitis dan uveitis; dalam hal ini keratouveitisdibedakan atas bentukulserasi dan non ulserasi.

Klasifikasi tersebut ternyata kurang sempurna, karena bentuk keratitis punggata yang merupakan awal keratitis dendritik tidak dimasukkan. Selain itu, pada beberapa kasus yang berat ternyata dijumpai glaukoma sekunder yang diakibatkan oleh radang jaringan trabekulum. Untuk membuat diagnosis, sekarang ini dianut klasifikasi yang dibuat oleh Pavan-Langston (1983) sebagai berikut⁽⁶⁾:

1. Ulserasi epitelial, dibedakan atas bentuk punggata, dendritika, dendrogeografika, geografika.
2. Ulserasi trophik atau meta herpetika.
3. Stroma, dibedakan atas bentuk keratitis *disciform*, keratitis interstitialis.
4. Uveitis anterior dan trabekulitis.

Klasifikasi menurut Pavan-Langston inipun belum sempurna, mengingat sangat jarang ditemukan kasus uveitis anterior maupun trabekulitis yang berdiri sendiri tanpa melibatkan adanya keratitis.

PENATALAKSANAAN

Hal-hal yang perlu dinilai dalam mengevaluasi keadaan klinis keratitis meliputi: rasa sakit, fotofobia, lakrimasi, rasa mengganjal, ukuran ulkus dan luasnya infiltrat. Pengobatan keratitis epitelial meliputi pemberian antiviral topikal mata ditutup, dan pemberian antibiotik topikal untuk mencegah infeksi sekunder. Sebagian besar para pakar menganjurkan melakukan *debridement* sebelumnya. *Debridement* epitel kornea selain berperan untuk pengambilan spesimen diagnostik, juga untuk menghilangkan sawar epitelial sehingga antiviral lebih mudah menembus. Dalam hal ini juga untuk mengurangi kandungan virus epitelial, konsekuensinya reaksi radang akan cepat berkurang. Di antara 8 kelompok penelitian yang dilakukan antara tahun 1976–1987 tentang peranan *debridement* ternyata

5 kelompok peneliti menyimpulkan bahwa tindakan *debridement* mempercepat penyembuhan (cit. 14). Apabila tidak ada perbaikan dalam 21 hari, perlu diganti dengan antiviral yang lain⁽⁶⁾.

Pada keratitis meta herpetik terjadi kerusakan membrana basalis, untuk itu perlu dicegah kerusakan lebih lanjut dengan verban dan lensa kontak lunak. Pengobatan yang diberikan meliputi pemberian antiviral, air mata buatan, sikloplegik, dan asetil sistein 10–20% tetes mata tiap 2 jam bila ada tanda-tanda penipisan dan luhnya stroma. Selain itu, perlu ditambahkan lem *cianoacrylate* untuk menghentikan luhnya stroma. Bila tindakan tersebut gagal, harus dilakukan flap konjungtiva; bahkan bila perlu dilakukan keratoplasti⁽⁶⁾. Flap konjungtiva hanya dianjurkan bila masih ada sisa stroma kornea, bila sudah terjadi descemetocel flap konjungtiva tidak perlu; tetapi dianjurkan dengan keratoplastik lamelar⁽¹⁸⁾.

Pengobatan pada keratitis *disciform* meliputi pemberian steroid topikal, antiviral salep, bila terjadi iritis perlu diberikan steroid oral 20-30mg selama 7-10 hari. Antibiotik topikal perlu diberikan, jika steroid topikal diberikan secara masif. Bila terjadi ulserasi, steroid topikal agar dikurangi pemberiannya dan bila perlu distop. Apabila terjadi penyulit misalnya luh kornea, *descemetocel*, atau perforasi, kemudian dikelola seperti pengelolaan ulkus metaherpetik yang mengalami penyulit.

PEMILIHAN ANTIVIRAL

Antiviral yang efektif dan aman adalah jika mampu menghentikan replikasi virus, tanpa merusak sel-sel sehat. Obat-obat lama seperti idoksuridina dan vidarabina memiliki toksisitas semacam dan khasiat sepadan guna menghentikan replikasi virus. Efek samping pemberian idoksuridina antara lain: keratitis punggata, dermatitis kontakta, konjungtivitis folikularis, dan oklusi pungtum lakrimalis⁽¹⁹⁾. Efektivitas kedua obat tersebut untuk pengobatan keratitis dendritik sebesar 80%, sedang trifluridina mempunyai efektivitas 97% dengan waktu penyembuhan 2 minggu. Tingkat kepatuhan pasien pengguna trifluridina lebih baik dibanding kedua obat antiviral tendahulu, karena lebih mudah larut dalam air⁽²⁰⁾. Pada 3-5% kasus ternyata dalam 1 minggu tidak ada perbaikan dengan trifluridin, dalam hal ini diperlukan *debridement*. Resistensi terhadap trifluridin sangat jarang, dan bila dijumpai ternyata tidak dijumpai resistensi silang terhadap idoksuridina maupun vidarabina.

Hasil penelitian tentang daya guna asiklovir dengan idoksuridina pertama kali dilaporkan oleh Collum dkk. (1980), didapatkan hasil benpu lama penyembuhan keratitis dendritik rata-rata 4,4 hari dan secara bermakna lebih pendek dibandingkan kelompok idoksuridina. Untuk kasus-kasus keratitis geografik memerlukan waktu penyembuhan rata-rata 5,6 hari⁽¹⁹⁾.

Keratitis stroma memiliki hasil kurang baik bila diobati dengan idoksuridina maupun asiklovin. Penggunaan kombinasi antara asiklovin dengan steroid topikal dapat meningkatkan waktu penyembuhan. Steroid topikal dapat membantu menekan reaksi radang, dan meaghambat vaskularisasi⁽²¹⁾ Pomeroy dkk. (1982) membuktikan bahwa asiklovin topikal menghasilkan daya penetrasi terbaik dibandingkan vidarabina maupun triflu-

ridina⁽¹⁶⁾. Pada pasien-pasien keratitis stroma yang niendapat pengobatan kombinasi asiklovir salep mata dan betametason 0,01% ternyata sembuh komplit memerlukan waktu rata-rata 19,4 hari⁽²²⁾.

Porter dkk. (1990) membandingkan pengobatan asiklovir secara topikal dan oral pada kasus-kasus keratitis disciform. Masing-masing kelompok menggunakan tambahan prednisolon 0,05% tetes mata 5 kali sehari. Hasil penelitian menunjukkan hilangnya lakrimasi dan perbaikan visus lebih cepat pada kelompok pemberian oral, sedang waktu penyembuhan tidak berbeda dan memerlukan waktu rata-rata 25,6 hari. Selain itu tidak dijumpai perbedaan angka kekambuhan pada pengamatan sampai 3 tahun pasca penyembuhan⁽²³⁾.

Mengenai resistensi klinik antiviral, pernah dilaporkan untuk idoksuridina sebesar 37%, dan vidarabina sebesar 11 %⁽²⁴⁾. Berdasarkan hash uji laboratonik sensitivitas, beberapa antiviral terhadap virus herpes simpleks mengalami penurunan, tetapi untuk asiklovir maupun gansiklovir tidak sampai 10%; sedang untuk foscarnet, vidarabina, dan icloksuridina didapatkan penurunan sensitivitas jauh lebih banyak⁽²⁵⁾.

Gansiklovir dan karbosiklik oksetanosin G merupakan calon obat antiviral yang potensial, karena terbukti lebih baik dibandingkan asiklovir pada percobaan binatang⁽²⁶⁾. Interferon tetes mata sebagai terapi tunggal pada keratitis dendritik kurang bermanfaat, tetapi akan lebih efektif bila dikombinasi dengan antiviral selain vidarabina⁽²⁰⁾. Mekanisme dasar interferon sebagai terapi adalah membuat sel-sel sehat menjadi resisten terhadap virus, dan memblok penyebaran virus⁽²⁷⁾. Pada keratitis stroma pembedan kombinasi steroid dan interferon memberikan hasil yang baik pada percobaan binatang⁽²⁶⁾. Kombinasi antiviral dan interferon diharapkan dapat mengatasi resistensi virus herpes simpleks di masa mendatang.

KESIMPULAN

Diagnosis keratitis herpes simpleks bentuk epitelial relatif mudah, tanpa diperlukan pemeriksaan laboratorium. Namun biasanya kasus yang dijumpai sudah dalam bentuk kambuhan, sehingga sering sudah terjadi super infeksi dan secara klinis tidak spesifik. Hal ini memberi konsekuensi yang sulit dalam penanganannya. Oleh karena itu, peningkatan kewaspadaan dalam diagnosis awal perlu ditingkatkan.

Adanya kecenderungan resistensi laboratorik beberapa antiviral tidak bisa dipungkiri, tetapi asiklovir maupun gansiklovir masih cukup memadai. Masalah yang lebih penting adalah bagaimana mencegah kegagalan dalam penyembuhan keratitis herpes simpleks, terutama pada kasus-kasus yang sudah terlambat.

KEPUSTAKAAN

1. Day DM, Jones BR. Herpes simplex keratitis, in T.D:Duane (ed.): Clinical

- Ophthalmology Vol.4 External Eye Disease. Philadelphia: Harper & Row Publ. 1986. pp. 19. 1-5.
2. Verdier DD, Krachmer IH. Clinical manifestations of herpes simplex virus infection of the eye, in FC Blodi (ed): Herpes Simplex Infections of the Eye, vol. 1, chap 1, 1984. pp. 9-17.
 3. Nahmias AJ, Josey WE. Herpes simplex viruses I and 2, in A Evans (ed): Viral Infection in Humans Epidemiology and Control. New York: Plenum Publ. Co., 1977.
 4. Kaye SB, Lynas C, Patterson A, Risk JM, McCarthy K, Hart CA. Evidence for herpes simplex viral latency in the human cornea, Br J Ophthalmol 1991; 75: 195-200.
 5. Foster A, Yorston D. Corneal ulceration in Tanzanian children: relationship between malaria and herpes simplex keratitis, Trans R Soc Trop Med Hyg. 1992; 86: 456-7.
 6. Pavan-Laiigston D. Herpetic diseases in G. Smolin and RA Thoft (eds.): The Cornea, Scientific Foundations and Clinical Practice, 1st ed. Boston: Brown & Co. 1983. pp. 182-6.
 7. Stevens i, Cook M. Latent herpes simplex virus in sensory ganglia, Perspect Virol 1971;8: 17-20.
 8. Barringer JR. Herpes simplex virus infection of nervous tissue in animal and man, Pro Med Virol 1975; 20: 1-5.
 9. Tullo AB, Eastly DL, Hill Ti, Blyth WA. Ocular herpes simplex and the establishment of latent infection, Trans Ophthalmol Soc UK 1982: 102: 15-8.
 10. Krcmer I, Wagner A, Shmeal D, Yussim A, Shapira Z. Herpes simplex keratitis in renal transplant patient, Br J Ophthalmol 1991; 75: 94-6.
 11. Shuster ii, Kaufman HE, Nesbur HB. Statistical analysis of the rate of recurrence of herpes virus ocular epithelial disease, Am J Ophthalmol. 1981: 91: 328-31.
 12. Suhardjo, Agni AN. Penggunaan asiklovir salep mata 3% untuk pengobatan keratitis herpetika, Medika 1992; 11: 25-8.
 13. Grayson M. Diseases of the Cornea, 2nd ed. London: CV Mosby Co. 1983.
 14. Epstein RI, Wilhelmus KR. Dendritic keratitis, will wiping it off wipe it out, in TA Deutsch (ed): Ophthalmic Clinical Debates, Year Book Med. Publ., Chicago 1989. pp. 85-90.
 15. Kenyon KR, Fogle JA, Stone DL, Stark WL. Regeneration of corneal epithelial basement membrane following thermal cauterization. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1977; 16: 292-5.
 16. Porrier RH, Kingham JJ, deMiranda P, Annel M. Intra ocular antiviral penetration, Arch Ophthalmol. 1982; 100: 1964-7.
 17. Meyers-Elliot RH, Pettit TH, Maxwell A. Viral antigens in the immune ring of herpes simplex stromal keratitis, Arch Ophthalmol. 1980; 98: 987-90.
 18. Foster CS, Duncan J. Penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. Am J Ophthalmol. 1981; 92: 336-9.
 19. Collum LMT, Benedict-Smith A, Hilary IB. Randomized double-blind trial acyclovir and idoxuridine in dendritic corneal ulceration, Br J Ophthalmol. 1980; 64: 766-9.
 20. Kaufman HE. Herpes simplex in ophthalmology, in F.C. BloW (ed): Herpes Simplex Infections of the Eye, vol. 1, chap. 12. New York: Churchill Livingstone Inc., 1984. pp. 153-60.
 21. Cohen EJ, Laibson PR. Corneal transplantation in herpes simplex keratitis, in FC Blodi (ed): Herpes Simplex Infections of the Eye, vol. I, chap. 11. New York: Churchill Livingstone Inc., 1984. pp. 147-52.
 22. Collum LMT, Logan P, Rovenschott T. Acyclovir in herpetic disciform keratitis, Br J Ophthalmol. 1983; 67: 115-8.
 23. Poiler SM, Patterson A, Kho P. A comparison of local and systemic acyclovir in the management of herpetic disciform keratitis. Br J Ophthalmol. 1990; 74: 283-5.
 24. McGill JL, Olgivie M. Viral drug resistance in herpes simplex ulceration. in P Trevor Roper (ed): VIth Congress of the European Society for Ophthalmology, London, 1980. pp. 81-4.
 25. Charles SJ, Gray ii. Ocular herpes simplex virus infections: reducesensitivity to acyclovir in primary disease, Br J Ophthalmol. 1990; 74: 286-8.
 26. Shiota H. Treatment of herpetic eye diseases. Abstr. XIIIth Congress of AI Kyoto. 1991.
 27. Sundmacher R. The role of interferon in prophylaxis and treatment of dendritic keratitis. In: FC Blodi (ed): Herpes Simplex Infections of the Eye, vol. I, chap. 10. New York: Churchill Livingstone Inc., 1984. pp. 129-46.

Perkembangan Teknik Hibridoma

Agus Sjahrurachman

Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

PENDAHULUAN

Dalam kurun waktu puluhan tahun sejak Metchnikoff dan Ehrlich mengemukakan teori imunologi sehingga mendapatkan hadiah Nobel 1908, banyak kemajuan yang telah dicapai baik pada imunologi seluler maupun humoral⁽¹⁾.

Sampai tahun 1975 walaupun imunologi khususnya imunokimia telah cukup maju, antibodi yang digunakan untuk mengikat atau mengenali suatu antigen masih dibuat dengan cara yang konvensional yaitu mengimunisasi hewan percobaan, mengambil darahnya dan mengisolasi antibodi dan serum sehingga menghasilkan antibodi poliklonal. Dalam antibodi poliklonal jumlah antibodi yang spesifik sangat sedikit, sangat heterogen karena dapat mengikat bermacam-macam epitop dan antigen yang diimunisasikan. Juga pembuatannya, dan awal pemurnian antigen sampai menghilangkan antibodi yang tidak diinginkan sangat memakan waktu dan sulit⁽²⁾.

Kohler dan Milstein (1975) memperkenalkan cara baru membuat antibodi dengan mengimunisasi hewan percobaan, kemudian sel limfositnya dihibridisasikan dengan biakan sel tertentu sehingga hibrid dapat dibiakkan terus menerus (*immortal*) dan membuat antibodi monoklonal^(2,3). Antibodi monoklonal yang dibuat oleh sel hibrid mempunyai sifat lebih baik dan antibodi poliklonal karena hanya mengikat 1 epitop serta dapat dibuat dalam jumlah tak terbatas⁽²⁾. Terobosan teknik hibridoma yang menghasilkan antibodi monoklonal terhadap antigen, membuka era baru cara identifikasi dan pemurnian suatu molekul pada berbagai disiplin ilmu, juga membuka cakrawala dalam prosedur diagnostik dan pengobatan dan pencegahan alternatif pada keganasan dan berbagai penyakit lain^(4,5,6,7,8).

PRINSIP PEMBUATAN ANTIBODI MONOKLONAL

Tujuannya ialah menciptakan sel pembuat antibody homo-

gen yang dapat dibiakkan terus menerus (*immortal*), melalui :

1) Fusi sel limpa kebal dan sel mieloma

Pada kondisi biakan jaringan biasa, sel limpa yang membuat antibodi akan cepat mati sedangkan sel mieloma dapat dibiakkan terus menerus. Fusi sel dapat menciptakan sel hibrid yang membuat antibodi seperti sel limpa dan dapat dibiakkan terus menerus seperti sel mieloma^(9,10,11).

2) Eliminasi sel induk yang tidak fusi

Frekuensi terjadinya hibrid sel timpa-sel mieloma biasanya rendah, karena itu penting untuk mematikan sel yang tidak fusi yang jumlahnya lebih banyak agar sel hibrid mempunyai kesempatan untuk tumbuh, dengan cara menggunakan:

(i) Sel mieloma mutan yang mempunyai kelainan (*defect*) sintesis nukleotida yaitu sel mieloma yang tidak mempunyai enzim timidin kinase (TK) atau hypoxanthine phosphoribosyl transferase (HGPRT) sehingga dalam sintesis nukleotida tidak dapat menggunakan *salvage pathway* dan

(ii) Media selektif yang dikembangkan oleh Littlefield, mengandung hypoxanthine, aminopterin dan thymidine (HAT). Aminopterin menghambat jalan biasa biosintesis purin dan pirimidin sehingga memaksa sel menggunakan *salvage pathway*. Sel yang tidak fusi karena tidak mempunyai enzim timidin kinase atau hypoxanthine phosphoribosyl transferase akan mati, sedangkan sel hibrid karena mendapatkan enzim tersebut dan sel mamalia yang difusikan dapat menggunakan *salvage pathway* sehingga tetap hidup dan berkembang^(10,12).

3) Isotasi Mon yang diinginkan

Sel hibrid dikembangkan biakkan sedemikian sehingga tiap sel hibrid akan membentuk koloni sendiri. Tiap koloni kemudian dipelihara terpisah satu sama lain. Hibridoma yang terbentuk dipilih dengan cara mendeteksi antibodi yang disekresikan dalam

medium. Kadar antibodi biasanya cukup tinggi (\pm 10–100 u/ml), sehingga banyak uji serologi yang dapat digunakan tergantung jumlah antigen spesifik yang tersedia, tetapi yang paling sering digunakan adalah *radioimmunoassay* (RIA) dan *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA)⁽¹²⁾.

4) Produksi antibodi monoklonal spesifik

Setelah klon hibridoma yang diinginkan dapat diisoasi, maka produksi antibodi monoklonal dapat dilakukan dengan cara :

- (i) *in vitro*, membiakkan pada medium biakan jaringan dan antibodi dapat dipanen dan supernatan. Kadar pada umumnya 10–100 ug/ml supernatan,
- (ii) *in vivo*, mentransplantasikan intraperitoneal pada binatang, antibodi dipanen dan cairan asites. Kadar pada umumnya 1-25 mg/ml cairan asites^(10,12).

PERKEMBANGAN TEKNIK HIBRIDOMA

Sejak diperkenalkan, teknik hibridoma telah banyak mengalami perkembangan untuk mendapatkan klon secara efisien dan hibridoma yang hidup secara maksimal⁽¹³⁾. Sejalan dengan tujuan maka pengembangan timbul pada cara-cara:

1) Imunisasi

Hibridoma merupakan hasil fusi 2 sel yaitu sel mieloma dan sel B penghasil antibodi. Karena itu supaya memperbanyak sel B spesifik terhadap antigen yang diinginkan penting supaya populasi sel B spesifik jumlahnya lebih banyak sehingga hasil fusi mencapai maksimal. Banyaknya sel B spesifik dipengaruhi antigen baik caranya stimulasi maupun sifat dan antigen sendiri. Sehingga untuk memperbanyak sel B spesifik, dilakukan berbagai cara imunisasi, yaitu:

(i) Konvensional

Cara ini sebenarnya sama dengan cara imunisasi untuk membuat antibodi poliklonal. Antigen berupa protein atau polisakanida dalam volume yang sama diemulsikan dengan *complete Freund's adjuvant*, bila antigen seluler dibuat tanpa adjuvan. Antigen disuntikkan subkutan pada beberapa tempat atau intraperitoneal, setelah 2–3 minggu disusul suntikan antigen tanpa adjuvan secara intravena sekali atau beberapa kali. Mencit dengan tanggap kebal terbaik dipilih, 1–2 hari setelah suntikan terakhir mencit dibunuh dan diambil sel limpanya^(11,12). Cara ini dianggap cukup baik dan secara umum banyak dipakai, walaupun dipengaruhi sifat antigen berupa imunogen kuat atau lemah serta tanggap kebal binatang yang berbeda-beda. Bila informasi antigen yang lengkap tidak bisa didapatkan cara imunisasi ini terbukti memberi hasil cukup baik⁽¹¹⁾.

(ii) Imunisasi sekali suntik intralimpa (*Single-shot intrasplenic immunization*)

Pada imunisasi konvensional, antigen dipengaruhi bermacam-macam faktor. Bila disuntikkan ke dalam darah sebagian besar akan dibuang secara alami, sedangkan melalui kulit akan tersaring kelenjar limfe regional, makrofag dan sel retikuler. Hanya sebagian kecil antigen yang terlibat dalam proses tanggap kebal. Pada hibridoma yang diperlukan adalah sel limpa, karena itu untuk mencegah eliminasi antigen oleh bagian lain dari tubuh dilakukan suntikan imunisasi langsung pada limpa dan ternyata

hasilnya lebih baik dan cara konvensional⁽¹⁴⁾. Selain memberikan hasil klon spesifik yang lebih banyak, imunisasi intralimpa ini memberi keuntungan yang lain : (1) Pemakaian antigen yang sangat hemat, misalnya untuk imunisasi dengan 1gM manusia hanya diperlukan 20 ug, sedangkan untuk antigen berupa sel hanya diperlukan 200.000 sel, sehingga dapat dibuat hibridoma dan antigen yang terbatas jumlahnya. Karena hampir semua binatang percobaan memberi tanggap kebal yang baik, tidak diperlukan binatang dalam jumlah yang besar⁽¹⁴⁾. (2) Fusi dapat dilakukan dalam waktu 3 hari setelah imunisasi⁽¹⁴⁾.

(iii) Imunisasi *in vitro*

Tidak ditemukannya antibodi monoklonal spesifik sering karena kegagalan stimulasi limfosit B pada imunisasi *in vivo*. ini mungkin disebabkan toleransi atau adanya antigen *hierarchy response* (reaksi tanggap kebal hanya terhadap beberapa komponen antigen). Sering terjadi setelah imunisasi dengan antigen yang lemah, walaupun titer antibodinya tinggi ternyata gagal mendapatkan hibridoma spesifik karena rendahnya jumlah sel B spesifik dalam limpa, maka untuk mengatasinya dilakukan imunisasi *in vitro*⁽¹⁵⁾. Pada prinsipnya sel limpa belum imun ditambah antigen dan TCM (*thymocyte culture-conditioned medium*) yaitu medium biakan sel thymus setelah inkubasi 48 jam. Antigen dapat berupa antigen tertarut sebanyak 30–1000 ug atau sel yang difiksasi alkohol atau yang diradiasi 4500 rad dengan Cesium radioaktif. Setelah diinkubasikan 37°C selama 5 hari akan banyak dijumpai sel *blast* yang besar dan pada keadaan ini sel siap untuk dilakukan fusi⁽¹⁵⁾.

Sebagai contoh keberhasilan imunisasi *in vitro* : melalui imunisasi *in vitro* dengan 107 sel *acute myeloid leukemia* (AML) yang difiksasi alkohol, 31 dan 96 sumbu biakan menghasilkan hibridoma spesifik dan antibodi dan 6 dari klon ternyata sangat spesifik karena tidak bereaksi dengan sel darah perifer maupun sel sumbu tulang. Hasil ini berbeda bila dibandingkan melalui imunisasi *in vivo*, antibodi yang dihasilkan sebagian besar bereaksi dengan *major histocompatibility antigen* atau *major myeloid differentiation antigen* yang merupakan bagian terbanyak dari permukaan sel⁽¹⁵⁾.

Perkembangan selanjutnya merupakan penyederhanaan kondisi imunisasi *in vitro* yaitu menggunakan medium yang biasa untuk biakan jaringan yaitu RPMI (*Roswell Park Memorial Institute*) atau DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle's Medium*) dan adjuvan peptida yang mudah didapat, N-acetylmuramiyl-L-alany-D-isoglutamine. Cara ini terbukti telah meningkatkan jumlah hibridoma pembuat antibodi serta jumlah hibridoma yang dapat bertahan hidup. Pada prinsipnya cara ini sama dengan di atas, yaitu sel limpa beiumun ditambah antigen dan 20 ug N-acetylmuramiyl-L-alany-D-isoglutamine, diinkubasikan 37°C dengan 5% CO₂ 95% udara selama 4 hari⁽¹⁶⁾. Berhasilnya imunisasi *in vitro* ini telah membuka peluang dilakukannya stimulasi *in vitro* sel B manusia, karena imunisasi *in vivo* tidak dapat dijaikan karena dibatasi etika, yang selanjutnya diikuti fusi dengan sel mieloma manusia atau transformasi dengan virus Epstein-Barr sehingga dapat dibuat antibodi monoklonal manusia⁽¹⁶⁾.

2) Pilihan sel mieloma

Yang menjadi pertimbangan dalam memilih sel mieloma, adalah:

a) Spesies

Sd mieloma yang berasal dari spesies yang sama dengan binatang yang diimunisasi akan mengurangi segregasi kromosom pasca fusi. Contoh yang ekstrim ialah hibridoma sel mieloma mencit dengan sel limpa manusia, kromosom sel manusia dengan cepat mengalami segregasi sehingga hasil hibrid menjadi tidak stabil^(11,17). Dalam perkembangannya, pemilihan sel mieloma yang berbeda spesies dapat dilakukan terutama untuk tujuan tertentu. Hibrid sel mencit dengan tikus telah dibuat dan berhasil baik, tetapi perbedaan spesies yang terlalu jauh dikatakan tidak produktif⁽¹⁸⁾.

Walaupun pembuatan antibodi monoklonal mencit dan tikus sudah berhasil baik, gunanya secara klinis sangat terbatas karena tetap merupakan protein asing untuk manusia. Karena itu dikembangkan hibrid manusia dengan mengembangkan sel mieloma manusia yang sensitif terhadap hypoxanthine-aminopterin-thymidine. Tim dari Stanford University telah berhasil membuat galur sel mieloma tersebut yaitu U-266 AR1 dengan nomor registrasi SKO-007. Sayangnya galur ini masih membuat sendiri IgE⁽¹⁹⁾.

b) Sintesis imunoglobulin

Sel hibridoma mengekspresikan rantai imunoglobulin secara *codominant*, sehingga imunoglobulin dan sel mieloma akan diekspresikan bersama imunoglobulin dan sel limpa dengan kombinasi secara acak⁽¹⁹⁾. Sebagai contoh, bila sel mieloma membentuk rantai berat dan rantai ringan imunoglobulin, seperti juga halnya dengan sel limpa, maka imunoglobulin dan sel hibrid merupakan kombinasi acak dari ke-4 rantai dan antibodi spesifik hanya terdapat 1/16 dari seluruh imunoglobulin yang terbentuk⁽²⁰⁾. Karena itu pengembangan diarahkan untuk membuat sel mieloma yang tidak membuat rantai imunoglobulin tetapi tetap dapat fusi dengan baik. Galur sel mieloma mencit SP2/O-Ag14 yang merupakan hasil *reclone* SP2/HI-Ag adalah sel mieloma pertama yang tidak membentuk rantai imunoglobulin⁽²⁰⁾. Berbagai jenis mieloma dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Galur sel mieloma

Galur	Spesies asal	Produksi Ig
P3-x63-Ag8	Mencit	IgG 1
P3-NSI/I-A4-I	Mencit	Kappa
P3-x63-Ag8.653	Mencit	-
SP2/O-Ag 14	Mencit	-
FO	Mencit	-
F10-RCY3-Agl	Tikus	Kappa

Sumber 18.

3) Medium biakan

Medium biakan umumnya DMEM atau RPMI 1640 dengan tambahan *fetal calfserum* (FCS) dan aditif lainnya. Yang menjadi masalah adalah FCS harganya mahal, sulit didapat dan kualitasnya sangat bervariasi tergantung sumbernya bahkan juga bervariasi untuk tiap *batch*. Penambahan FCS sangat penting, bahkan pada waktu fusi, seleksi dan *cloning* kadar FCS dalam

medium sering dinaikkan. Dipilih FCS karena kandungan imunoglobulinnya rendah sehingga tidak mempengaruhi assay serta sangat mendukung tumbuh dan kembang biak sel⁽¹¹⁾.

Usaha pengembangan dilakukan untuk mendapatkan medium tanpa serum karena memberi keuntungan:

- memungkinkan penelitian yang tak memperbolehkan adanya protein serum atau bahan-bahan dan serum misalinya hormon, antibodi.
- ekonomis, terutama untuk menumbuhkan sel dalam skala besar.
- mempermudah pemurnian antibodi monoklonal, bahkan pada beberapa keadaan, antibodi monoklonal dapat langsung digunakan tanpa pemurnian⁽²¹⁾. Salah satu dari medium tanpa serum adalah *Serum-free* KSLM medium yang menggunakan medium dasar RPMI 1640 + DMEM + Hams F-12 medium dengan perbandingan 2: 1: 1, ditambah insulin, 2-amino etanol, 2-merkaptotetanol, natrium selenit, LDL manusia, asam oleat dalam kompleks dengan albumin serum sapi (BSA)⁽²²⁾. *Serum-free* KSLM medium terbukti sama baiknya untuk menumbuhkan sel mieloma NS-1 dan sel hibridoma (Tabel 2), dibandingkan medium dengan 10% FCS. Harus menjadi perhatian bahwa tidak semua jenis sel mieloma atau hibridoma cocok dengan medium tanpa serum⁽²¹⁾.

Tabel 2. Hasil fusi mieloma dan sel limpa dalam medium KSLM dan Medium dasar + FCS 10%⁽²²⁾

Induk mieloma	Kondisi	(%)	Sumur (+) Ab terhadap A431	
			Koloni/sumur	% sumur (+)
NS-I	KSLM	54	1-2	25
NS-I	KSLM + FCS 10%	51	1-2	33
NS-I-503	KSLM	85	5-10	60
NS-I-503	MD+FCS 10% ⁿ	75	5-10	57

Keterangan :

KSLM = medium tanpa serum

MD = medium dasar

NS-I-503 = varian dan sel NS-1 yang telah diadaptasikan pada medium tanpa lipid.

4) Fusi sel

Fusi sel diawali dengan fusi membran plasma sehingga menghasitkan sel besar dengan dua atau lebih inti yang berasal dari kedua induk sel yang berbedajenis, disebut heterokaryon, pada waktu tumbuh dan membelah diri terbentuk 1 inti yang mengandung kromosom kedua induk disebut sebagai sel hibrid⁽¹⁷⁾.

Frekuensi fusi dipengaruhi bermacam-macam faktor:

- jenis medium.
- perbandingan jumlah sel timpa dengan sel mieloma.
- jenis sel mieloma yang digunakan.
- bahan yang mendorong timbulnya fusi (fusogen), misainya polyethylene glycol⁽²³⁾.
- Secara garis besar fusogen dibagi menjadi 2 kategori:
 - Virus berselubung. Yang sering digunakan adalah virus Sendai^(17,24).
 - Reagensia tipofitik atau tipolitik, misal lyssole cithin dan polyethylene glycol⁽¹⁷⁾.

Pada awal penelitiannya Kohier dan Milstein menggunakan virus Sendai yang inaktif sebagai fusogen⁽³⁾, tetapi karena sulit menyiapkannya, efisiensinya sangat bervariasi dan hanya mendorong fusi pada beberapa jenis sel saja, maka fusogen diganti dengan polyethylene glycol yang lebih mudah didapat dan dapat mendorong fusi pada sel dengan jenis yang lebih luas⁽¹⁷⁾. Pengembangan fusi sel banyak diarahkan untuk menaikkan efisiensi fusi yang dianggap masih rendah, antara lain dengan cara:

- mengembangkan fusogen
Polyethyleneglycol (PEG) secara luas sudah digunakan sebagai fusogen, biasanya dengan berat molekul 1000–6000, konsentrasi 50%. Penambahan PEG dengan DMSO (dimethylsulphoxide) ternyata dapat menaikkan efisiensi fusi⁽¹⁷⁾.
- mengembangkan teknik fusi lain, yaitu menggunakan medan listrik pada limfoblas⁽²⁵⁾.

5) Penumbuhan hibndoma

Berdasarkan pengamatan Fazekas de St Groth dan Scheidegger, penumbuhan hibrid pasca fusi yang dilakukan dengan *feeder cell* (sel limpa tidak imun) memberi hasil yang lebih konstan dibanding tanpa *feeder cell*⁽¹⁸⁾. Sebagai *feeder system* dapat digunakan sel limpa tidak imun, thymocyte, makrofag peritoneum, fibroblas manusia yang telah diradiasi⁽¹⁸⁾, lipopolisakarida (LPS), supernatan makrofag, supernatan biakan endotel manusia dan serum darah tali pusat manusia⁽¹³⁾. Dalam *feeder system* terdapat faktor pendorong penumbuhan sel, sebagai contoh:

- mitogen lipopolisakarida (LPS), efeknya diperkuat dengan penambahan dextran sulfat.
- supernatan makrofag mengandung monokin (interleukin-1) menimbulkan aktivasi limfosit.
- supernatan biakan endotel pembuluh darah manusia dapat mendorong proliferasi dan diferensiasi hibridoma sel B, faktor mitogennya sampai sekarang belum diketahui. Demikian juga dengan serum tali pusat manusia yang sampai saat ini belum diketahui faktor yang mendorong tumbuhnya hibridoma⁽¹³⁾. Penambahan *feeder system* terbukti menaikkan frekuensi sel limpa pembentuk klon dan frekuensi terbentuknya klon yang membuat antibodi setelah fusi (**Tabel 3**)⁽¹³⁾.

Tibet 3. Efek berbagai Feeder system pada hibridoma

Stimulator	Jumlah sumur biakan (jumlah fusi)	% jumlah biakan membentuk klon	Sumur dengan klon Klon Ab (+)		
			Frekuensi sel limps	% jumlah biakan membentuk klon	Frekuensi set limps
CS	384 (4)	65	1.05	12	1.3
LPS + D x S	384 (4)	99	4.61	33	4.0
p. Makrofag	384 (4)	98	3.91	42	5.4
S	288 (3)	99	4.61	34	4.2
CA	384 (4)	99	4.61	33	4.0

Keterangan :

- FCS = fetal calf serum
- LPS + D x S = lipopolisakaridu + dextran cuffat
- HECS = supernatan biakan endotel, manusia
- HUCA = serum darah tali pusat manusia

KESIMPULAN

Hibridoma merupakan fusi sel limfosit B dengan sel mieloma, yang dapat dibiakkan terus menerus. Karena hibridoma sel limfosit B tetap mempertahankan ekspresi gen imunoglobulin maka dimanfaatkan untuk membuat antibodi monoklonal. Frekuensi timbulnya hibrid setelah fusi sangat rendah, karena itu pengembangannya banyak diarahkan untuk menaikkan frekuensi fusi dan mendapatkan klon hidup secara maksimal.

Cara imunisasi konvensional memberi hasil cukup baik, tetapi cara imunisasi sekali suntik intratimpa dan *in vitro* memberi hasil lebih baik, lebih hemat antigen serta waktunya lebih singkat, bahkan imunisasi *in vitro* membuka peluang dilakukannya imunisasi limfosit B manusia, dimana imunisasi *in vivo* tidak dapat dilakukan karena dibatasi etika.

Pilihan sel mieloma makin beragam, baik spesies (mencit, tikus, manusia) maupun sifatnya, makin ideal untuk membuat antibodi monoklonal dengan dikembangkannya galur sel mieloma yang tidak membentuk rantai imunoglobulin. Medium dasar ditambah FCS (*fetal calf serum*) secara umum cukup baik, tetapi FCS merupakan hambatan karena harganya mahal, sulit didapatkan serta hasilnya bervariasi. Karena itu dikembangkan medium tanpa serum sehingga penelitian yang perlu keadaan tanpa serum dapat dilakukan dan biaya pemeliharaan sd dalam skala besar akan lebih murah.

Untuk mendorong timbulnya fusi sel banyak digunakan *polyethyleneglycol* (PEG) yang mudah didapat dan cukup efektif. Pengembangan dilakukan untuk memperbaiki frekuensi fusi dengan menambahkan DMSO bersama PEG dan penggunaan medan listrik. Penambahan bermacam-macam *feeder system*, terbukti dapat mendorong penumbuhan hibridoma.

KEPUSTAKAAN

1. Abba.s AK, Lichtman AH, Parker IS. (eds). Cellular and Molecular Immunology. New York: WB. Saunders Co. 1991.
2. Mason DY. Cordell JL, Pulford KAF. Production of Monoclonal Antibodies for Immunocytochemical Use. Dalam Techniques in Immunocytochemistry. ed. W.R. Bullock, Vol. 2. London: Academic Press 1983: hal. 175.-1 80.
3. KohlerG. Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 1975; 256: 495–97.
4. Di VT. Morrison SL. Chimeric antibodies. Biotechniques. 1986: 4(3): 217–20.
5. Cotton RGH. Milstein C. Fusion of Two Immunoglobulin-producing Myeloma cells. Nature 1973: 244: 42–3.
6. WinterG. Harris WI. Humanized antibodies. Immunology Today 1993: 14: 243–46.
7. Waldman H, Colbold S. The use of monoclonal antibodies to achieve immunological tolerance. Immunology Today 1993: 14: 247–5 1.
8. Vitetta ES. Thorpe PE, UhrJW. Immunotoxins: Magic bullets or misguided missiles. Immunology Today 1993: 14: 252–59.
9. Harlow E. Lane ED. (eds). Antibodies A Laboratory Manual. New York: Cold Spring Harbor Publ. 1988; hal 139–281.
10. Cuello AC. Milstein C. Galfre G. Preparation and Application of Monoclonal Antibodies for Immunohistochemistry and Immunocytochemistry. Dalam Methods in the Neurosciences. IBRO handbook series. 1983: Vol. 2. hal. 215–223.
11. Galfie G Milstein C. Preparation of Monoclonal Antibodies : Strategies and Procedures. Paper presented at WHO training course. Singapore. 1981.
12. Kearney IF. Hybridomas and Monoclonal Antibodies. Dalam Fundamental Immunology. ed. W.E. Paul. New York: Raven Press. 4th ed. 1986: hal

751-754.

13. Westerwoudt Ri. Factors Affecting Production of Monoclonal Antibodies. Dalam Methods in Enzymology, ed. J.J. Lanone, H.V. Vunakis, Vol. 121. Orlando: Academic Press. 1986; hal. 3-18.
14. Spitz M. "Single-Shot" Intrasplenic Immunization for the Production of Monoclonal Antibodies. Dalam Methods in Enzymology, ed. J.J. Lanone, H.V. Vunakis, Vol. 121. Orlando: Academic Press. 1986; hal. 33-41.
15. Reading CL. In Vitro Immunization for the Production of Antigen-Specific Lymphocyte Hybridomas. Dalam Methods in Enzymology, ed. J.J. Lanone, H.V. Vunakis, Vol. 121. Orlando: Academic Press. 1986; hal. 19-27.
16. Boss BD. An Improved In Vitro Immunization Procedure for the Production of Monoclonal Antibodies. Dalam Methods in Enzymology, ed. J.J. Lanone, H.V. Vunakis, Vol. 121. Orlando: Academic Press. 1986; hal. 27-33.
17. Kennett RH. Cell fusion. Dalam Methods in Enzymology. ed. W.B. Jakoby. Vol. LVIII. Orlando: Academic Press. 1979; hal. 345-59.
18. Hurrell JGR. Monoclonal Hybridoma Antibodies : Techniques and Applications. Boca Raton: CRC Press Inc. 1985; 4-29.
19. Olsson L, Kaplan HS. Human-human hybridomas producing monoclonal antibodies of predefined antigenic specificity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1980; 44: 5429-31.
20. Shulman M, Wilde CD, Kohler. A better cell line for making hybridomas secreting specific antibodies. Nature. 1978; 276: 269-70.
21. Kovar J, Franek F. Serum-Free Medium for Hybridoma and Parental Myeloma Cell Cultivation. Dalam Methods in Enzymology, ed. J.J. Lanone, H.V. Vunakis, Vol. 121. Orlando: Academic Press. 1986; hal. 277-92.
22. Kawamoto T, Sato JD, McClure DB, SatoGH. Serum-Free Medium for the Growth of NS-1 Mouse Myeloma Cells and the Isolation of NS-1 Hybridomas. Dalam Methods in Enzymology, ed. J.J. Lanone, H.V. Vunakis, Vol. 121. Orlando: Academic Press. 1986; hal. 266-277.
23. Mourik PV, Zeijemaker WP. Improved Hybridoma Technology: Spleen Cell Separation and Soluble Growth Factors. Dalam Methods in Enzymology, ed. J.J. Lanone, H.V. Vunakis, Vol. 121. Orlando: Academic Press. 1986; hal. 174-175.
24. Joklik WK, Willett HP, Amos DB. Zinsser Microbiology. New York: Appleton-Century-Croft 18th. ed. 1984; hal. 895-896.
25. Lane RD, Crissman RS, Ginn S. High Efficiency Fusion Procedure for Producing Monoclonal Antibodies against Weak Immunogen. Dalam Methods in Enzymology, ed. J.J. Lanone, H.V. Vunakis, Vol. 121. Orlando: Academic Press. 1986; hal. 183-184.



Penentuan Potensi Vaksin Pertusis Menggunakan Beberapa Grup Mencit

Siti Sundari Yuwono, Edhie Sulaksono

Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan RI, Jakarta

ABSTRAK

Vaksin yang digunakan dalam program imunisasi hams memiliki potensi yang memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan oleh WHO. Untuk mengetahui hal tersebut harus dilakukan uji kualitas vaksin. Sedangkan pengujian vaksin sangat dipengaruhi oleh mutu mencit yang dipergunakan.

Tujuan penelitian ini adalah memilih grup mencit yang dapat dipergunakan untuk pengujian vaksin pertusis dengan kepekaan yang tinggi dan memenuhi syarat-syarat yang telah ditetapkan. Grup mencit yang dipakai ialah grup CBR, BD, YG, dan SBY, masing-masing 730 ekor mencit. Pengujian potensi vaksin dengan cara *challenge*. Pemeriksaan dilakukan pada masing-masing grup sampai kelahiran ke 5.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa mencit yang memenuhi syarat adalah grup CBR dengan potensi rata-rata 10,8 (9,4-12,2) dan grup SBY dengan potensi rata-rata 9,9 (6,8-13,0). Dengan demikian grup mencit tersebut dapat dipergunakan untuk pemeriksaan vaksin pertusis.

PENDAHULUAN

Penyakit pertusis merupakan penyakit yang dapat dicegah dengan imunisasi DPT. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi program tersebut; di antaranya pelaksanaan operasional, rantai dingin dan vaksin yang digunakan. Vaksin yang digunakan hams memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan, di antaranya yang penting adalah potensi vaksin. Potensi yang memenuhi syarat dapat memberikan perlindungan yang diharapkan. Pengujian potensi vaksin sangat tergantung dari keadaan, mutu hewan yang digunakan.

Penelitian ini merupakan pengujian potensi vaksin pertusis yang digunakan untuk program imunisasi pada beberapa grup mencit dengan cara pemeriksaan potensi secara *challenge*.

Maksud penelitian ini untuk membandingkan grup mencit yang dipelihara di beberapa laboratorium dengan mencit staridar yang digunakan untuk pemeriksaan vaksin pertusis.

BAHAN DAN CARA KERJA

Vaksin

Vaksin pertusis yang digunakan dan PN Biofarma dengan no *batch* 81238 yang sama.

Hewan percobaan

Terdiri dari beberapa grup mencit yaitu CBR; BD; SBY dan YG, yang berasal dari beberapa laboratorium, masing-masing dikembangkan di Puslit Penyakit Menular dengan perlakuan pemeliharaan yang sama.

Grup mencit SBY di tempat asal dibiakkan dalam jumlah yang besar, digunakan untuk pemeriksaan vaksin hewan dan pemeriksaan laboratorium. Grup YG dipelihara dalam jumlah kecil untuk pemeriksaan laboratorium. Grup BD dipelihara dalam jumlah yang besar untuk pemeriksaan vaksin sedangkan grup CBR dipelihara dalam jumlah yang besar untuk pemeriksaan vaksin.

Untuk penentuan LD₅₀ dipakai 50 ekor mencit dan untuk penentuan potensi diperlukan 96 ekor mencit. Setiap grup me-

merlukan 730 ekor, dihitung sampai kelahiran ke 5.

Persiapan kultur bakteri

Satu ampul bakteri *Bordetella pertussis* kering dilarutkan dalam 0,1 ml *casamino acid* 1%, kemudian ditanam pada media *Bordet-Gengou*, diinkubasi 4 hari dengan temperatur 35–37°C. Kemudian dilakukan pasase 2 kali selama 2 hari pada temperatur yang sama.

Ambil koloni dan kultur persediaan, kemudian ditanam pada media BU, diinkubasi selama 1 8–22jam. Kemudian dibuat suspensi sejumlah 10 bilion/ml (1 ml larutan dimasukkan ke dalam media agar tersebut, ditambah 4 ml *casamino acid*). Dibuat 5 macam pengenceran, yaitu; 2×10^5 , 2×10^4 , 2×10^3 , 4×10^2 , 8×10 .

Cara pemeriksaan LD₅

Lima puluh ekor mencit masing-masing dibagi dalam lima kelompok, masing-masing 10 ekor mencit, kemudian disuntik secara intraserebral dengan pengenceran 50000, 10000, 2000, 400 dan 80 kuman dengan dosis 0,03 ml. Pengamatan dilakukan terhadap hewan yang mati selama 14 hari. Selanjutnya dilakukan penghitungan untuk mengetahui dosis yang dapat menyebabkan kematian mencit sebanyak 50%; angka ini digunakan untuk *challenge* pada pemeriksaan potensi.

Cara pemeriksaan potensi

Sembilan puluh enam ekor mencit dengan berat 14-16 gram dari masing-masing grup, separuh berjenis jantan dan separuh betina. Pemilihan mencit dilakukan secara *random*, dibagi dalam enam kelompok, masing-masing 16 ekor. Tiga kelompok pertama diimmunisasi secara intraperitoneal dengan standard nasional pertussis dengan pengenceran berkelipatan lima yaitu berturut-turut berisi 1,0; 0,2 dan 0,04 IU/ml dengan dosis 0,5 ml; tiga kelompok berikutnya diimmunisasi dengan vaksin yang akan diperiksa dengan pengenceran 1; 1/4; 1/16 dengan dosis 0,5 ml secara intraperitoneal. Setelah empat belas hari diimmunisasi, mencit di *challenge* dengan 0,03 ml *Bordetella pertussis* secara intraserebral dengan dosis 50.000 kuman. Pengamatan dilakukan selama empat belas hari untuk melihat mencit dengan gejala pertussis ataupun hewan yang mati. Kematian mencit pada hari pertama tidak diperhitungkan. Penghitungan potensi secara Wilson-Wochester dilakukan dengan membandingkan hasil vaksin yang diperiksa terhadap standard. Vaksin pertussis memenuhi syarat bila potensi serendah-rendahnya 8 IU/ml.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1 menunjukkan hasil pemeriksaan LD₅₀ dan lima kelahiran berturut-turut terhadap kuman pertussis pada beberapa grup mencit. Kepekaan terhadap pertussis pada grup mencit CBR, BD, YG dan SBY berbeda nyata.

Pada **Tabel 1** terlihat tidak ada perbedaan pada mencit CBR sampai kelahiran ke lima; pada SBY juga tidak ada perubahan dan memenuhi persyaratan. Pada YG dan BD angka LD50 menunjukkan angka kuman yang rendah.

Hasil pemeriksaan potensi vaksin pertussis pada ke lima grup m dapat dilihat pada **Tabel 2**. Vaksin yang sama diperiksa pada grup mencit : CBR, BD, YG dan SBY.

Tabel 1. Angka LD terhadap pertussis dan mencit CBR, BD, YG, SBY sampai kelahiran kelima

Kelahiran	CBR		BD		YG		SBY	
	LD ₅₀	Dosis	LD ₅₀	Dosis	LD ₅₀	Dosis	LD ₅₀	Dosis
I	766	67	399	125	204	245	685	7522
II	1070	48	187	267	344	130	466	107
III	635	78	285	175	161	360	1234	40
IV	690	72	194	257	195	255	754	68
V	478	104	80	625	98	618	640	77

Tabel 2. Potensi Vaksin Pertussis pada Beberapa Grup Mencit

Kelahiran	Potensi (IU/ml)			
	CBR	BD	YG	SBY
I	8,8–9,6	1,9–16,9	1,3–8,4	6,9–15,8
II	11,6–15,4	1,4–15,4	1,1–6,2	6,3–8,0
III	9,4–11,9	8,5–12,7	6,6–14,8	7,0–9,6
IV	9,7–13,2	2,6–14,0	3,1–13,6	8,2–15,3
V	8,9–12,0	2,3–19,6	4,4–9,3	5,6–16,5

Dari hasil tersebut di atas maka grup CBR dan SBY sampai kelahiran ke lima tidak mengalami perbedaan dan memenuhi syarat. Sedangkan grup BD harga antaranya sangatjauh dan grup YG, masih memerlukan waktu yang lebih lama untuk dapat dipergunakan dalam pemeriksaan vaksin.

Penindukan untuk pembiakan berikutnya, diambil dari kehamilan ke tiga sehingga diperoleh keturunan yang baik.

KESIMPULAN

Berdasarkan basil penelitian, grup mencit CBR dan SBY dengan pemeliharaan sampai kelahiran ke lima, masih dapat digunakan untuk pemeriksaan potensi vaksin pertussis. Sedangkan dua grup lain masih memerlukan pemeliharaan yang lebih lama sebelum dapat dipergunakan untuk pemeriksaan potensi vaksin pertussis.

Untuk menjamin hasil percobaan yang baik, disarankan menggunakan mencit dan anak kelahiran ke dua dan ke tiga.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada Kepala Puslit PenyakitMenular, Badan Penelitian Pengembangan Kesehatan yang telah membantu terselenggara nya penelitian ini. Ucapan terima kasih juga kepada teman sejawat, sehingga penelitian ini terlaksana.

KEPUSTAKAAN

- Bellanti. Immunology. Asian ed. Philadelphia. London. 1971; 41–44.
- Kurokawa H, Takahashi K, Ishida K. Statistical analysis in biological assay, 2nd ed. Tokyo: Kindai shippan, 1978.
- Manclark CR. Microagutination procedure for Bordetella pertussis antibodies, 1980.
- Mulyati Priyanto. Penetapan standarnasional vaksin DPT. Penetapan standar vaksin pertussis. Bul Penelit Kes, 1982; X(2): 8.
- Murata R, Perkins FT, Pittman M, Scheibel, Sladky K. International Collaborative Studies on the Pertussis Vaccine potency assay. Bull WHO, 1971; 44: 673–87.
- WHO. Manual for the production and control of vaccines. Pertussis vaccine. BLGIUNDP/77.3Rev.1. 1977.
- WHO. Expert Committee on Biological Standardization. Requirement for pertussis vaccine. WHO Techn. Rep. Ser, 1964; 274: 25–40.

Informasi Obat

Pronetic®

Composition

Each tablet contains :

Cisapride.....5 mg and 10 mg.

Pharmacology

Pronetic® tablet, a substituted piperidinyl benzamide, is an orally administered prokinetic agent which facilitates or restores motility of the gastrointestinal tract.

Its mechanism of action is thought to increase the release of acetylcholine in the myenteric plexus of the gut. Pronetic® appears to be devoid of dopaminergic blocking activity, and it does not influence the plasma concentration of prolactin or cause extrapyramidal symptoms.

Pronetic®:

- Increases the resting tone of the lower oesophageal sphincter and increases the amplitude of lower oesophageal contraction.
- Accelerates gastric emptying and reduces the mouth-to-coecum transit time.
- In contrast to other prokinetic agents, Cisapride enhances the propulsive motor activity of the stomach, small intestine and colon.

Indications

- Treatment of symptoms (eg, heart burn, regurgitation) as well as the mucosal lesions associated with gastroesophageal reflux.
- Symptomatic relief (such as nausea, early satiety, anorexia, bloating and epigastric pain) due to impaired gastric motility which caused by impaired as well as delayed gastric emptying associated with diabetes, systemic sclerosis and autonomic neuropathy.

Contraindications

Pronetic® tablet should not be used when stimulation of muscular contractions might adversely affect gastrointestinal conditions as in gastrointestinal haemorrhage, mechanical obstruction, perforation, or immediately after surgery.

Warnings and precautions

1) Caution should be observed in patients in whom an increase in gastrointestinal motility could be harmful.

In patients with hepatic or renal impairment, it is advisable to

have the initial daily dose, subsequently, this dose can be adjusted according to the clinical response.

2) In the elderly, steady state plasma levels are generally higher due to a slightly prolongation of the half-life. However, therapeutic doses are similar to those used in other patients.

3) Benefit should be weighed against the potential hazards before giving it during pregnancy, especially during the first trimester.

4) Although the excretion in breast milk is minimal, it is not advised to breastfeed while taking this drug.

5) This drug may accelerate the rate of absorption of other drugs which cause central depression such as barbiturate and alcohol, therefore be cautious when used concurrently.

Adverse reactions

The most commonly reported adverse reactions with Pronetic® are gastrointestinal disturbances including abdominal cramps, borborygmi, and diarrhoea. Headache, dizziness, convulsions, and tachycardia have also been reported.

Drug interactions

Pronetic® tablet could reduce the absorption of drugs from the stomach, whereas absorption from the small intestine (e.g.: benzodiazepines, anticoagulants, paracetamol, or H₂-antagonists) may be increased.

In patients receiving anticoagulants the coagulation times may somewhat increase. It is advisable to check the coagulation time one week after the start or discontinuation of cisapride treatment to adapt the anticoagulant dose if necessary.

Sedative effects of benzodiazepines and alcohol may be accelerated. Effects of this drug on gastrointestinal motility, mostly can be partly, antagonized by anticholinergic drugs.

In case of a drug that need individual titration, it is advisable to check the plasma levels before giving this drug.

Dosage and administration

Adults and children 12 years and over:

- Gastro-oesophageal reflux:
5–10mg cisapride 3 to 4 times daily, 15 to 20 minutes before meals.

Depending upon the symptoms being treated and the clinical response : a 12 weeks course of treatment is recommended to obtain maximum benefits.

- Impaired gastric motility :
5-10 mg cisapride 3 or 4 times daily, 15 to 20 minutes before meal.
An initial course of 6 weeks is recommended, but longer period of treatment may be required.
- Use for children :
Clinical experience with cisapride in children younger than 12 years is limited. Hence the drug can only be recommended for use in children aged 12 years and older.

Presentation

Tablets 5mg : Boxes of 3 strips x 10 tablets. Reg. No.
10 mg : Boxes of 3 strips x 10 tablets. Reg. No.

Store in a cool dry place

On medical prescription only.
Harus dengan resep dokter.

**PT. KALBE FARMA
JAKARTA - INDONESIA**

PEMBERITAHUAN

Majalah Cermin Dunia Kedokteran telah pindah alamat sbb. :
Cermin Dunia Kedokteran
Gedung Enseval, Jl. Letjen Suprpto Kav. 4, Cempaka Putih,
Jakarta 10510, P.O. Box 3117 Jkt. Telp. 4208171 / 4216223
Harap surat-surat dan pengiriman naskah, menggunakan alamat baru tersebut.

Redaksi

The desire accomplished is sweet to the soul

Pengalaman Praktek

KOK PASIENNYA GEDE BANGET

Pada suatu malam hari datang kepada saya seorang bapak, sebut saja Pak Marto minta tolong kepada saya untuk mengobati pasien di rumahnya. Tanpa banyak komentar saya lalu menyiapkan peralatan komplit menuju ke lokasi.

Sesampainya di rumah Pak Manto ketika saya ingin masuk, tiba-tiba beliau berkata: “Pak dokter lewat sisi rumah saja, wong yang diobati ada di belakang Pak”.

Setelah lewati sisi rumah sampailah pada suatu tempat yang dituju.

“Lho la mana pak pasiennya ?” tanya saya.

“Ya ini pak yang sakit sudah satu hari ngorok terus” kata Pak Manto sambil menunjuk seekor kerbau jantan yang kelihatan teler.

Heran, tertegun, kecewa, geli, termangu-mangujadi satu perasaan saat itu. Mungkin saja anggapan si bapak tersebut saya ini dokter komplit, yang bisa menyembuhkan semua mahluk Tuhan. Karena sudah jauh-jauh datang serta tidak mengecewakan sang bapak, dengan pandangan yang mantap kusiapkan segala peralatan. Jarum punksi saya pasang-kan ke sempnt 10 ml lalu diisi dengan I flakon prokain penisilin, saya suntikkan ke kerbau tadi. Kemudian 10 butir (@ 1 g) ampisilin saya masukkan ke mulut kerbau yang kemudian diberi minum oleh siempunya kerbau. Semua tindakan tadi saya lakukan secara ngawur karena belum pernah mendapat pedoman pengobatan hewan. Untuk mencegah timbulnya hal-hal yang tidak diinginkan, saya bilang pada Pak Manto:

“Pak, kalau sampai besok sore kerbau ini tetap ngorok dan nggak mau makan, maka pagi harinya bawa saja ke pelelangan ya?” “Siap Pak dokter” jawab Pak Marto.

Dua hari setelah kejadian tersebut datang utusan Pak Marto dua rantang penuh opor/rendang kerbau. Ragu-ragu saya menerima pemberiannya, jangan-jangan rendang kerbau kemarin. Khawatir kalau terjadi apa-apa maka saya putuskan daging rendang tadi saya berikan pada tetangga di sebelah rumah saya dengan pesan supaya rendang tadi dimasak lagi. Seperti menerima durian runtuh, begitu suasana di rumah tetangga tadi karena menurut ceritanya, mereka itu baru dapat menikmati daging hanya pada waktu ada hari raya Qur’ban.

Satu minggu kemudian Pak Marto datang ke tempat praktek untuk berobat. “Maaf ya pak dokter, saya dulu hanya dapat memberikan sedikit lauk buat pak dokter karena rasa senang sehubungan kerbau saya sembuh”.

“Jadi rendang yang bapak berikan itu bukan dari kerbau bapak yang dulu ?” kata saya terheran-heran.

“Bukan Pak daging untuk bapak dulu saya belikan di pasan Comal kok” jawab Pak Marto mantap.

“Oooo begitu,” sahut saya lirih.

Pratomo
Pemalang

ABSTRAK

ANTIHIPERTENSI LARIS

Procardia® - nifedipin dan Pfizer - masih tetap merupakan obat antagonis kalsium oral yang paling laku di AS, dengan pangsa pasar 24,7%; di tempat ke dua ialah Cardizem® (diltiazem) dengan pangsa pasar sebesar 20,8%, kemudian berturut-turut Norvask® (amlodipin) sebesar 10,8%, Calan® (verapamil) sebesar 7%, verapamil genetik - 4,3% dan Verelan® (verapamil) - 3,8%. Sisanya - 28,6% terdiri dari berbagai produk lain.

Scrip 1995; 2032: 22

Brw

ANTIPILEPSI BARU

Obat antiepilepsi baru - tiagabine (Gabitrol®) - menunjukkan efektivitasnya pada pasien epilepsi parsial sederhana dan epilepsi parsial kompleks; percobaannya sebagai terapi tambahan (*add-on*) selama 4 minggu menghasilkan penurunan frekuensi serangan lebih dari 50% pada 27-30% kasus epilepsi parsial kompleks dan pada 27-45% kasus epilepsi parsial sederhana.

Drug News 1995; 4(17): 7

Brw

ANTIDIABETIK ORAL BARU

Acarbose - suatu antidiabetik oral baru dan Bayer - bekerja menghambat penyerapan karbohidrat dan saluran cerna melalui aksinya yang menghambat aktivitas enzim aifaglukosidase; obat ini mula-mula disetujui penggunaannya hanya untuk diabetes tipe I, tetapi tahun ini telah disetujui juga untuk diabetes tipe II.

Obat ini efektif menurunkan kadar gula darah dan juga kadar *glycosilated Hb*; sedangkan efek sampingnya berupa peninggian kadar SODT darah terutama pada dosis 300 mg. tiga kali sehari.

Scrip 1995; 2032: 20

Brw

FAMSIKLOVIR

Famsikiovir (Famvir®) selain dapat digunakan untuk herpes zoster, saat ini juga diindikasikan untuk herpes genitalis; dosis yang dianjurkan ialah 3 dd 250 mg. per hari selama 5 hari, sedangkan untuk kasus rekuren dosisnya 2 dd 125 mg. per hari selama 5 hari.

Cam pengguna seperti ini lebih Sederhana daripada askiovir (Zovirax®) yang hams diminum 5 kali sehari.

Scrip 1995; 2021: 20

Brw

NEUROPATI DIABETIK

Neuropati diabetik merupakan komplikasi yang sering ditemukan pada penderita diabetes melitus dengan berbagai manifestasi klinis; beratnya penyakit dan luasnya abnormalitas sebanding dengan derajat dan lama hiperglikemi. Hiperglikemi akut menurunkan fungsi serabut saraf, hiperglikemi kronis berkaitan dengan berkurangnya serabut saraf, degenerasi Waller dan terhambatnya regenerasi serabut saraf. Mekanismenya belum dapat dipastikan, mungkin berkaitan dengan terbentuknya metabolit seperti sorbitol.

Usaha pencegahan antara lain dengan pengobatan hiperglikemi secara intensif, inhibisi aldose reduktase dan pengobatan simtomatik: amitriptilin atau antidepresan lain, kapsaisin, fenitoin atau karbamazepin untuk neuropati; eritromisin, metoklopramid atau cisaprid untuk gangguan motilitas gaster.

N. Engl. J. Med. 1995; 332: 1210-17

Hk

GANGGUAN VIRUS DI KALANGAN MANULA

Parausia lanjut (≥ 30 tahun) yang tinggal di panti di daerah Baltimore, AS diperiksa fungsi penglihatannya.

Dari seluruh 738 orang di 30 panti asuhan, 499 (67,6%) diikuti dalam studi ini; semuanya diwawancarai Secara terperinci, dipeniksa matanya, termasuk tajam penglihatannya. Mereka yang tidak (bisa) diikuti dalam studi ini cenderung iebih tua, berkulit putih dan bernilai *Mini Mental State* lebih rendah.

Ternyata prevaiensi kebutaan bilateral (tajam penglihatan $\leq 20/200$) Sebesar 17,0%, sedangkan gangguan virus (antara $> 20/200$ - $< 20/40$). Sebesar 18,8%. Frekuensi kebutaan meningkat dari 15,2% di kalangan usia < 60 tahun menjadi 28,6% di kalangan usia ≥ 90 tahun; prevaiensi di kalangan kulit hitam 50% iebih tinggi daripada di kalangan kulit putih. Bila dibandingkan dengan populasi di luar panti, tingkat kebutaan di panti 13,1 kali lebih tinggi untuk kalangan kulit hitam dan 15,6 kali lebih tinggi untuk kalangan kulit putih.

Penyebab utama gangguan penglihatan ini ialah katarak, disusui kekeruhan kornea, degenenasi makula dan glaukoma. Sebanyak 20% kebutaan dan 37% gangguan visus dapat dikoreksi.

N. Engl. J. Med. 1995; 332: 1205-09

Hk

OBAT ANTIIMPOTENSI

Zonagen sedang meneliti efektivitas fentolamin mesilat sebagai anti impotensi oral; obat ini mula-mula dikembangkan sebagai anti hipotensi.

Studi pendahuluan menunjukkan bahwa obat ini ditoleransi dengan baik dan efektif pada 30-50% pasien.

Drug News 1995; 4(7): 7

Brw

TERAPI KANKER PAYUDARA

Antara tahun 1979 dan 1987, National Cancer Institute di AS mengadakan percobaan yang membandingkan efektivitas terapi kanker payudara sta-

ABSTRAK

dium I dan II, antara lumpektomi + diseksi aksila dan radiasi dengan mastektomi + diseksi aksila.

Dari 247 pasien, 237 pasien diikuti selama rata-rata (median) 10 tahun; ternyata *overall survival* kelompok mastektomi sebesar 75% dan di kelompok lumpektomi + radiasi sebesar 77% ($p = 0,89$).

Disease free interval setelah 10 tahun adalah 69% di kelompok mastektomi dan 72% di kelompok lumpektomi + radiasi ($p = 0,93$).

Rekurensi regional setelah 10 tahun sebesar 10% di kelompok mastektomi dan 5% di kelompok lumpektomi + radiasi ($p = 0,17$).

Tidak ada perbedaan yang bermakna dalam hal hasil pengobatan antara dua metode tersebut setelah 10 tahun.

N. Eng. J. Med. 1995; 332: 907-11

Hk

PEMILIHAN PENYEKAT ACE

Saat ini terdapat 13 macam obat penyekat ACE yang dipasarkan untuk antihipertensi; semuanya efektif, juga terhadap pengurangan hipertrofi ventrikel kiri. Selain itu juga dapat mengatasi resistensi insulin.

Perbandingan antara masing-masing obat tersebut tidak menunjukkan perbedaan efektivitas, baik di kalangan orang tua maupun dalam hal kualitas hidup. Obat yang diekskresi baik melalui hepar maupun ginjal mempunyai keunggulan karena tidak memerlukan penyesuaian dosis pada pasien-pasien dengan gangguan fungsi ginjal.

Drugs 1995; 49(4): 516-35

Brw

MAGNESIUM UNTUK INFARK MIOKARD

Hasil ISIS-4 yang menyatakan bahwa magnesium (Mg) tidak bermanfaat untuk pengobatan infark miokard akut masih diragukan oleh beberapa kalangan.

Pada studi atas 194 pasien infark

miokard akut yang tidak dapat diterapi dengan trombolisis, ternyata pemberian Mg iv. dengan dosis 6 g. pada 3 jam pertama, 10 g. pada 21 jam berikutnya dan diikuti dengan 6 g. pada 24 jam berikutnya, telah menurunkan mortalitas di rumah sakit dengan bermakna. Pengobatan dimulai dalam 7 jam setelah serangan infark.

Kematian dijumpai pada 17 pasien di kelompok plasebo dan pada 4 pasien di kelompok Mg.; 11 pasien di kelompok plasebo dan hanya 1 pasien di kelompok Mg. meninggal akibat syok kardiogenik.

Dari kelompok di atas 70 tahun ($n = 77$), mortalitasnya 23% di kelompok plasebo dan 9% di kelompok Mg.

Para peneliti menduga bahwa hasil tidak memuaskan pada ISIS-4 disebabkan karena Mg diberikan setelah reperfusi – saat yang terlambat untuk pencegahan Ca-overload di miosit, serta para pasien umumnya telah menggunakan obat-obat trombolitik atau antiplatelet sehingga angka kematian tidak dapat lebih rendah lagi.

Oleh karena itu para peneliti di sini tetap menganjurkan agar Mg tetap dipertimbangkan karena murah dan dapat diberikan segera, bahkan sebelum pasien sampai di rumah sakit.

inpharma 1995; 976: 5

Brw

EFEK SAMPING ASPIRIN

Penggunaan aspirin dosis rendah sekalipun berisiko perdarahan saluran cerna. Menurut studi case-control yang dilakukan di Inggris, risiko perdarahan ulkus peptikum adalah sebesar 2,3 bila menggunakan 75 mg. aspirin perhari; 3,2 bila dosisnya 150 mg./hari dan 3,9 bila dosisnya 300 mg./hari.

Meskipun demikian, para peneliti berpendapat bahwa manfaatnya dalam mencegah penyakit jantung masih lebih besar daripada risiko di atas.

Scrp 1995: 4014: 3

Brw

OBAT ALZHEIMER

Galanthamine-suatu alkaloid berasal dari kuncup bunga dafodil dan snowdrops agaknya bermanfaat untuk mengobati penyakit Alzheimer; zat ini juga bersifat penyekat asetilkolinesterase seperti takrin.

Uji klinis pendahuluan di Inggris menunjukkan bahwa zat ini memperlambat proses penurunan fungsi otak pada 30% pasien Alzheimer, selain itu lebih cepat diserap dan kurang hepatotoksik.

Saat ini obat tersebut sedang dicobakan pada 600 pasien Alzheimer di Eropa.

Inpharma 1995; 976: 11

Brw

IMUNISASI POLIO DAN SUPLEMEN VITAMIN A

Pemberian suplemen vitamin A 100.000 IU bersamaan pada saat vaksinasi campak sangat praktis karena tidak memerlukan upaya tambahan; tetapi vitamin A sebenarnya juga mempengaruhi sistem imun dan dikenal sebagai vitamin ‘antiinfeksi’. Oleh karena itu pengaruhnya terhadap serokonversi terhadap campak diteliti pada 336 bayi berusia 6 bulan berasal dari 19 desa di wilayah Bogor, Indonesia.

Sejumlah 336 bayi berusia 6 bulan divaksinasi menggunakan 0,5 ml. Mobilivac®; bersamaan dengan itu diberi kapsul 100.000 IU vitamin A atau plasebo per oral. Secara keseluruhan 82% bayi mengalami serokonversi (*odds ratio* 0,40; 95%CI: 0,19-0,88) terutama di kalangan penempuan (*odds ratio* 0,34; 95%CI: 0,15-0,76).

Imunisasi campak menggunakan vaksin tipe Schwanz (Mobilivac®) ini menghasilkan nilai serokonversi yang tinggi, tetapi pemberian vitamin A dapat mempengaruhi hasil tersebut.

Lancet 1995: 345: 1330-32

hk



Ruang Penyegar dan Penambah Ilmu Kedokteran

Dapatkan saudara menjawab
pertanyaan-pertanyaan di bawah ini?

A. Jawaban benar (B) atau salah (S):

1. Nyeri osteoarthritis (OA) bersifat lebih tajam daripada nyeri arthritis reumatoid (RA).
2. Nyeri pada OA terutama dirasakan pagi hari.
3. Kaku sendi pagi hari terutama dirasakan pada RA.
4. Kaku sendi malam hari terutama dirasakan pada OA.
5. Bengkak sendi lebih menonjol pada RA.
6. OA sering disertai gejala sistemik.
7. Deformitas sendi lebih cepat terjadi pada RA.
8. Manifestasi ekstraartikuler sering menyertai RA.
9. Mula timbul RA rata-rata pada usia yang lebih muda dari-14. pada OA.
10. Pannus merupakan salah satu tanda khas OA.

B. Pilih satu jawaban yang paling tepat

11. OAINS dengan waktu paruh terpanjang:
 - a) Aspirin
 - b) Ibuprofen
 - c) Indometasin
 - d) Fenilbutazon
 - e) Piroksikam
12. OAINS dengan waktu paruh terpendek:
 - a) Aspirin

b) Ibuprofen

c) Indometasin

d) Ketoprofen

e) Sulindak

13. Efek samping OAINS yang tersering:

a) Leukopeni

b) Gangguan fungsi ginjal

c) Gastritis

d) Hepatotoksik

e) Asma

14. Istirahat baring pada osteoarthritis mempunyai efek merugikan berupa:

a) Atrofi otot

b) Neuropati

c) Payahjantung

d) Semuabener

e) Semua salah

15. Yang bukan penyebab *cerebral palsy* :

a) Trauma lahir

b) Meningitis

c) Ikterus

d) Stroke

e) Multiparitas

JAWABAN RPPK :
1. S 2. S 3. B 4. B 5. B
6. S 7. B 8. B 9. B 10. S
11. D 12. A 13. C 14. A 15. E