

# CERMIN DUNIA KEDOKTERAN

ISSN : 0125-913X



*Piper betle L (Sirih)*

**124.**  
**Penyakit Infeksi**

## 124. Penyakit Infeksi



Karya Sriwidodo WS

### Daftar isi :

2. Editorial
4. English Summary

### Artikel

5. Masalah *Multi Drug Resistance* pada Demam Tifoid Anak - **Sri Rezeki Hadinegoro**
9. Alternatif Baru Pengobatan Demam Tifoid yang Resisten - **RHH Nelwan**
11. Diagnosis Dini Demam Tifoid dengan menggunakan Protein Membran Luar *S. typhi* sebagai Antigen Spesifik - **Sylvia Y. Muliawan, Julius E. Surjawidjaja**
14. Tinjauan Ulang Peranan Uji Widal sebagai Alat Diagnostik Penyakit Demam Tifoid di Rumah Sakit - **Sylvia Y. Muliawan, Julius E. Surjawidjaja**
17. Kepekaan Kuman terhadap Antibiotika Golongan Kuinolon dan Sefalosporin - **Agus Sjahrurachman, Widyasari Kumala, Tassimin Nurjadi**
21. Peran Media untuk Identifikasi Mikroba Patogen - **Usman Suwandi**
25. Program Pengembangan Imunisasi dan Produk Vaksin Hepatitis B di Indonesia - **Maria Holly Herawati**
28. Hepatitis Virus G - **Muh. Natsir Akil**
31. Virus Hepatitis-G (HGV) : Asal-usul, Biologimolekuler dan Aplikasi Kliniknya - **Suwarso**
37. Perbandingan Sensitifitas beberapa Metoda Pemeriksaan Tinja Manusia terhadap Telur Cacing Usus - **Sahat Ompusunggu, Budi**
41. Kadar Hb, Status Vitamin A dan Kaitannya dengan Reaksi Imun Bayi yang Diimunisasi - **Endi Ridwan**
44. Prevalensi Anemia pada Ibu Hamil di Puskesmas Bualemo, Sulawesi Tengah - **I Wayan Suartika**
46. *Abstrak*
48. *RPPIK*



## EDITORIAL

*Masalah infeksi kiranya masih tetap aktual untuk dibicarakan, apalagi pada saat kesulitan ekonomi yang berlarut sampai kini yang dengan sendirinya akan menurunkan tingkat kesejahteraan dan mutu lingkungan hidup masyarakat.*

*Salah satu penyakit infeksi yang masih menjadi masalah ialah demam tifoid; penyakit yang sudah lama dikenal, tetapi sampai saat ini penentuan diagnosis pastinya masih tetap bermasalah; tinjauan ulang mengenai peran uji Widal rasanya menarik untuk dibaca..*

*Artikel lain ialah mengenai hepatitis - penyakit yang di masa mendatang menjadi makin penting diperhatikan, terutama mengingat cara penularannya dan juga makin banyaknya virus penyebab yang ditemukan, sedangkan penanggulangannya masih menghadapi beberapa masalah.*

*Penelitian sederhana mengenai status kesehatan ibu di puskesmas cukup menarik, semoga dapat merangsang penelitian-penelitian serupa oleh sejawat lain di puskesmas-puskesmas di seluruh nusantara.*

*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

## 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. (021)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. Sudarto Pringgoutomo**  
Guru Besar Ilmu Patologi Anatomi  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,  
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.
- **Prof. DR. Sumarmo Poorwo Soedarmo**  
Staf Ahli Menteri Kesehatan,  
Departemen Kesehatan RI,  
Jakarta.
- **Prof. Drg. Siti Wuryan A. Prayitno**  
SKM, MScD, PhD.  
Bagian Periodontologi, Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Indonesia, Jakarta
- **Prof. DR. Hendro Kusnoto Drg., Sp.Ort**  
Laboratorium Ortodonti  
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti,  
Jakarta
- **DR. Arini Setiawati**  
Bagian Farmakologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,  
Jakarta.

## DEWAN REDAKSI

- **Dr. B. Setiawan Ph.D**
- **Prof. Dr. Sjahbanar Soebianto Zahir MSc.**

## 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

---

## MULTIDRUG RESISTANCE PROBLEM IN CHILD TYPHOID FEVER

Sri Rezeki Hadinegoro

*Dept. of Child Health, Faculty of Medicine, University of Indonesia/ Cipto Mangunkusumo General Hospital, Jakarta, Indonesia*

Multidrug resistant *S. typhi* has been reported in several tropical countries since 1990; this is caused by irrational drug use and intrinsic changes of microbes. So far, this problem has not been encountered in the Department of Child Health, Cipto Mangun-kusumo General Hospital.

Alternative drugs for multidrug resistant *S. typhi* are cefixime and ceftriaxone; but these quinolone drugs are not recommended for children because of potential side effects.

*Cermin Dunia Kedokt, 1999; 124: 5-8*

**Brw**

## EARLY DIAGNOSIS OF TYPHOID FEVER USING SALMONELLA TYPHI OUTER MEMBRANE PROTEIN PREPARATION AS A SPECIFIC ANTIGEN

SY Muliawan, JE Surjawidjaja

*Dept. of Microbiology, Faculty of Medicine, Trisakti University, Jakarta, Indonesia*

In hospital, the serological Widal test is still widely used for

early diagnosis of Typhoid Fever, even though it lacks reliability and has low sensitivity and specificity. Outer Membrane Protein, which is located on the surface of Gram negative bacteria is an important antigen for inducing a specific immune response. Currently, many studies have already been done using the ELISA method with *Salmonella typhi* Outer Membrane Proteins as the antigen for early diagnosis of Typhoid Fever. The results showed higher sensitivity and specificity than the Widal test and required only a single specimen. Based on those studies, the ELISA technique using *Salmonella typhi* Outer Membrane Proteins as an antigen is useful for the diagnosis of Typhoid Fever in endemic areas. Hopefully, this test as a diagnostic tool of Typhoid Fever will be promoted in the future to replace the Widal test.

*Cermin Dunia Kedokt, 1999; 124: 11-3*

**Sym, Jes**

## REASSESSMENT OF THE WIDAL TEST AS A DIAGNOSTIC TOOL OF TYPHOID FEVER IN HOSPITAL

SY Muliawan, JE Surjawidjaja

*Dept. of Microbiology, Faculty of Medicine, Trisakti University, Jakarta, Indonesia Laboratory diagnosis of*

Laboratory diagnosis of

Typhoid Fever in hospital is still based on the Widal test, but several studies have shown that Widal test has low sensitivity and specificity. Diagnostic value of the Widal test is dependent on the significant increase in antibody titer against *Salmonella typhi* O and H antigen between paired sera. In practice, however only a single Widal test is available for the diagnosis. The rising titer of agglutinin in single specimen, can not distinguish previous from current infection. Also the Widal test was performed only for anti O agglutinins, while anti-H agglutinins were not evaluated as they have no diagnostic value in adult fever patients in endemic areas. Furthermore, in the Widal test, the taking of blood specimens should be timed precisely, because from the Senewiratne study it is known that the antibody level is highest in the second or third week of fever, where the possibility of obtaining positive result is 85,7%. This is the reason why a negative result in the Widal test can not exclude typhoid fever.

*Cermin Dunia Kedokt, 1999; 124: 14-6*

**Sym, Jes**

*(Bersambung ke halaman 24)*



# Masalah *Multi Drug Resistance* pada Demam Tifoid Anak

Sri Rezeki Hadinegoro

*Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/  
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta*

---

## PENDAHULUAN

Demam tifoid termasuk salah satu jenis penyakit infeksi bakteri yang banyak ditemukan di negara kita, baik pada dewasa maupun anak. Demam tifoid pada anak terbanyak terjadi pada umur 5 tahun atau lebih dan mempunyai manifestasi klinis ringan. Makin muda umur anak, gejala klinis demam tifoid makin tidak khas. Perbedaan lain antara demam tifoid pada anak dan dewasa adalah mortalitas demam tifoid pada anak lebih rendah bila dibandingkan dengan dewasa. Risiko terjadinya komplikasi fatal terutama dijumpai pada anak besar dengan manifestasi klinis berat, menyerupai kasus dewasa. Pada lima tahun terakhir ini, para klinisi di beberapa negara mengamati adanya kasus demam tifoid anak yang berat bahkan fatal, yang ternyata disebabkan oleh *strain Salmonella typhi* yang telah resisten terhadap antibiotik yang lazim dipergunakan untuk pengobatan demam tifoid.<sup>(1)</sup> *Strain Salmonella typhi* yang resisten terhadap 2 atau lebih jenis antibiotik yang lazim dipergunakan yaitu ampicilin, kloramfenikol, dan kotrimoksazol dinamai *strain multi drug resistance (MDR) Salmonella typhi*.<sup>(1,2)</sup> Dengan ditemukannya MDR *Salmonella typhi*, maka pemilihan antibiotik yang tepat akan menjadi masalah, termasuk kendala biaya.

Dalam makalah ini dibahas mengenai MDR *strain Salmonella typhi* di beberapa negara, serta laporan resistensi *Salmonella typhi* di Bagian Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo.

## DASAR RESISTENSI MIKROBA

Paul Ehrlich pada akhir Perang Dunia II menulis dengan kata-kata sederhana, bahwa keberhasilan pengobatan antibiotik ditentukan oleh interaksi obat dengan mikroorganisme patogen; oleh karena itu, kualitas anti-mikroba dinilai berdasarkan afinitas antara obat dengan reseptor yang terdapat pada mikroorganisme.

Sekali terjadi ikatan antara mikroorganisme dengan obat, maka daya toksis yang dimiliki oleh obat tersebut mampu menghancurkan mikroorganisme. Pernyataan Paul Ehrlich ini ternyata sampai saat ini masih relevan, hanya ilmu pengetahuan telah mampu mengungkapkan dengan kata-kata yang lebih tepat dan rinci<sup>(4)</sup>.

Shulman CW dkk<sup>(3)</sup> mengemukakan bahwa interaksi antara obat dengan mikroba patogen diawali oleh proses transport aktif antibiotik ke dalam sel, sehingga menyebabkan peningkatan konsentrasi antibiotik bebas intraselular, selanjutnya diikuti oleh proses transport pasif dengan enzim atau komponen sub-selular mikroba.

Pada keadaan tertentu, apabila interaksi antara obat dengan mikroba kurang baik atau tidak terjadi sama sekali; maka dikatakan bahwa antibiotik tersebut telah resisten terhadap mikroba tertentu. Melihat dasar interaksi obat dengan mikroba seperti diterangkan di atas, maka sesungguhnya resistensi merupakan terminologi biokimiawi. Resistensi antibiotik dapat terjadi melalui dua mekanisme yaitu, terjadi sebelum antibiotik bereaksi dengan sel pejamu atau sebagai komplikasi yang timbul selama pengobatan.

Terdapat 4 jalur mekanisme resistensi antibiotik, yaitu penurunan permeabilitas terhadap antibiotik, adanya proses enzimatis, modifikasi letak reseptor obat, dan peningkatan sintesis metabolit antagonis terhadap antibiotik.<sup>(3)</sup>

### 1) Perubahan permeabilitas

Antibiotik tidak dapat mencapai lokasi target yang dikehendaki. Keadaan ini berhubungan dengan penurunan permeabilitas dinding mikroorganisme terhadap antibiotik. Perubahan permeabilitas berhubungan dengan perubahan reseptor permukaan sel sehingga antibiotik kehilangan kemampuan untuk melakukan transportasi aktif guna melewati membran sel, dan akhirnya terjadi perubahan struktur dinding sel yang tidak

---

Dipresentasikan pada Siang Klinik : "Pandangan Baru Pengobatan Demam Tifoid." Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSCM, Jakarta 14 Oktober 1998.

spesifik. Sebagai contoh mekanisme ini terjadi pada Gram negatif. Bakteri Gram negatif mempunyai lapisan lipid pada membran luar dinding sel, membran luar tersebut terdiri dari protein porin yang berbentuk saluran, penuh berisi air. Perubahan yang terjadi pada porin akan menyebabkan penurunan permeabilitas terhadap antibiotik tertentu, misalnya golongan beta laktam.

#### 2) Proses inaktivasi oleh enzim

Organisme patogen memacu terjadinya mekanisme biokimia, melalui proses enzimatis yang berperan mengurangi atau mengeliminasi antibiotik. Pada mikroorganisme yang telah mengalami mutasi, terjadi peningkatan aktifitas enzim atau terjadi mekanisme baru sehingga obat menjadi tidak aktif. Contoh, adanya b-laktamase menyebabkan penisilin dan sefalosporin menjadi in-aktif, enzim asetilase menyebabkan golongan aminoglikosid tidak aktif melalui mekanisme fosforilasi, adenilasi, atau asetilasi. Modifikasi biokimia antibiotik oleh enzim bakteri merupakan suatu masalah yang sangat serius dalam pengobatan antibiotik dan kemoterapi.

#### 3) Modifikasi lokasi reseptor sel target

Melalui mekanisme biokimiawi yang menyebabkan ikatan antara antibiotik dengan mikroorganisme tidak berlangsung lama, interaksi antara obat dengan sel target tidak terjadi. Pada mikroorganisme yang telah mengalami mutasi, perubahan biokimiawi ini terjadi selama fase pengobatan pasien. Contoh, resistensi yang terjadi pada pengobatan eritromisin, klindamisin, dan streptomisin.

#### 4) Peningkatan sintesis metabolit yang bersifat antagonis

Peningkatan kemampuan mikroba untuk membuat zat metabolit esensial yang bersifat antagonis terhadap antibiotik, dapat memutuskan kerja antibiotik. Sebagai contoh terjadinya resistensi terhadap kloramfenikol, trimetropim disebabkan oleh plasmid mediated.

Sampai saat ini baru diketahui empat faktor tersebut di atas yang dapat memutuskan kerja antibiotik, yang selanjutnya dapat menyebabkan resistensi; masih terdapat faktor fisiologi dari mikroorganisme, tetapi hanya sedikit berpengaruh yaitu replikasi genetik sel (*transcription, translocation*).

### RESISTENSI SALMONELLA TYPHI

Sejak tahun 1948 kloramfenikol merupakan *drug of choice* untuk infeksi Salmonella. Kemampuan kloramfenikol pada pengobatan demam tifoid telah diakui berdasarkan efektifitasnya terhadap *Salmonella typhi* di samping harga obat relatif murah. Setelah kloramfenikol bertahan sekitar 25 tahun, dilaporkan oleh beberapa peneliti di berbagai negara adanya *strain Salmonella typhi* yang resisten terhadap kloramfenikol<sup>(4)</sup>. Peneliti India melaporkan adanya kasus demam tifoid yang resisten terhadap kloramfenikol pada tahun 1970, sedangkan di Mexico pertama kali dilaporkan pada tahun 1972. Resistensi tersebut ternyata diikuti oleh adanya resistensi *Salmonella typhi* terhadap obat-obat lain yang biasa dipergunakan untuk mengobati demam tifoid. Di negara berkembang, antibiotik yang tersedia untuk pengobatan demam tifoid adalah ampisilin, kloramfenikol, dan kotrimoksazol. Olarte dan Galindo melaporkan pertama kali adanya *strain Salmonella typhi* yang resisten terhadap ampisilin dan kloramfenikol di Mexico tahun

1973.<sup>(5)</sup> Pada saat itu kotrimoksazol baru ditemukan sebagai pengganti kloramfenikol untuk mengobati demam tifoid; tetapi, ternyata kotrimoksazol cepat menjadi resisten. Pada perkembangan resistensi *Salmonella typhi* selanjutnya, beberapa negara melaporkan adanya *strain Salmonella typhi* yang telah resisten terhadap dua atau lebih golongan antibiotik utama untuk pengobatan demam tifoid yaitu kloramfenikol, ampisilin, amoksisilin, dan kotrimoksazol (*multi-drug resistant = MDR Salmonella typhi*).<sup>(1,4,5,6)</sup> Thailand (1984) merupakan negara yang pertama kali melaporkan adanya MDR pada demam tifoid anak, selanjutnya diikuti oleh negara lain.<sup>(5)</sup>

Penyebab terjadinya MDR pada demam tifoid diduga karena; (1) Pemakaian antibiotik yang berlebihan (*over-use*), (2) Penggunaan antibiotik yang salah (*mis-use*), dan (3) Pemberian antibiotik yang kurang tepat (*in-appropriate*), di samping (4) Adanya faktor intrinsik mikrobiologi yaitu *plasmid mediated*.<sup>(4)</sup>

Laporan mengenai MDR pada demam tifoid anak telah terjadi di China (1987), Pakistan (1988), India (1990), Bahrain (1990), Malaysia (1991), Vietnam, dan Mesir (1993).<sup>(6)</sup> Girgis<sup>(7)</sup> dari Mesir melaporkan pada tahun 1990-1993, telah terjadi MDR pada lebih dari 75% kasus demam tifoid pada anak. Di Pakistan<sup>(4,6)</sup> sejak tahun 1988 telah pula dilaporkan adanya MDR terhadap *Salmonella typhi*, kejadian tersebut makin meningkat dari tahun ke tahun. Tahun 1995, secara *in-vitro* pada biakan *Salmonella typhi* ditemukan MDR pada 50% yang kemudian meningkat menjadi 78% pada tahun 1997. Angka kejadian MDR *strain Salmonella typhi* tampak pada tabel 1.

Tabel 1. Kejadian MDR terhadap *Salmonella typhi* pada Anak di beberapa negara.

Penulis	Negara	Tahun	Kejadian MDR (%)
Girgis	Mesir	1990-1993	75
		1996	85
Mirza SH	Pakistan	1994	77
Bhutta	Pakistan	1995	50
Memon IA	Pakistan	1997	78

### PENGAMATAN RESISTENSI SALMONELLA TYPHI DI BAGIAN ILMU KESEHATAN ANAK RSCM

Melihat perkembangan MDR *strain Salmonella typhi*, yang begitu cepat di beberapa negara sehingga mengakibatkan mortalitas tifoid pada anak meningkat, maka telah dilakukan pengamatan resistensi *Salmonella typhi* pada anak yang didiagnosis secara klinis demam tifoid di Bagian Ilmu Kesehatan RSCM Jakarta.<sup>(8)</sup> Penelitian dilakukan pada tahun 1990-1994. Selama waktu penelitian telah dirawat 645 orang anak dengan diagnosis klinis demam tifoid, 131 (20,3%) dikonfirmasi dengan biakan positif terhadap *Salmonella typhi*, dan 61 (9,5%) kasus diantaranya mempunyai hasil uji resistensi. Kelompok umur 59 tahun merupakan proporsi terbanyak (48,9%), sedangkan 18 (13,6%) kasus adalah kelompok balita, terdiri dari 60 (45,8%) anak laki-laki dan 71 (54,2%) anak perempuan.

Pengobatan lini pertama untuk demam tifoid di Bagian IKA FKUI/RSCM adalah kloramfenikol, bila ditemukan kontraindikasi misalnya jumlah leukosit kurang atau sama dengan 2000/ul atau adanya hipersensitivitas terhadap kloramfenikol, maka pilihan selanjutnya adalah kotrimoksazol. Peng-

obatan lini kedua adalah seftriakson intravena.<sup>(9)</sup>

Pada penelitian ini sebagian besar kasus telah mendapat pengobatan lini pertama, dengan tingkat kesembuhan klinis untuk kloramfenikol 82,9%, kotrimoksazol 62,5%, dan ampisilin 50% (hanya 2 kasus), sedangkan seftriakson 84%. Keterkaitan sensitifitas *in-vitro* dengan kesembuhan klinis (*in-vivo*) tidak selamanya searah. Dua puluh empat orang (39,3%) tidak menunjukkan kesesuaian antara hasil *in-vitro* dengan *in-vivo*. Terdapat 19 (31,1%) kasus secara *in-vitro* sensitif terhadap antibiotik tertentu ternyata gagal menurunkan demam, sebaliknya 5 (8,2%) kasus secara *in-vitro* resisten terhadap kloramfenikol dan 2 kasus terhadap seftriakson ternyata secara klinis sembuh. Enam orang yang tidak sembuh dengan pengobatan kloramfenikol, mendapat pengobatan antibiotik lain yaitu kotrimoksazol (2 orang) dan seftriakson (4 orang); sedangkan satu kasus yang tidak sembuh dalam pengobatan seftriakson mendapat kloramfenikol.

**Tabel 2. Pola Resistensi Salmonella typhi pada 61 Biakan Darah Kasus Demam Tifoid Anak Bagian IKA FKUI/RSCM, 1990-1994.**

Antibiotik	Sensitif (%)	Resisten (%)	Intermediate (%)
Ampisilin	96,6	3,4	0
Amoksisilin	96,0	2,0	2,0
Kloramfenikol	91,8	3,3	4,9
Kotrimoksazol	93,2	6,8	0
Seftriakson	91,9	0	8,1
Sefotaksim	89,6	0	10,4
Siprofloksasin	92,3	2,6	5,1
Aztreonam	81,8	15,2	3,0

Dari hasil penelitian ini tidak ada satu kasusnya yang resisten terhadap 2 atau lebih terhadap ampisilin, amoksisilin, kloramfenikol, maupun kotrimoksazol; maka dapat disimpulkan bahwa sampai saat ini di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM Jakarta belum ditemukan kasus MDR *strain* *Samonella typhi*.

### STRATEGI PEMILIHAN ANTIBIOTIK

Melihat kenyataan di beberapa negara bahwa kasus MDR mempunyai gejala klinis yang berat, mortalitas yang tinggi, dan pada umumnya telah mendapat antibiotik sebelum dirawat, maka masalah yang timbul adalah jenis pengobatan apa yang sebaiknya diberikan kepada pasien tersebut.

Di samping ampisilin, dan kotrimoksazol (pengobatan lini pertama), terdapat antibiotik alternatif lain untuk pengobatan demam tifoid yaitu golongan sefalosporin generasi ketiga (seftriakson intravena), dan golongan fluoro-kuinolon. Di pihak lain, terdapat masalah dalam pengobatan demam tifoid pada anak.

(1) Sampai saat ini FDA tidak merekomendasikan kuinolon untuk pengobatan infeksi pada anak oleh karena kuinolon dapat menyebabkan artropati pada binatang percobaan. Kuinolon dapat diberikan pada anak apabila pada uji resistensi tidak ada antibiotik lain yang masih sensitif.<sup>(10)</sup>

(2) Harga seftriakson cukup mahal.

Akhir-akhir ini telah dilakukan beberapa uji klinis sefalosporin generasi ketiga oral (cefixime) untuk pengobatan demam tifoid.<sup>(11,12,13)</sup> Uji klinis komparatif telah dilakukan

antara cefixime dengan kloramfenikol, seftriakson, maupun aztreonam. Memon dkk.<sup>(6)</sup> melaporkan hasil yang ditinjau dari proporsi kesembuhan klinis, mikrobiologis, maupun kejadian relaps. Penurunan suhu pada kelompok cefixime (n=39) adalah 5,6 hari, sedangkan pada kelompok kloramfenikol (n=44) 4,4 hari. Tampaknya, bila salmonela masih sensitif terhadap kloramfenikol demam akan turun lebih cepat, tetapi bila ditinjau mengenai kesembuhannya, kelompok cefixime sembuh 95% sedangkan kelompok kloramfenikol 30%. Melihat hasil penelitian tersebut di atas, tampaknya di negara yang telah banyak ditemukan MDR *Salmonella typhi*, cefixime merupakan antibiotik pilihan.

**Tabel 3. Uji Klinis Komparatif antara Cefixime, Seftriakson dan Aztreonam Demam Tifoid Anak (Girgis NI.<sup>2</sup>)**

Parameter Penilaian	Cefixime 10 mg/kg 2x/hari 12 hari	Cetlxime 25 mg/kg single dose, 8 hari	Aztreonam 50 mg/kg 3x/hari, 7 hari	Ceftriakson 65 mg/kg single dose 5 hari
Jumlah kasus	100	90	31	43
Kegagalan klinis	0	3*	0	0
Kegagalan bakteriologis	0	3*	0	0
Relaps	5	1	2	2

Berdasarkan hasil uji klinis (Tabel 3) tersebut di atas, maka direkomendasikan bahwa cefixime dosis 25 mg/kgBB sekali sehari selama 8 hari dapat dipergunakan sebagai pengobatan alternatif demam tifoid anak, walaupun masih didapatkan kegagalan baik klinis maupun bakteriologis (sekitar 3%), angka relaps dapat ditekan hampir mendekati 1%. Dilaporkan pula bahwa biaya pengobatan tifoid anak dengan cefixime, jauh lebih murah (20 dolar US) bila dibandingkan dengan seftriakson (220 dolar US), tetapi lebih mahal daripada pengobatan dengan kloramfenikol (9 dolar US).

Atas dasar penelitian uji klinis yang telah dilakukan, maka di Mesir, Grigis NI.<sup>(2)</sup> merekomendasikan pengobatan lini pertama untuk demam tifoid anak adalah kloramfenikol, lini kedua cefixime, dan lini ketiga seftriakson. Sedikit berbeda dengan rekomendasi dari Pakistan, Bhutta Za.<sup>(1)</sup> menganjurkan kloramfenikol sebagai lini pertama, lini kedua adalah cefixime, yang dipergunakan untuk kasus demam tifoid yang tidak sembuh dengan pengobatan kloramfenikol atau diperuntukkan kasus demam tifoid tersangka MDR *Salmonella typhi*. Untuk pengobatan lini ketiga adalah golongan kuinolon atau aztreonam.

Mereka yang berpendapat bahwa pengobatan kuinolon pada demam tifoid anak tidak berbahaya adalah dari Bethel DB. dkk.<sup>(14)</sup> dari Vietnam dan Buttha ZA. dari Pakistan. Hasil uji klinis yang mereka dapatkan cukup memuaskan dan aman. Dasar pemikiran mereka bahwa selama ini kuinolon dipergunakan untuk mengobati kasus *cystic fibrosis* dan *enteric fever* dengan aman. Para peneliti tersebut melakukan tindak lanjut selama 6 bulan - 1 tahun, dan mengatakan bahwa tidak ditemukan kelainan klinis pada tulang maupun sendi. Diduga reaksi samping kuinolon yang terjadi pada percobaan binatang tidak berlaku untuk manusia, jadi bersifat spesifik untuk spesies tertentu.

## KESIMPULAN

Telah dilaporkan terjadinya *multidrug resistance* pada *Salmonella typhi* di beberapa negara tropis. Pemakaian antibiotik yang tidak rasional dan adanya perubahan intrinsik di dalam mikroba merupakan penyebab *multidrug resistance* ini. Walaupun negara lain telah melaporkan kasus *multidrug resistance* pada *Salmonella typhi* sejak tahun 1990, sampai saat ini di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI -RSUP Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta belum pernah melaporkan hal ini. Pengobatan alternatif untuk kasus *multidrug resistance* pada *Salmonella typhi* yang direkomendasikan adalah cefixime di samping seftriakson. Kuinolon sebaiknya tidak dipergunakan untuk pengobatan demam tifoid anak bila masih ada alternatif antibiotik lain, mengingat efek samping yang mungkin timbul di kemudian hari.

## KEPUSTAKAAN

1. Bhutta ZA, Khan IA, Molla AM. Therapy of multidrug-resistant typhoid fever with oral cefixime vs. intravenous ceftriaxone. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13 : 990-4.
2. Girgis NI, Sultan Y, Hammad O, Farid ZH. Comparison of the efficacy, safety and cost of cefixime, ceftriaxone, and aztreonam in the treatment of multidrug-resistant *Salmonella typhi* septicemia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14 : 603-5.
3. Corcoran JW, Shulman ST. Molecular biology of sensitivity and resistance to antimicrobial agents. Dalam *The Biology & Clinical Basis of Infectious Diseases*, Shulman, Phair, Sommers penyunting. Philadelphia, Tokyo, WB Saunders Company, edisi keempat 1992; 512-29.
4. Bhutta ZA. MDR Typhoid: a potential algorithmic approach to diagnosis and management. Dipresentasikan pada Third Asia-Pacific Symposium on Typhoid Fever and Other Salmonellosis. Bali, 11 Desember 1997.
5. Mirza SH. The prevalence and clinical features of multi-drug resistant *Salmonella typhi* infections in Baluchistan, Pakistan. *Ann Trop Med and Parasitol* 1995; 89 : 513-9.
6. Memon IA, Billoo AG, Memon HI. Cefixime : An oral option for the treatment of multidrug-resistant enteric fever in children. *South Med J* 1998; 90 : 1204-7.
7. Girgis NI, Tribble DR, Sultan Y, Farid Z. Short course chemotherapy with cefixime in children with multidrug-resistant *Salmonella typhi* septicemia *J Trop Pediatr* 1995; 41 : 364-5.
8. Ringo-Ringo PH. Pola resistensi antibiotik pada penderita demam tifoid anak di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI. RSCM Jakarta Tahun 1990-1994. Tesis Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta 1996.
9. Hadinegoro SR. Pengobatan Seftriakson Dosis Satu Kali Sehari pada Demam Tifoid Anak. Dipresentasikan pada KONIKA IX, di Semarang 13-17 Juni 1993.
10. Hadinegoro SR. Kuinolon pada anak: suatu dilema. Alan RT, Hadinegoro SR, Oswari H. penyunting. Dalam: *Naskah lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Bagian Ilmu Kesehatan Anak XL*. Balai Penerbitan Universitas Indonesia, Jakarta 1997; 133-40.
11. Girgis NI, Kilpatrick ME, Farid Z, Sultan Y, Podgore JK. Cefixime in the treatment of enteric fever in children. *Drugs Exp Clin Res* 1993; 19 : 47-9.
12. Ali SMI. Use of cefixime in treatment of enteric fever in children. *Pakistan's J Med Sci* 1996; 12 : 185-9.
13. Lari AR, Validi N, Ghaffarzadeh K, Shamshiri. In vitro activity of cefixime versus ceftizoxime against *Salmonella typhi*. *Pathol Biol* 1997; 45 : 415-9.
14. Bethel DB, Day NPJ, Dung NM. et al. Pharmacokinetics of oral and intravenous olloxacin in children with multidrug-resistant typhoid fever. *Antimicrob Agents & Chemother* 1996; 40 : 2167-72.

---

*All kinds are good except the kind that bores you*  
(Voltaire)

# Alternatif Baru Pengobatan Demam Tifoid yang Resisten

RHH Nelwan

*Subbagian Penyakit Tropik dan Infeksi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/  
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

## INTRODUKSI

Demam tifoid masih merupakan masalah kesehatan terutama di negara-negara yang sedang berkembang. Obat standard yang sampai saat ini digunakan berupa kloramfenikol, ampicilin atau amoksisilin dan kotrimoksazol. Di negara sekeliling Indonesia maupun di negara Asia lainnya masalah *Salmonella* yang multi resisten terhadap obat-obat standard sudah sering dilaporkan.

Salah satu alternatif yang memang masih tersedia adalah pengobatan demam tifoid dengan kelompok obat kuinolon; hanya sayang sekali sampai saat ini masih belum tersedia obat dari kelompok kuinolon untuk anak-anak dan remaja yang bebas dari efek samping sehingga satu-satunya obat anti-tifoid lainnya yang diberikan secara parenteral berupa seftriakson suatu sefalosporin generasi ketiga yang (pada masa krisis seperti saat ini) sering kali tidak terjangkau pengadaannya oleh dana yang disediakan penderita. Mungkin untuk saat ini kelompok sefalosporin generasi ke-tiga yang dapat diberikan secara oral merupakan salah satu alternatif terbaik; sefiksim misalnya aman dari segi pemberian pada anak dan remaja, klinis terbukti memiliki efikasi yang sama baiknya dengan kloramfenikol, sehingga dapat dipertimbangkan sebagai suatu alternatif terapi yang masih terjangkau khususnya untuk penderita dengan infeksi kuman yang sudah resisten total terhadap obat antimikroba standard konvensional.

## CIRI FARMAKOLOGIK UMUM SEFIKSIM

Antimikroba sefiksim memiliki beberapa ciri unik untuk kelompok sefalosporin. Obat ini antara lain memiliki substitusi vinyl pada atom C2 yang telah memperpanjang waktu paruh menjadi berlipat ganda dibandingkan dengan sefalosporin oral lainnya. Selain itu 2-caboxymethoxyimino menambah stabilitas terhadap enzim beta laktamase yang merupakan ciri kemantapan struktur dan kemampuan obat betalaktam pada umumnya. Tambahan dari struktur 2-aminothiazolyl telah memperluas dan meningkatkan spektrum antimikroba dan daya pemusnah ter-

hadap kuman-kuman yang biasa dijumpai pada infeksi di komunitas.

Karakteristik farmakologi sefiksim menunjukkan bio-availabilitas rata-rata mendekati 50% dengan waktu paruh rata-rata 3,5 jam dan pada dosis oral 200 mg kadar plasma antara 2 - 2,6 mcg/ml. Sedangkan pada 100 mg kadar plasma antara 11,5 mcg/ml. Penyerapan tidak dipengaruhi oleh makanan. Ciri unik lainnya adalah bahwa sefiksim tidak mengalami metabolisme di tubuh dan diekskresi dalam bentuk utuh tanpa diubah. Ekskresi melalui urin sebesar 50% dan ekskresi sisanya terbanyak dari saluran cerna melalui empedu. Kadar obat di empedu pada dosis 100 mg mencapai 135 mcg/ml.

Indikasi penggunaan utama obat ini adalah pada infeksi saluran nafas dan pada infeksi saluran kemih dengan dosis 50-200 mg 2 X sehari tergantung berat ringan infeksi. Kontraindikasi penggunaan obat adalah pada mereka yang hipersensitif terhadap sefalosporin.

Efek samping obat yang dipantau pada sekitar 27.000 anak adalah gejala gastrointestinal (diare, mual, kembung atau nyeri ulu hati) dalam persentasi yang kecil.

## SPEKTRUM ANTIMIKROBA SEFIKSIM

Seperti telah diuji di berbagai negara termasuk Indonesia kemampuan sefiksim untuk mengatasi infeksi pada umumnya sangat baik. Pengecualian meliputi kuman *Staphylococcus aureus* dan *Enterococcus* dari kelompok Gram positif dan *Pseudomonas aeruginosa* dari kelompok Gram negatif. Selain itu dari kelompok kuman anaerob didapat resistensi total dari *Bacteroides spp.*

Khususnya di Indonesia sensitivitas kuman seperti *E. coli* yang paling sering menyebabkan infeksi saluran kemih mendekati 95%. Terhadap yang paling sering menyebabkan infeksi saluran nafas seperti *Strept. pneumoniae* mendekati 94% dan juga terhadap *Klebsiella pneumoniae* mendekati 93%. Kuman *Klebsiella pneumoniae* merupakan penyebab utama dari pneumonia pada usia lanjut. Menyangkut infeksi saluran nafas atas

seperti yang disebabkan *B. catarrhalis* keampuhan 100% dan juga pada STD khusus *N. gonorrhoeae* 100%.

Data *invitro* lainnya memberi petunjuk bahwa kuman *Salmonella typhi* maupun *S. paratyphi A* yang paling sering menyebabkan demam tifoid memiliki kadarambat minimal (KHM) rata-rata 0,06 mcg/ml sehingga secara teoritis infeksi saluran cerna ini sebenarnya harus dapat diatasi dengan dosis 100 mg yang memberikan kadar dalam darah melebihi 0,25 mcg/ml dan yang dapat bertahan selama 12 jam pada tingkat konsentrasi ini. Dengan demikian tercipta suatu keadaan *invitro* yang berpeluang untuk dapat diterjemahkan dengan baik *invivo* dan memberikan alternatif pengobatan yang baru untuk kasus-kasus demam tifoid.

### EFIKASI KLINIK SEFIKSIM PADA UMUMNYA DAN KHUSUSNYA PADA DEMAM TIFOID

Di luar negeri maupun di Indonesia hasil efikasi mendekati kesempurnaan untuk berbagai infeksi saluran nafas atas seperti faringitis, tonsillitis, sinusitis dan otitis media maupun untuk infeksi saluran nafas bawah seperti bronkitis, bronkopneumonia dan pneumonia. Pada saluran kemih sangat bermanfaat pada sistitis dan pielonefritis sedangkan pada STD khususnya uretritis gonokok dapat diatasi dengan dosis tunggal 400 mg. Untuk infeksi lainnya lama terapi antara 3-14 hari dengan dosis 2 kali 50-100 mg/sehari. Untuk anak-anak dengan infeksi komunitas saluran nafas seperti sinusitis dan infeksi saluran nafas bawah 3 mg/kgBB/perhari.

Khususnya pada demam tifoid dosis yang digunakan pada anak dan lama pemberian adalah sebagai berikut : sefiksim dapat diberikan dalam dosis 10 mg/kg BB 2 kali sehari selama 12 hari atau berupa dosis tunggal 25 mg/kg BB sekali sehari selama 8 hari. (Tabel 1).

Tabel 1. Pengobatan Demam Tifoid Pediatrik dengan Sefiksim oral.

Dosis	Lama Terapi	Cara Pemberian
10 mg/kg BB 25 mg/kg BB	12 hari 8 hari	dalam 2 x pemberian (BID) dalam 1 x pemberian (OD)

Untuk kelompok pertama hasil terapi 100% sembuh dengan 5 kekambuhan sedangkan untuk dosis tunggal selama 8 hari tercatat kegagalan 3 diantara 90 penderita atau *cure rate* yang mendekati 96% dan tercatat 1 kekambuhan. Kekambuhan pada umumnya terjadi, sekitar 3 minggu selesai terapi sehingga dianjurkan untuk memonitor keadaan penderita selama minimal 1 bulan selesai terapi (Girgis dkk.). Suatu studi lainnya di

Karachi-Pakistan membandingkan sefiksim dengan obat standar kloramfenikol dengan masing-masing 41 dan 44 penderita anak telah memberikan hasil 95% membaik dengan sefiksim sedangkan penderita yang diberikan kloramfenikol hanya 30% yang membaik karena kuman *S. typhi* yang multi resisten. Dari 70% penderita yang gagal di terapi dengan kloramfenikol hampir seluruhnya kecuali 2 penderita dari 31 anak berhasil diatasi dengan sempurna oleh sefiksim. Tidak dijelaskan mengenai kekambuhan pada penderita yang diobati di Karachi.

### KESIMPULAN DAN RINGKASAN

Pada saat diperlukan alternatif pengobatan yang baik untuk penderita dengan kuman *Salmonella typhi* yang kloramfenikol, ampisilin dan kotrimoksazol, diperlukan obat yang aman dan efektif khususnya untuk para penderita remaja dan anak-anak.

Ternyata dari hasil pemeriksaan *invitro* maupun *invivo* pada saat ini obat generasi ke-3 sefalosporin oral sefiksim telah membuktikan keberhasilannya mengatasi anak yang terjangkit demam tifoid. Mengingat hasilnya yang sangat memuaskan tersebut sefiksim dapat merupakan salah satu alternatif terapi untuk demam tifoid. Pada anak-anak khususnya saat ini dengan masalah krisis ekonomi sedangkan kelompok obat lini ke-2 yang aman untuk anak seperti seftriakson dan aztreonam sering berada di atas daya beli masyarakat sosioekonomi lemah, salah satu solusi terbaik yang dapat ditempuh adalah dengan menggunakan sefiksim dengan biaya relatif lebih murah.

### KEPUSTAKAAN

- Asbach MW. Single oral dose Cefixime 400 mg for acute uncomplicated cystitis and gonorrhoea. *Drugs* 1991; 42 (suppl 4): 10-13.
- Broden RN dkk. Cefixime : A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties & therapeutics *Drugs* 1989; 38 : 524-50.
- Billo AG dkk. Cefixime an oral option for the treatment of MDR enteric fever in children. *Fujisawa Roundtable Discussion Bali* 1997; 6 hal.
- Cahn P dkk. Cefixime therapy for treatment of severe acute pneumonia. *J Drug Rev* 1993; 6 (suppl 1): 59-60.
- Davey P. Assessing cost effective antibiotic treatment of pharyngitis and acute otitis media. *Curr Ther Res* 1994; 55 (suppl 1) : 2-13.
- Girgis NI dkk. Cefixime in the treatment of uncomplicated multi drug resistant *Salmonella typhi* septicemia in children 3<sup>rd</sup> APSTP Bali 1997 Abstrak 78.
- Netwan RHH. Perkembangan Mutakhir Sefalosporin *Acta Medica Indonesiana* 1994.
- Warsa UC dkk. Antibacterial activity of Cefixime against 928 clinical isolations in Jakarta 3<sup>rd</sup> WPCCID Bali, 1992.

*A hungry belly has no ears*

# Diagnosis Dini Demam Tifoid dengan menggunakan Protein Membran Luar *S. typhi* sebagai Antigen Spesifik

Sylvia Y. Muliawan, Julius E. Surjawidjaja

*Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Jakarta*

## ABSTRAK

Diagnosis dini demam tifoid pada pasien di Rumah Sakit masih menggunakan uji serologi Widal, meskipun telah disadari bahwa uji tersebut kurang dapat dipercaya, karena mempunyai sensitivitas dan spesifisitas rendah. Protein Membran Luar yang terletak pada permukaan bakteri negatif Gram ternyata merupakan antigen penting dalam menginduksi suatu respon imun spesifik. Akhir-akhir ini telah dilakukan penelitian dengan menggunakan Protein Membran Luar Salmonella typhi sebagai antigen dengan cara ELISA untuk diagnosis dini demam tifoid. Dan hasil yang diperoleh ternyata mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang jauh lebih baik daripada uji Widal serta hanya menggunakan spesimen tunggal. Berdasarkan hasil penelitian tersebut, maka ELISA sebagai metode deteksi dengan menggunakan Protein Membran Luar Salmonella typhi tampaknya merupakan salah satu pemeriksaan yang berguna dalam menegakkan diagnosis demam tifoid pada daerah endemis. Jadi tes ini hendaknya dapat dipromosikan untuk digunakan bersama-sama dengan kultur sebagai alat diagnostik dini penyakit demam tifoid untuk menggantikan uji Widal.

## PENGANTAR

Diagnosis dini demam tifoid pada pasien di Rumah Sakit masih menggunakan serologi Widal, meskipun telah disadari kurang dapat dipercaya, karena mempunyai sensitivitas dan spesifisitas rendah<sup>(1)</sup>. Akhir-akhir ini telah dikembangkan uji serologik lain yang lebih sensitif dan lebih spesifik daripada uji Widal dengan menggunakan Protein Membran Luar (PML) *S. typhi* pada beberapa negara termasuk Indonesia, tetapi sampai saat ini belum dilakukan sebagai pemeriksaan rutin di rumah sakit mengingat masih perlunya dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan spesimen dalam jumlah lebih banyak.

## KOMPONEN ANTIGEN *S. TYPHI*

Pada uji serologi terjadi reaksi antigen-antibodi kompleks, dapat dilihat berupa aglutinasi (uji Widal) atau adanya per-

ubahan warna (Enzyme Immunoassay, Enzyme-Linked Immuno-sorbent Assay).

Bagian *S. typhi* yang dapat berfungsi sebagai antigen antara lain : (i) simpai Vi polisakarida yang terletak pada lapisan paling luar, berfungsi untuk menghindari respon imun dan fagositosis<sup>(2)</sup>; (ii) lipopolisakarida (LPS) yang merupakan suatu faktor virulen dan antigen penting *S. typhi*<sup>(3-6)</sup>. Antigen ini yang dikenal sebagai antigen O merupakan suatu endotoksin yang dapat menimbulkan septic shock pada manusia dan binatang. Komposisi polisakarida O bervariasi pada berbagai spesies bakteri, tetapi core dan lipid A mempunyai struktur yang sama pada sebagian besar bakteri Gram negatif<sup>(6,7)</sup>, sehingga memungkinkan untuk terjadinya reaksi silang pada uji serologik. Antibodi terhadap LPS antigen O berhubungan erat dengan infeksi sebelumnya, tetapi tidak berkaitan dengan proteksi tubuh terhadap infeksi *S. typhi*, dan (iii) flagel protein

yang dikenal sebagai antigen H yang terdapat dalam dua bentuk yang disebut sebagai fase 1 dan fase 2. Fase 1 mengandung antigen yang lebih spesifik dibanding dengan fase 2<sup>(6)</sup>. Flagel ini merupakan struktur kompleks terdiri dari polimerisasi komponen protein yang disebut flagelin dengan berat molekul berkisar antara 51-57 kilodaltons (kDa)<sup>(7)</sup>. Flagelin ini bertanggung jawab terhadap aktivitas antigen flagel, tetapi antibodi terhadap flagen tidak dapat melindungi tubuh terhadap infeksi *S. typhi*.

Berdasarkan uraian tersebut di atas, maka titer yang tinggi dari antibodi terhadap komponen antigen *S. typhi* tersebut tidak berhubungan dengan proteksi tubuh atau untuk terjadinya suatu penyakit. Berdasarkan alasan ini, maka antigen spesifik yang terlibat dalam proteksi tubuh terhadap penyakit masih terus berkembang, dan akhir-akhir ini diketahui ada tipe antigen lain yang dikenal sebagai Protein Membran Luar (PML), salah satu komponen envelop kuman *S. typhi* yang mengisi hampir separuh bagian membran luar<sup>(6)</sup>. Membran luar terdiri dari lipopolisakarida, lipoprotein dan PML<sup>(4,5,8,9,10)</sup>, beberapa peneliti telah membuktikan bahwa protein spesifik PML ini merupakan imunogen yang baik dalam menginduksi kekebalan seseorang terhadap *S. typhi*<sup>(11-19)</sup>. Kontaminasi LPS tampaknya berperan minimal dalam menginduksi antibodi terhadap PML<sup>(15,26)</sup>, walaupun demikian para peneliti menemukan adanya reaksi silang terhadap epitop tertentu di antara spesies *Salmonella*<sup>(15)</sup>. Analisis Western Blot<sup>(15)</sup> memperlihatkan bahwa serum kelinci terutama bereaksi terhadap PML yang bermigrasi antara 37 dan 45 kDa, yang berhubungan dengan porin dan PMLA. Hasil ini memperlihatkan bahwa protein ini merupakan target utama dari respon imun dan menunjukkan imunitas humoral langsung terhadap PML (mungkin terhadap porin) yang memegang peranan penting dalam imunitas terhadap *S. typhi*.

### PROTEIN MEMBRAN LUAR

PML terletak pada permukaan bakteri Gram negatif, yang akhir-akhir ini dianggap sebagai antigen penting dalam menginduksi suatu respon imun spesifik<sup>(4,8,9,10)</sup>. Hal ini telah dibuktikan oleh beberapa peneliti<sup>(15,16,19)</sup>. Berdasarkan pengamatan ini para peneliti mempelajari struktur molekul dan gen yang tertuju pada porin. Diketahui kemudian bahwa gen PMLC, PMLF, dan PMLA berturut-turut mengkode protein mayor porin PMLC dengan berat molekul 38.5 kDa, PMLF dengan berat molekul 37.5 kDa, dan protein mayor non porin PMLA dengan berat molekul 34.5 kDa<sup>(13,18,20)</sup>. Protein minor berkisar antara berat molekul < 20 kDa sampai sekitar 140 kDa<sup>(21)</sup>. Hal ini sesuai dengan penelitian yang menemukan adanya beberapa protein minor dengan ukuran molekul dari 17-70 kDa dan protein mayor 36-41 kDa (porin)<sup>(18)</sup>. Ismail A.<sup>(22)</sup> memperhatikan hal yang sama, yaitu adanya protein mayor (porin) antara 36 kDa dan 38 kDa. Selain itu penelitian ini memberikan bukti bahwa pita pada 50 kDa adalah bersifat antigenik dan spesifik untuk *S. typhi*. Sedangkan peneliti Moehario, LH, dkk.<sup>(20,21)</sup> tidak menemukan protein dengan berat molekul 50 kDa sebagai antigen yang spesifik untuk *S. typhi*. Respon antibodi yang terjadi terhadap PML pada pasien demam tifoid ternyata memperlihatkan spesifisitas bervariasi, tergantung pada kemurnian sediaan<sup>(18)</sup> dan yang spesifik untuk

*S. typhi*. Selanjutnya PML *S. typhi* sebagai antigen telah digunakan oleh beberapa peneliti<sup>(8,13,22,23,24)</sup> dengan cara ELISA. Hasil yang diperoleh ternyata mempunyai sensitivitas dan spesifisitas jauh lebih baik daripada uji Widal, dan cukup hanya memerlukan spesimen tunggal yang diambil pada minggu pertama demam.

### DIAGNOSIS DEMAM TIFOID DENGAN MENGGUNAKAN SEDIAAN PROTEIN MEMBRAN LUAR SALMONELLA TYPHI

Metode ELISA yang digunakan untuk diagnosis penyakit demam tifoid ini memakai fase padat yang dilapisi dengan sediaan Protein Membran Luar *S. typhi* sebagai antigen. Serum penderita yang diduga mengandung antibodi *S. typhi* dimasukkan ke dalam cekungan dan diinkubasikan sehingga terjadi ikatan kompleks antigen antibodi. Pemeriksaan ini mendeteksi antibodi lebih cepat daripada kultur darah dan tidak memerlukan pemeriksaan pair sera. Menurut Rodriques AV, dkk.<sup>(18)</sup> penderita yang secara klinik didiagnosis sebagai demam tifoid yang memberikan hasil positif palsu, dengan metode ini memberikan hasil positif. Hal ini disebabkan karena penderita kemungkinan besar telah terinfeksi oleh *S. typhi*, tetapi organisme tersebut tidak dapat tumbuh pada spesimen darah. Oleh karena itu, ELISA sebagai metode deteksi dengan menggunakan PML *S. typhi* tampaknya merupakan salah satu pemeriksaan yang berguna dalam menegakan diagnosis demam tifoid pada daerah endemis. Jadi tes ini hendaknya dapat dipertimbangkan untuk digunakan bersama-sama kultur darah untuk mendapatkan diagnosis dini demam tifoid terutama pada penderita yang mendapat pengobatan sebelum pengambilan spesimen darah, yang mungkin memberikan hasil pemeriksaan kultur darah negatif.

### PENUTUP

Berdasarkan uraian di atas, maka pemeriksaan serologi dengan menggunakan Protein Membran Luar *S. typhi* sebagai antigen dengan cara ELISA dapat dipromosikan untuk dipakai sebagai alat diagnostik dini penyakit demam tifoid untuk menggantikan uji Widal.

### KEPUSTAKAAN

1. Schroeder SA. Interpretation of serologic test for Typhoid Fever. JAMA 1968; 206 (4) : 839 - 40.
2. Szu Sc, Bystricky S, Robbins JB. The Pathogenic and protective role of the Vi capsular polysaccharide of *S. typhi*. Dalam Second Asia-Pacific Symposium on Typhoid Fever and Other Salmonellosis, Bangkok Thailand; 1994; 133 - 5.
3. Gianella RA. Dalam Medical Microbiology, ed. 3, Samuel Baron 1993 : 317-24.
4. Hancock REW. Bacterial outer Membranes. Evolving concepts ASM News 1991; 57 (4) : 82.
5. Pelczar MJ. Prokaryotic and Eucaryotic cell structure. Dalam Microbiology Concepts and Applications, 1993 : 120 - 24.
6. Sarasombath. Immune responses i Typhoid Fever. Dalam : Typhoid Fever Strategies for the 90's, Kuala Lumpur, 1990; 120: 75.
7. Sarasombath S, Korbsrisate S, Banchuin N, Thanomsakyuth A, Sukosol T, Ekpo P Serological approaches of Typhoid Fever. Med. Indon 1998, vol. 7, suppl 1. Proc The Third Asia-Pasifik Symposium on Typhoid Fever and Other Salmonellosis, Denpasar, Bali Indonesia, 54 - 8.
8. Jawetz, Melnick, delberg *Salmonella*. Dalam Medical Microbiology, 1998, ed. 21, 218-22.

9. Murray PR, Drew, Thompson K. Bacteriology. Dalam Medical Microbiology, 1990: 6 - 8, dan 103-112.
10. Ryan KJ, Falkow S. Enterobacteriaceae. Dalam Sherris Medical Microbiology. An introduction to infectious diseases, ed 3, 1994 : 321-38.
11. Beros MEF, Gonzalez C, Mc. Intosh MA, Cabello FC. Immune response to the iron-deprivation-induced proteins of *S. typhi* in Typhoid Fever. Infect Immun 1989; 57 94 : 1271-75.
12. Calderon, Lobos SR, Rojas HA, Palomino C, Rodriquez LH, Mora GC. Antibodies to porin antigens of *S. typhi* induced during typhoid infection in Humans. Infect immun. 1986 ; 52 : 209-12.
13. Calva E, Puente H. *S. typhi* Outer Membrane Proteins. Their roles in Typhoid Fever. Dalam Second Asia-Pacific Symposium on Typhoid Fever and Other Salmonellosis, Bangkok, Thailand; 1994: 138-141.
14. Gam LH, Devi S. Puthuchear SD, dkk. Immune reactivity of typhoid sera with Outer Membrane Proteins extracted from *S. typhi*. Dalam Typhoid Fever Strategies for the 90's, Kuala Lumpur; 1990 : 182-87.
15. Isibasi A, Ortiz V, Vargas M, dkk. Protection against *S. typhi* infection in mice after immunization with Outer membrane Proteins isolated from *S. typhi* 9, 12, d, vi. Infect. Immun. 1998; 56 (11) : 2953-9.
16. Ortiz V, Isibasi A, Ortigoza EG, Kumate J. Immunoblot detection of class spesifik humoral immune response to outer Membrane Proteins isolated from *S. typhi* in Human with Typhoid Fever. J. Clin. Microbiol, 1989; 27 (7) : 1640-5.
17. Paniagua J, Isibasi A, Garcia JA, Gonzalez CR, Navarrete VO, Kumate J. Porins as protective immunogens against Typhoid Fever. Dalam Typhoid Fever Strategies for the 90's, Kuala Lumpur, 1990; 65-8.
18. Rodriquez AV, Santana FJ, Puente JL, Calva E. *S. typhi* Outer Membrane Proteins in the diagnosis of Typhoid Fever. Dalam Typhoid Fever Strategic for the 90's. Kuala Lumpur; 1990 : 216-9.
19. Udhayakumar V, Muthukkaruppan VR. Protective immunity induced by Outer Membrane Proteins of *S. typhimurium* in mice. Infect. Immun, 1987; 55 (3) : 816-21.
20. Nikaido H, Vaara M. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability. Rev Microbiol, 1985; 49 91 : 1-32.
21. Moehaii LH, Pirdaus ES, Sudarmono P. Assessment of reactivities of Typhoid fever sera against Outer Membrane Protein preparations from strains of *S. typhi* in Jakarta. Med J, Indon, 1998, vol. 7, suppl 1, Proce The Third Asia - Pacific Symp on Typhoid Fever and Other Salmonellosis, Denpasar Bali, Indonesia, 44-48.



## CME

### Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan



PT. Kalbe Farma bekerjasama dengan IDI Wilayah Jakarta telah merancang suatu program CME (Continuing Medical Education - Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan) untuk para dokter yang berpraktek di puskesmas, rumah sakit, perusahaan farmasi dan berpraktek sore.

Seminar tersebut diadakan di masing-masing wilayah melalui metode diskusi dengan peran aktif peserta (roundtable discussion).

Seminar pertama dengan topik dispepsia telah dilangsungkan pada 10 April 1999 di Aula RS Pusat Pertamina, Jakarta Selatan dengan nara sumber dr. Dharmika D., SpPD, KGEH dan dr. Adjie Suprayitno SpPD, dihadiri oleh 63 dokter. Seminar ke dua dengan topik sama diadakan di Aula RS Pasar Rebo, Jakarta Timur pada 22 April 1999 dengan nara sumber dr. Chundaman D, SpPD, KGEH dan dr. Dasril Nizam SpPD diikuti oleh 81 dokter; sedangkan yang ke tiga diadakan di Aula RS Penyakit Infeksi, Sunter, Jakarta Utara dengan nara sumber dr. Marcel Simadibrata SpPD, diikuti oleh 59 dokter; dan yang ke empat diadakan di RS Mitra Kemayoran Jakarta Pusat diikuti oleh 81 dokter dengan nara sumber dr. Widaryati SpPD dan dr. H. Aziz Rani SpPD, KGEH.

Sementara untuk wilayah Jakarta Barat diadakan di Aula RS Harapan Kita pada 15 Mei 1999 dengan nara sumber Prof. DR. dr. Daldijono SpPD, dihadiri oleh 86 peserta.

Evaluasi dari kelima kegiatan tersebut menunjukkan bahwa:

1. Respon peserta dokter baik dan ikut berinteraksi dengan pembicaraan.
2. Tema PKB cocok dengan keinginan peserta.
3. Peserta PKB lebih menyukai roundtable discussion daripada seminar/simposium biasa.

Selanjutnya direncanakan pembahasan putaran ke dua untuk topik yang sama pada saat yang akan ditentukan kemudian.

# Tinjauan Ulang Peranan Uji Widal sebagai Alat Diagnostik Penyakit Demam Tifoid di Rumah Sakit

Sylvia Y Muliawan, Julius E. Surjawidjaja

*Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Jakarta*

## ABSTRAK

Pemeriksaan baku atau rutin secara serologi yang masih dikerjakan pada semua pasien yang dirawat dengan demam di Rumah Sakit adalah uji Widal. Berdasarkan beberapa peneliti telah diketahui bahwa uji Widal mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang rendah. Nilai diagnostik dari uji Widal adalah melihat adanya kenaikan titer antibodi yang bermakna dalam darah terhadap antigen O dan/atau antigen H *Salmonella typhi* pada 2 kali pengambilan spesimen dengan interval waktu 10-14 hari. Tapi dalam pelaksanaan di lapangan, ternyata praktis pengambilan spesimen untuk pemeriksaan uji Widal hanya menggunakan spesimen tunggal. Kenaikan titer aglutinin yang tinggi pada spesimen tunggal, tidak dapat membedakan apakah infeksi tersebut merupakan infeksi baru atau lama, juga kenaikan titer aglutinin terutama aglutinin H tidak mempunyai arti diagnostik yang penting untuk demam tifoid, pada penderita dewasa di daerah endemis. Dengan alasan ini, maka pada daerah endemis tidak dianjurkan pemeriksaan antibodi terhadap *S. typhi*, cukup pemeriksaan titer antibodi O terhadap *S. typhi*.

## PENDAHULUAN

Demam tifoid masih merupakan penyakit infeksi tropik sistemik, bersifat endemis, dan masih merupakan problema kesehatan masyarakat pada negara-negara sedang berkembang di dunia, termasuk Indonesia. Data secara epidemiologi setiap tahun diperoleh dari beberapa negara yang mencatat hasil laporannya dari diagnosis klinik atau isolat laboratorium, karena data yang benar-benar dapat menggambarkan insiden penyakit ini di masyarakat sukar didapatkan. Hal ini disebabkan karena gambaran klinik penyakit demam tifoid menyerupai penyakit infeksi lainnya dan juga konfirmasi laboratorik tidak selalu dapat dikerjakan pada semua daerah.

Di Indonesia, menurut laporan data surveilans yang dilakukan oleh Sub Direktorat Surveilans Departemen Kesehatan, insiden penyakit menunjukkan angka yang terus meningkat, yaitu jumlah kasus pada tahun 1990, 1991, 1992, 1993, dan 1994, berturut-turut adalah 9.2, 13.4, 15.8, 17.4 per 10.000 penduduk<sup>(1)</sup>. Sementara data penyakit demam tifoid dari Rumah Sakit dan Pusat Kesehatan juga meningkat dari 92

kasus pada tahun 1994 menjadi 125 kasus pada tahun 1996 per 100.000 penduduk<sup>(2)</sup>. Angka kematian demam tifoid di beberapa daerah adalah 2-5% pasien menjadi karier asimtomatik<sup>(5,6,7,8)</sup>, sehingga merupakan sumber infeksi baru bagi masyarakat sekitarnya. Kecenderungan meningkatnya angka kejadian demam tifoid di Indonesia terjadi karena banyak faktor, antara lain urbanisasi, sanitasi yang buruk, karier yang tidak terdeteksi, dan keterlambatan diagnosis. Keterlambatan dalam menegakkan diagnosis penyakit demam tifoid antara lain disebabkan oleh masa tunas penyakit yang dapat berlangsung 10-14 hari (bahkan dapat lebih panjang sampai 30 hari)<sup>(3,5,6,9,10,11)</sup> dan metode pemeriksaan yang dilakukan. Dengan melihat data tersebut di atas, baik insiden penyakit demam tifoid yang makin meningkat maupun angka kematian yang disebabkan penyakit tersebut, maka diagnosis dini demam tifoid perlu segera ditegakkan, oleh karena itu pemeriksaan baku atau rutin secara serologi yang sampai saat ini masih dikerjakan hampir pada semua pasien yang dirawat dengan demam di Rumah Sakit, yaitu uji Widal, perlu ditinjau kembali

sebelum metode ini digantikan oleh uji serologi lainnya dengan menggunakan antigen yang lebih spesifik, walaupun dengan biaya pemeriksaan yang jauh lebih mahal.

### PEMERIKSAAN BAKU PENYAKIT DEMAM TIFOID

Gambaran klinis penyakit demam tifoid sangat bervariasi dari hanya sebagai penyakit ringan yang tidak terdiagnosis, sampai gambaran penyakit yang khas dengan komplikasi dan kematian. Hal ini mungkin menyebabkan seorang ahli yang sudah berpengalamanpun dapat mengalami kesulitan dalam menegakkan diagnosis demam tifoid apabila hanya berdasarkan gambaran klinis. Oleh karena itu, pemeriksaan laboratorium mikrobiologi tetap diperlukan untuk memastikan penyebabnya. Tes ideal untuk suatu pemeriksaan laboratorium seharusnya bersifat sensitif, spesifik, dan cepat diketahui hasilnya<sup>(12,13)</sup>. Pemeriksaan laboratorium untuk menegakkan diagnosis demam tifoid yang ada sampai saat ini adalah dengan metode konvensional, yaitu kultur kuman dan uji serologi Widal serta metode non-konvensional, yaitu antara lain *Polymerase Chain Reaction (PCR)*, *Enzyme Immunoassay Dot (EIA)*, dan *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*.

### SEROLOGI WIDAL

Diagnosis pasti demam tifoid adalah isolasi *S. typhi* dari darah, urin, tinja, atau cairan tubuh lainnya. Hal ini sering tidak mungkin dilakukan di negara sedang berkembang, karena fasilitas bakteriologik yang tidak memadai pada banyak rumah sakit kecil, sedangkan penyakit demam tifoid merupakan penyakit endemis di negara tersebut. Dengan keadaan seperti ini, diagnosis harus ditegakkan dengan menghubungkan gejala klinik yang sesuai dengan demam tifoid dan adanya titer antibodi yang meningkat bermakna dalam darah terhadap antigen O dan/atau antigen H *S. typhi* (uji Widal).

Sejak diketahui kegunaan uji Widal pada tahun 1896 yang menggunakan suspensi bakteri *S. typhi* untuk menentukan titer aglutinin dalam serum penderita demam tifoid, sampai saat ini uji tersebut masih merupakan uji serologi yang paling banyak dipakai untuk menunjang diagnosis demam tifoid di klinik, meskipun diketahui mempunyai banyak kelemahan. Walaupun demikian sejak beberapa tahun terakhir ini beberapa peneliti mulai meragukannya sebagai suatu uji yang dapat dipercaya<sup>(14,15)</sup>. Dari hasil penelitian Schroeder pada tahun 1968<sup>(15)</sup> disimpulkan bahwa uji Widal ini kurang spesifik dan reagen yang ada kurang dibakukan, sehingga sukar untuk diinterpretasikan hasilnya.

Uji Widal dapat memberikan informasi yang tidak adekuat oleh karena antara lain: (i) uji ini merupakan tes imunologik dan seharusnya dikerjakan dalam keadaan yang baku<sup>(14,15)</sup>; (ii) *S. typhi* mempunyai antigen O dan antigen H yang sama dengan *Salmonella* lainnya, maka kenaikan titer antibodi ini tidak spesifik untuk *S. typhi*<sup>(15,16,17,18)</sup>; (iii) penentuan hasil positif mungkin didasarkan atas titer antibodi dalam populasi daerah endemis yang secara konstan terpapar dengan organisme tersebut dan mempunyai titer antibodi mungkin lebih tinggi daripada daerah non endemis pada orang yang tidak sakit sekalipun<sup>(16,18)</sup>; (iv) tidak dihasilkannya antibodi terhadap *Salmonella* karena rendahnya stimulus yang dapat merangsang

timbulnya antibodi, sehingga produksi antibodi terganggu<sup>(14,16,18)</sup>.

Berdasarkan kemungkinan-kemungkinan tersebut di atas, maka walaupun secara bakteriologik dinyatakan positif *S. typhi*, hasil uji Widal dapat memberi hasil negatif<sup>(19)</sup>, sebaliknya hasil uji Widal negatif belum dapat menyingkirkan diagnosis demam tifoid<sup>(13)</sup>. Akan tetapi perlu diperhatikan pula bahwa *Salmonella* serogrup D lainnya dan beberapa organisme grup A dan B memiliki antigen yang digunakan pada uji Widal<sup>(3,6)</sup>, oleh karena itu uji Widal tidak spesifik untuk *S. typhi* saja.

Pada pemeriksaan uji Widal yang perlu diperhatikan antara lain, adalah: (a) Saat pengambilan spesimen, (b) Kenaikan titer aglutinin antigen *S. typhi*.

#### (A) Saat Pengambilan Spesimen

Berdasarkan penelitian Senewiratne, dkk.<sup>(16)</sup> kenaikan titer antibodi ke level diagnostik pada uji Widal umumnya paling baik pada minggu ke dua atau ke tiga, yaitu 95.7%, sedangkan kenaikan titer pada minggu pertama adalah hanya 85.7%. Oleh karena itu hasil Widal negatif belum dapat menyingkirkan adanya penyakit demam tifoid, karena uji Widal mempunyai sensitivitas rendah. Demikian juga dari hasil yang diperoleh peneliti Muliawan, SY, dkk.<sup>(20)</sup> yang mendapatkan nilai sensitivitas uji Widal rendah, yaitu 37%, dan nilai spesifitas 97%. Angka spesifitas di sini tampaknya seolah-olah tinggi, disebabkan karena pengambilan spesimen dilakukan pada minggu pertama demam sehingga belum terdeteksinya antibodi yang dihasilkan oleh agen penyebab penyakit yang bukan *S. typhi*. Oleh karena itu saat pengambilan spesimen perlu diperhatikan, agar mendapatkan nilai diagnostik yang diharapkan.

#### (B) Kenaikan Titer Aglutinin Terhadap Antigen *S. typhi*

Pemeriksaan uji Widal memerlukan dua kali pengambilan spesimen, yaitu pada masa akut dan masa konvalesen dengan interval waktu 10-14 hari. Diagnosis ditegakkan dengan melihat adanya kenaikan titer lebih atau sama dengan 4 kali liter masa akut. Dalam pelaksanaannya di lapangan, ternyata praktis pengambilan spesimen untuk pemeriksaan uji Widal hanya menggunakan spesimen tunggal. Kenaikan titer aglutinin yang tinggi pada spesimen tunggal, tidak dapat membedakan apakah infeksi tersebut merupakan infeksi baru atau lama<sup>(21)</sup>, juga kenaikan titer aglutini terutama aglutini H tidak mempunyai anti diagnostik yang penting untuk demam tifoid, namun masih dapat membantu dalam menegakkan diagnosis tersangka demam tifoid pada penderita dewasa yang berasal dari daerah non endemis atau pada anak umur kurang dari 10 tahun di daerah endemis<sup>(14,15)</sup>, sebab pada kelompok penderita ini kemungkinan mendapat kontak dengan *S. typhi* dalam dosis subinfeksi masih amat kecil. Pada orang dewasa atau anak di atas 10 tahun yang bertempat tinggal di daerah endemis, kemungkinan untuk menelan *S. typhi* dalam dosis subinfeksi masih lebih besar sehingga uji Widal dapat memberikan ambang atas titer rujukan yang berbeda-beda antar daerah endemis yang satu dengan yang lainnya, tergantung dari tingkat endemisitasnya dan berbeda pula antara anak di bawah umur 10 tahun dan orang dewasa. Dengan demikian, bila uji Widal masih diperlukan

untuk menunjang diagnosis demam tifoid, ambang atas titer rujukan, baik pada anak maupun orang dewasa perlu ditentukan<sup>(14)</sup>. Salah satu kelemahan yang amat penting dari penggunaan uji Widal sebagai saran penunjang diagnosis demam tifoid yaitu spesifisitas yang agak rendah dan kesukaran untuk menginterpretasikan hasil tersebut, sebab banyak faktor yang mempengaruhi kenaikan titer. Selain itu antibodi terhadap antigen H bahkan mungkin dijumpai dengan titer yang lebih tinggi, yang disebabkan adanya reaktifitas silang yang luas sehingga sukar untuk diinterpretasikan.

Dengan alasan ini maka pada daerah endemis tidak dianjurkan pemeriksaan antibodi H *S. typhi*, cukup pemeriksaan titer terhadap antibodi O *S. typhi*. Pernyataan ini didukung oleh Schroeder SA<sup>(15)</sup> dan hasil penelitian Muliawan SY, dkk<sup>(20)</sup> yang mendapatkan titer antibodi H *S. typhi* dengan variasi < 80 sampai dengan 640 pada kelompok donor darah yang berjumlah 70 orang serta pada kelompok dengan kultur negatif *S. typhi* yang berjumlah 46 orang memperlihatkan variasi antibodi H *S. typhi* dengan variasi < 80 sampai dengan 160.

### RINGKASAN

Demam tifoid masih merupakan masalah pada negara-negara sedang berkembang yang beriklim tropis dan menyebabkan tingkat kesakitan serta kematian yang tinggi. Hal ini antara lain disebabkan oleh meningkatnya urbanisasi, sanitasi buruk, dan keterlambatan dalam menegakkan diagnosis. Diagnosis dini umumnya ditegakkan berdasarkan gejala klinik dan uji Widal yang telah diketahui mempunyai kelemahan yaitu sensitivitas dan spesifisitas uji ini rendah. Oleh karena itu pada uji Widal ini penting diperhatikan saat pengambilan spesimen dan adanya kenaikan titer aglutinin terhadap antigen *S. typhi*. Selain itu pada daerah endemis tidak dianjurkan pemeriksaan titer antibodi H terhadap *S. typhi*, cukup pemeriksaan titer antibodi O terhadap *S. typhi*.

### KEPUSTAKAAN

1. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Data Surveilans tahun 1994. Sub Direktorat Surveilans, Jakarta, 1995; 43.

2. Punjabi NH. Cost Evaluation of Typhoid Fever in Indonesia. Med (Indon) 1998; 7 (suppl 1) Third Asia-Pacific Symposium in Typhoid Fever and Other Salmonellosis, Denpasar, Bali, Indonesia, 90-3.
3. Hoffman SL. Typhoid Fever. Dalam Hunter's Tropical Medicine, ed 7, 1991; bab 38 : 344-59.
4. Simanjuntak CH. Masalah demam tifoid di Indonesia. Cermin Dunia Kedok 1990; 60 : 31-3.
5. Juwono R. Demam tifoid. Dalam buku ajar Ilmu Penyakit Dalam ed. 3 jilid I, FKUI 1996; 435-41.
6. Keusch GT. Salmonellosis. Dalam Harrison's Principle of internal Medicine, ed. 14, 1998; vol. I : 950-4.
7. Pattison JR, Gruneberg RN, Holton J, Ridgway GL, Scott G, Wilson APR. Salmonella species. Dalam A Practical Guide to Clinical Bacteriology, 1995; hal 133-7.
8. Thomas CGA. Salmonella. Dalam Medical Microbiology, ed 6, 1988 hal 276-281.
9. Mills SD, Finlay BB. Virulence Factors of *S. typhi*. Dalam Second Asia Pacific Symposium on Typhoid Fever and Other Salmonellosis, Bangkok, Thailand, 1994, hal. 192-6.
10. Minter DM, Rees PH, Reid HA, Rodger FC, Weatherall DJ, White GB. Salmonellosis. Dalam Manson's Tropical Diseases, ed. 18, hal 380-90.
11. Salyers AA, Whitt DD. Salmonella Infections. Dalam : Bacterial Pathogenesis. A molecular Approach, 1994 ; 229-43.
12. Rubin FA, Mc Whirter PD, Punjabi NH. Use of a DNA probe to detect *S. typhi* in the blood of patient with Typhoid Fever. J. Clin. Microbiol, 1989; 27 (5) : 112-4.
13. Tzang RSW, Chan PY. Laboratory Diagnosis of Typhoid Fever. Dalam Typhoid Fever Strategies for the 90's. Kuala Lumpur; 1990, 188-94.
14. Levine MM, Gradis O, Gilman RH, Woodward W, Plaza RS, Waldman W. Diagnostic value of the Widal test in area endemic for Typhoid Fever. Am J Trop Med Hyg 1978; 27 : 795-800.
15. Schroeder SA. Interpretation of serologic test for Typhoid Fever. JAMA 1968; 206(4) : 839-40.
16. Senewiratne B, Chir B, Senewiratne K. Reassessment of Widal test in the diagnosis of Typhoid Fever. Gastroenterology, 1977; 73 : 233-6.
17. Pang T, Puthucheary SD. Significance and value of Widal test in the diagnosis of typhoid fever in endemic area. J Clin Path 1983; 36 : 471-5.
18. Rocckhill RC, Moechtar A, Soetomo A. Comparison of the Widal test with *S. typhi* isolation from typhoid fever isolate from Typhoid fever patients in Jakarta, Indonesia. Medika, 1981; 6 : 351-4.
19. Boomsma LJ, Guinee PAM, Jansen WH, Maas HEM. Value of the Widal test in the diagnosis of Typhoid Fever in an endemic and suggestions for a modification. A preliminary study. Trop Geogr. Med 1988; 40 : 103-8.
20. Muliawan SY, Moehario LH. Comparison of The Widal Test and ELISA using Outer Membrane protein preparation *S. typhi* in early diagnosis of Typhoid Fever, Submitted.
21. Sarasombath S, Lectmemongkolchai G, Banchuin N. Characterization of monoclonal antibodies ti protein antigen of Salmonella typhi. J Clin Microbiol, 1988; 26(3) : 508-12.

*A father is a banker provided by nature*

# Kepekaan Kuman terhadap Antibiotika Golongan Kuinolon dan Sefalosporin

Agus Sjahrurachman, Widyasari Kumala, Tassimin Nurjadi  
Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

## ABSTRAK

Pengobatan penyakit infeksi bakterial berkembang sejalan dengan pergeseran pola dan perubahan resistensi kuman penyebab serta temuan antibiotika baru. Sejalan dengan hal tersebut dilakukan penelitian aktifitas antibiotika baru, yaitu sparfloksasin. Aktifitasnya dibandingkan dengan antibiotika siprofloksasin, sefotaksim dan sefaklor. Untuk itu dilakukan uji untuk menentukan konsentrasi hambat minimum obat terhadap 161 isolat yang terdiri dari *K. pneumoniae*, *E. coli*, *S. aureus*, *Str. beta haemolyticus*, *B. catarrhalis*. Data yang didapat juga dibandingkan dengan data dari luar negeri.

Hasilnya menunjukkan bahwa: (I). Semua isolat masih peka terhadap sparfloksasin, (II). Sejumlah isolat telah resisten terhadap siprofloksasin, sefotaksim dan sefaklor, (III). Aktifitas antibiotika uji bervariasi bergantung pada jenis kuman dan asal geografis kuman.

## PENDAHULUAN

Khemoterapi antimikroba dimulai dengan sulfonamida pada tahun 1930-an, disusul dengan penisilin G pada tahun 1940-an. Pada dekade selanjutnya ditemukan eritromisin, tetrakislin dan vankomisin dan pada tahun 1960-an ditemukan generasi I sefalosporin. Walaupun telah banyak antibiotika ditemukan, kenyataan menunjukkan bahwa masalah penyakit infeksi terus berlanjut. Hal tersebut terjadi akibat pergeseran pada penyebab penyakit dan perkembangan resistensi kuman terhadap antibiotika. Sejalan dengan hal tersebut, penelitian penemuan antibiotika baru terus dilakukan.

Pada tahun 1960-an ditemukan antibiotika gol kuinolon pertama, yaitu asam nalidiksat. Antibiotika tersebut walaupun awalnya mempunyai spektrum aktivitas yang baik untuk kuman Gram negatif, mempunyai protein-binding affinity dan konsentrasi hambat minimum (KHM) tinggi sehingga membatasi pemakaiannya untuk terapi infeksi sistemik<sup>(1)</sup>. Perkembangan selanjutnya adalah ditemukannya berbagai jenis fluorokuinolon, seperti norfloksasin, pefloksasin, ofloksasin, siprofloksasin. Fluorokuinolon tersebut di atas menurut penelitian luar negeri mempunyai aktifitas antibakterial tinggi<sup>(1-6)</sup>. Dalam makalah ini akan dinilai aktifitas sparfloksasin, fluorokuinolon baru terhadap berbagai isolat kuman di Jakarta, Indonesia dibandingkan dengan siprofloksasin dan beberapa golongan sefalosporin.

## BAHAN DAN CARA KERJA

### 1) Bahan

Bahan dari kasus infeksi saluran pernafasan dan pus didapat dalam bentuk *swab* atau sputum. Bahan lain berupa darah dan feses. Bahan segera diproses setiba di laboratorium Mikrobiologi. Bahan dikumpulkan dari berbagai rumah sakit di Jakarta.

### 2) Isolasi dan identifikasi kuman

Bahan ditanam dengan sengkeli plat agar dan agar darah, dieram pada suhu 37° C selama semalam. Keesokan harinya koloni yang tumbuh diseleksi dan diwarnai dengan pewarnaan Gram. Setelah koloni kuman dimurnikan, kuman diidentifikasi berdasarkan morfologi koloni dan kuman, sifat pewarnaan Gram, uji optokhin, daya hemolisa, uji basitrasin, uji k-agulasa, uji katalasa, uji sitrat, uji indole dan uji fermentasi gula glukosa; maltosa; laktosa; sakarosa; manitol.

### 3) Uji penentuan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM)

Uji kepekaan kuman terhadap antibiotika berdasarkan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dilakukan dengan carik kertas E sesuai panduan dari pembuat (AB Biodisk, Swedia). Ringkasnya, suspensi kuman dalam 0,85% NaCl pada kepekaan yang sesuai dengan 0,5 standar Mc Farland ditanam pada

plat agar Muller-Hinton, untuk Streptococcus agar mendapat suplemen darah sampai konsentrasi 5%. Setelah kering, carik kertas E yang berisi antibiotika dalam *gradient concentration* diletakkan di atas kuman. Setelah diaram semalam pada suhu 37° C, angka KHM kuman terhadap antibiotika tertentu ditentukan berdasarkan batas pertumbuhan kuman pada carik kertas tersebut. Kriteria penentuan peka-tidaknya kuman terhadap sefaklor, sefotaksim dan siprofloksasin mengacu pada kriteria *National Committee for for Clinical Laboratory Standard* atau NCCLS<sup>(7)</sup>. Kuman dinyatakan peka terhadap sefaklor dan sefotaksim jika KHM-nya maksimal 8 ug, peka terhadap siprofloksasin jika KHM-nya maksimal 1 ug. Untuk sparfloksasin dipakai acuan dari Bernard, L., dkk.<sup>(8)</sup>, yaitu kuman disebut peka terhadap sparfloksasin jika KHM-nya maksimal 4 ug.

#### 4) Analisis data

Kuman dikelompokkan atas kuman peka dan kuman resisten. Kuman dalam kategori intermediate untuk kepentingan praktis dan sesuai dengan kebiasaan klinis dimasukkan dalam kategori resisten. Jumlah kuman sensitif terhadap antibiotika dinyatakan dalam proporsi. Nilai KHM50 dan KHM90 dihitung berdasarkan rumus Reed-Muench<sup>(9)</sup>.

## HASIL DAN DISKUSI

### 1) Karakteristik isolat

Tabel 1. Karakteristik isolat

Species	N	Asal (N)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32	Saluran nafas (25), pus (1), darah (3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	32	Saluran nafas (24), pus (8)
<i>Streptococcus beta haemolyticus</i>	27	Saluran nafas (11), pus (16)
<i>Branhamella catarrhalis</i>	30	Saluran nafas (30)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9	Saluran nafas (9)
<i>Escherichia coli</i>	31	Faeces (30), saluran nafas (1)

Seperti terlihat pada **tabel 1** isolat terbanyak berasal dari saluran nafas, yaitu 99 galur disusul dari feses sebanyak 30 galur. Pada penelitian ini ditemukan juga *S. aureus* galur resisten terhadap metisilin (MRSA). Galur ini resisten antibiotika yang diuji, yaitu siprofloksasin, sefaklor, asam nalidiksik dan eritromisin. Walaupun hanya ditemukan 1 galur, MRSA yang ditemukan ternyata juga telah resisten terhadap siprofloksasin dan bahkan sparfloksasin, antibiotika yang belum digunakan di Indonesia. Hal ini berbeda dengan data dari penelitian lain<sup>(1)</sup> yang menyatakan bahwa MRSA peka terhadap siprofloksasin. Data kepekaan MRSA tidak dimasukkan analisis karena telah resisten terhadap antibiotika.

### 2) Proporsi kuman peka terhadap antibiotika

Seperti terlihat pada **tabel 2**, semua isolat kuman peka terhadap sparfloksasin, sedangkan terhadap siprofloksasin terlihat ada yang resisten, yaitu *Str. beta haemolyticus* (3,7%) dan *Str. pneumoniae* (22,2%). Tidak ditemukannya resistensi kuman terhadap sparfloksasin memperlihatkan bahan siprofloksasin lebih aktif daripada siprofloksasin terhadap *Streptococcus haemolyticus* dan *Streptococcus pneumoniae*. Dari data ini

tampak pula bahwa tidak ada resistensi silang antara siprofloksasin dan sparfloksasin, hal yang berbeda dengan laporan peneliti lain<sup>(1)</sup>. Terhadap antibiotika golongan sefalosporin, resistensi kuman ditemui pada kuman *K. pneumoniae*, *E. coli* dan *S. aureus*. Terhadap sefaklor, resistensi tertinggi ditemui pada *E. coli*, yaitu 44,8%, sedangkan terhadap sefotaksim resistensi tertinggi ditemui pada *S. aureus* (16.1%).

Tabel 2. Persentase kuman peka terhadap antibiotika.

Kuman	Sparfloksasin		Siprofloksasin		Sefaklor		Sefotaksim	
	P	R	P	R	P	R	P	R
<i>K. pneumoniae</i>	100	0	100	0	84.4	15.6	96.9	3.1
<i>E. coli</i>	100	0	100	0	55.2	44.8	100	0
<i>S. aureus</i> *	100	0	100	0	100	0	83.9	16.1
<i>Str. beta haemolyticus</i>	100	0	96.3	3.7	100	0	100	0
<i>Str. pneumoniae</i>	100	0	77.8	22.2	100	0	100	0
<i>B. catarrhalis</i>	100	0	100	0	100	0	100	0

Keterangan:

P = peka, R = resisten, \* = di luar MRSA

### 3) Kadar hambat minimum obat untuk berbagai kuman

Tabel 3. KHM kuman terhadap antibiotika.

Antibiotika	Kuman	N	Range	KHM 50	LHM90
Sparfloksasin	<i>K. pneumoniae</i>	31	0.008 - 0.5	0.047	0.25
	<i>E. coli</i>	31	0.003 - 0.19	0.008	0.19
	<i>S. aureus</i> *	31	0.016 - 0.094	0.047	0.094
	<i>Str. haemolyticus</i>	27	0.016 - 0.75	0.125	0.38
	<i>Str. pneumoniae</i>	9	0.064 - 0.25	0.19	0.19
Siprofloksasin	<i>B. catarrhalis</i>	30	0.002 - 0.023	0.006	0.012
	<i>K. pneumoniae</i>	32	0.003 - 0.75	0.032	0.25
	<i>E. coli</i>	31	0.008 - 1.0	0.125	0.5
	<i>S. aureus</i> *	31	0.016 - 0.5	0.19	0.38
	<i>Str. haemolyticus</i>	27	0.094 - 1.5	0.38	0.75
Sefotaksim	<i>Str. pneumoniae</i>	9	0.5 - 2.0	1.0	1.5
	<i>B. catarrhalis</i>	30	0.008 - 0.5	0.125	0.5
	<i>K. pneumoniae</i>	32	0.016 - > 32.0	0.125	1.5
	<i>E. coli</i>	21	0.064 - 4.0	0.125	0.5
	<i>S. aureus</i> *	31	0.5 - > 32.0	4.0	32.0
Sefaklor	<i>Str. haemolyticus</i>	26	0.016 - 0.75	0.032	0.5
	<i>Str. pneumoniae</i>	9	0.032 - 0.094	0.047	0.094
	<i>B. catarrhalis</i>	30	0.016 - 0.5	0.125	0.19
	<i>K. pneumoniae</i>	32	0.75 - > 64.0	1.5	12.0
	<i>E. coli</i>	29	0.5 - 48.0	4.0	48.0
Sefotaksim	<i>S. aureus</i> *	31	0.75 - 4.0	1.5	3.0
	<i>Str. haemolyticus</i>	26	0.125 - 2.0	0.38	0.75
	<i>Str. pneumoniae</i>	9	0.19 - 1.0	0.5	0.75
	<i>B. catarrhalis</i>	30	0.125 - 2.0	0.5	1.5

Data KHM obat uji terlihat pada **tabel 3**. Tampak bahwa KHM obat uji bervariasi banyak, tergantung jenis obat dan kumannya. Variasi nilai KHM terbesar terlihat pada kuman *K. pneumoniae* dan *S. aureus* terhadap antibiotika sefotaksim dan *E. coli* terhadap sefaklor. Secara umum juga tampak pada KHM golongan sefalosporin. KHM tertinggi untuk golongan

kuinolon adalah pada siprofloksasin terhadap *Str. pneumoniae* dan terendah adalah pada sparfloksasin terhadap *B. catarrhalis*. Jika dianalisa lebih lanjut, tampak bahwa belum ada kuman yang KHM-nya di atas nilai ambang NCCLS<sup>(7)</sup>, sedangkan untuk KHM90 tampak telah ditemukan kuman yang nilai KHM-nya telah di atas nilai ambang NCCLS, yaitu *S. aureus* terhadap sefotaksim; *K. pneumoniae* dan *E. coli* terhadap sefaklor. Dengan kata lain, secara mikrobiologis kemungkinan keberhasilan pengobatan infeksi *S. aureus* dengan sefotaksim relatif rendah dibandingkan dengan siprofloksasin, sparfloksasin atau sefaklor. Hal tersebut juga berlaku dengan penggunaan sefaklor terhadap infeksi oleh *K. pneumoniae* dan *E. coli*. Menarik juga disimak bahwa KHM90 sefotaksim dan sefaklor untuk *S. aureus*, *K. pneumoniae* dan *E. coli* sangat berbeda, walaupun kedua obat termasuk satu golongan. Mungkin saja perbedaan tersebut timbul karena perbedaan tipe enzim beta laktamasa<sup>(10)</sup>.

Jika nilai KHM90 dibandingkan untuk tiap kuman tampak bahwa: (i). *K. pneumoniae*, KHM adalah untuk siprofloksasin dan sparfloksasin dan tertinggi untuk sefaklor, (ii). *E. coli*, KHM terendah adalah untuk sparfloksasin dan tertinggi untuk sefaklor, (iii). *S. aureus*, KHM terendah adalah untuk sparfloksasin dan tertinggi untuk sefotaksim, (iiii). *Str. haemolyticus*, KHM terendah adalah untuk sparfloksasin tertinggi untuk siprofloksasin dan sefotaksim, (iiiiii). *Str. pneumoniae*, KHM terendah adalah untuk sefotaksim dan tertinggi untuk siprofloksasin, (iiiiiii). *B. catarrhalis* terendah adalah untuk sparfloksasin dan tertinggi untuk sefaklor. Jelas tampak dari data ini bahwa dibandingkan ketiga antibiotika lain, aktifitas sparfloksasin adalah tertinggi.

Jika aktivitas antibiotika uji dibandingkan berdasarkan nilai KHM90nya, tampak jelas bahwa: (i) sparfloksasin paling aktif terhadap *B. catarrhalis* dan paling tak aktif terhadap *Str. haemolyticus*, (ii) siprofloksasin paling aktif terhadap *K. pneumoniae* dan paling tak aktif terhadap *Str. pneumoniae*, (iii) sefotaksim paling aktif terhadap *Str. pneumoniae* dan paling tak aktif terhadap *S. aureus*, (iiii) sefaklor paling aktif terhadap *Str. haemolyticus* dan *Str. pneumoniae* dan paling tak aktif terhadap *E. coli*.

Aktifitas sparfloksasin dan siprofloksasin pada penelitian ini selanjutnya dibandingkan dengan data penelitian di luar negeri hasilnya terlihat pada **tabel 4**.

Tampak bahwa aktifitas sparfloksasin terhadap isolat

*Klebsiella* tertinggi terhadap isolat asal Spanyol dan aktifitasnya terhadap isolat Indonesia sebanding dengan isolat asal Jepang. Terhadap *E. coli*, aktifitas sparfloksasin terhadap isolat Indonesia sedikit lebih rendah dibandingkan terhadap isolat asal Spanyol dan Belanda. Terhadap *Staphylococcus*, aktifitas sparfloksasin terhadap isolat Indonesia sebanding dengan terhadap isolat asal Amerika, Kanada dan Belanda. Perbedaan aktifitas sparfloksasin yang mencolok tampak terhadap *Str. haemolyticus*. Dalam hal terakhir, aktifitas sparfloksasin terhadap *Str. haemolyticus* asal Belanda sangat rendah.

Dari **tabel 4** tampak pula bahwa aktifitas siprofloksasin terhadap isolat *Klebsiella* dan *E. coli* masih baik. Aktifitas tertinggi siprofloksasin terhadap *Klebsiella* tampak terhadap isolat asal Spanyol dan terendah terhadap isolat asal Belanda. Aktifitas siprofloksasin terhadap isolat *Klebsiella* asal Indonesia berada di antaranya. Terhadap *E. coli*, aktifitas siprofloksasin terhadap isolat Indonesia adalah terendah dibandingkan dengan terhadap isolat negara lain. Telah diketahui bahwa sampai saat ini mekanisme resistensi terhadap siprofloksasin hanya dikaitkan dengan dosis paparan dan tidak dengan plasmid<sup>(1)</sup>, karena itu rendahnya aktifitas siprofloksasin terhadap isolat *E. coli* Indonesia kemungkinan terjadi akibat luasnya pemakaian siprofloksasin di Jakarta atau terjadi akibat perbedaan galur kuman semata. Berbeda dengan terhadap isolat *E. coli*, aktifitas siprofloksasin terhadap isolat *S. aureus*, walaupun perbedaannya marginal, relatif lebih tinggi terhadap isolat Indonesia dibandingkan dengan terhadap isolat asal Amerika dan Kanada. Perbedaan marginal aktifitas siprofloksasin juga dijumpai terhadap isolat *Str. pneumoniae*, hanya saja data dari berbagai negara telah menunjukkan bahwa nilai KHM90 siprofloksasin terhadap *Str. pneumoniae* telah berada di atas ambang NCCLS. Hasil ini memberi arahan bahwa siprofloksasin bukan merupakan pilihan untuk pengobatan di mana peran *Str. pneumoniae* besar seperti pada sinusitis akuta dan *community-acquired pneumoniae*<sup>(1)</sup>.

Menarik juga diamati bahwa aktifitas siprofloksasin terhadap *Str. haemolyticus* isolat Indonesia masih tinggi dan nilai KHM90nya lebih rendah dibandingkan nilai ambang NCCLS, sedangkan untuk isolat asal Jepang, Spanyol dan Belanda sebaliknya. Jadi walaupun mungkin bukan merupakan pilihan pertama, siprofloksasin dapat dipakai untuk pengobatan infeksi *Str. haemolyticus* pada saluran pernafasan dan saluran kemih<sup>(1)</sup>.

**Tabel 4. Perbandingan KHM90 kuinolon terhadap kuman di berbagai negara.**

Antibiotika	Kuman	Lokasi (no. pustaka)					
		Jakarta	Jepang <sup>(2)</sup>	Amerika <sup>(3)</sup>	Spanyol <sup>(4)</sup>	Inggris <sup>(5)</sup>	Belanda <sup>(6)</sup>
Sparfloksasin	<i>K. pneumoniae</i>	0.25	0.39	-	0.06*	-	0.5
	<i>E. coli</i>	0.19	0.1	-	0.06*	-	<0.06
	<i>S. aureus</i>	0.09	0.2	0.12	0.2	0.12	0.12
	<i>Str. haemolyticus</i>	0.38	1.56	1.0	8.0*	1.0	2.0
	<i>Str. pneumoniae</i>	0.19	0.78	0.5	0.5	0.5	1.0
	<i>B. catarrhalis</i>	0.01	-	-	-	0.12	<0.06
Siprofloksasin	<i>K. pneumoniae</i>	0.25	0.78	-	0.06	-	1.0
	<i>E. coli</i>	0.5	0.1	-	0.06*	-	<0.06
	<i>S. aureus</i>	0.38	0.78	1.0	0.5*	1.0	0.5
	<i>Str. haemolyticus</i>	0.75	3.13	1.0	16.0	1.0	4.0
	<i>Str. pneumoniae</i>	1.5	1.5	2.0	4.0	2.0	2.0
	<i>B. catarrhalis</i>	0.5	-	-	-	0.25	<0.06

Perbandingan aktifitas sefotaksim dan sefaklor pada berbagai isolat kuman di berbagai negara dapat dilihat pada **tabel 5**.

Untuk isolat *Klebsiella*, aktifitas sefotaksim terhadap isolat Indonesia sebanding dengan terhadap isolat Arab dan jauh lebih rendah dibandingkan terhadap isolat Eropa. Aktifitas sefotaksim yang lebih rendah dibandingkan dengan terhadap isolat negara lain juga tampak pada *Str. haemolyticus*. Sedangkan terhadap *Str. pneumoniae*, aktifitas sefotaksim terhadap kuman ini di berbagai negara relatif sebanding. Terhadap *S. aureus* sefotaksim sangat rendah, kecuali untuk isolat asal Jepang. KHM90 isolat *S. aureus* yang berasal dari Indonesia, Amerika dan Eropa bahkan telah melewati nilai ambang kepekaan NCCLS. Dibandingkan dengan nilai ambang kepekaan (8 ug), tampak bahwa KHM sefotaksim untuk kuman *Str. haemolyticus* dan *Str. pneumoniae* masih jauh lebih rendah. Hal ini menunjukkan bahwa, jika faktor farmakodinamik dan farmakokinetik obat selaras, untuk infeksi oleh kuman tersebut sefotaksim masih dapat menjadi salah satu obat yang termasuk dalam prioritas pertimbangan pertama.

Seperti dinilai pada **tabel 5**, aktifitas sefaklor terhadap *Str. haemolyticus* dan *B. catarrhalis* di berbagai negara masih baik dan relatif sebanding. Perbedaan aktifitas sefaklor terhadap kuman uji dari berbagai negara, tampak nyata terhadap *Str. pneumoniae*, *Str. aureus* dan *E. coli*. Untuk *S. aureus*, aktifitas sefaklor terhadap isolat Indonesia sebanding dengan terhadap isolat asal Amerika, Eropa dan Jepang. Terhadap *E. coli*, terjadi hal berbeda; aktifitas sefaklor terhadap isolat Indonesia sebanding dengan terhadap isolat Amerika dan jauh lebih rendah dibandingkan terhadap isolat asal Eropa, Arab dan Jepang. Sedangkan terhadap *Str. pneumoniae*, aktifitas sefaklor terhadap isolat Indonesia sebanding dengan terhadap isolat Eropa dan jauh lebih tinggi dibandingkan dengan terhadap isolat asal Amerika dan Jepang.

## KESIMPULAN

Dari penelitian ini dan perbandingannya dengan data dari berbagai negara dapat disimpulkan bahwa :

- 1) Aktifitas sparfloksasin dan siprofloksasin terhadap kuman uji masih sangat baik. Belum ditemukan kuman yang resisten terhadap sparfloksasin dan masih sangat sedikit kuman resisten terhadap siprofloksasin.
- 2) Dibandingkan dengan sparfloksasin dan siprofloksasin, aktifitas sefotaksim dan sefaklor terhadap kuman uji lebih rendah.

3) Terdapat variasi aktifitas antibiotika terhadap kuman uji, tergantung pada jenis kuman, jenis antibiotika dan asal geografis kuman.

## KEPUSTAKAAN

1. Andriole VT. The Quinolones. London : Aced Press, Publ 1988.
2. Sato K, Hoshino K, Tanaka M, Hoyokawa I, Osadfa Y Antimicrobial activity of DU 6859 a new potent fluoroquinolone against clinical isolates Antimicrob. Agents. Chemother, 1992; 36 : 1491-18.
3. Eliopoulos GM, Klimm K, Eliopoulos CT, Ferraro S, Moelering Jr Jr RC. In vitro activity of CP99219, a new fluoroquinolone against clinical isolates of Gram positive bacteria. Antimicrob. Agents. Chemother, 1993; 37 : 366-70.
4. Canton E, Peman J, Jimenez MT, Ramon MS, Gobernado M. In vitro-activity of sparfloroxacin compared to other quinolone. Antimicrob Agents Chemother, 1992; 36 : 558-65.
5. Simon AE, Fuller SA, Low SE. Comparative in vitro activities of sparfloroxacin and other antimicrobial agents against Stapphylococcus and respiratory tract pathogens. Antimicrob. Agents. Chemother 1990; 34 : 2283-6.
6. Visser MR, Arska MR, Benner H, Hoepelmann IM, Verhoef J. Comparative in vitro activity of sparfloroxacin, a new quinolone. Antimicrob. Agents. Chemother 1989; 35 : 858-68.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standard. Method for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. USA National Communittee for Clinical Laboratory Standard, 1990.
8. Bernard L, Van JCN, Mainardi JL. In vivo selection of Streptococcus pneumoniae resistant to quinolones, including saprtloxacin. Clin Microb and Infect, 1995; 1 : 60-1.
9. Lennette EH, Schmidt NJ. (Eds). Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections. USA : Amer, Publ Health Assoc Publ, 1979.
10. Philipon A; Labia R, Jacohy G. Extended spectrum beta lactamase. Antimicrob Agent Chemother 1989; 33 : 131-6.
11. Gu JW, Neu HC. In vitro activity of Ro 23 - 9424, actual action cephalosporine compound and activities of other antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34 :189-95.
12. Hodges T, Eliopoulos GM, Klimm K; Moelering Jr RC. In vitro activity of BAY v 3522, a new cephalosporin for oral administration. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34 : 1849-54.
13. Chantot JF, Klick M, Tautsch G, Bryskier A, Collette P, Markus A, Siebert G. Antimicrobial activity of RU 44790, a new tetrazolyl monocyclic betalactam. Antimicrob. Agents. Chemother 1992; 36 :1756-63.
14. Riess B, Anrew J, Thornberg D, Wise R. In vitro activity of RU 29246 the active compound producing ester HR 916. Antimicrob Agent Chemother 1992; 36 : 1131-36.
15. Watanabe N, Hiruma R, Katsu K. In vitro evaluation of E 1077, a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. Antimicrob Agentsa Chemother, 1992; 36 : 589-97.
16. Miyazaki S, Miyasaki Y, Tsuji A, Nishida M, Goto S. In vitro antibacterial activity of ME 1207, a new oral cephalosporin. Antimicrob Agent Chemother 1990; 35 : 1691-92.
17. Qadri HSM, Uneo H, Cunha BA. In vitro of Cefdinir, a new orally active cephalosporin. Chemother 1993; 39 : 112-9.

**Tabel 5. Perbandingan KHM90 sefalosporin terhadap kuman dari berbagai negara.**

Antibiotika	Kuman	Lokasi (no. pustaka)				
		Jakarta	Amerika <sup>(11,12)</sup>	Eropa <sup>(13,14)</sup>	Jepang <sup>(15,16)</sup>	Arab <sup>(17)</sup>
Sefotaksim	<i>K. pneumoniae</i>	1.5	0.5	0.15	0.39	1.0
	<i>E. coli</i>	0.5	0.25	1.2	0.1	0.5
	<i>S. aureus</i>	32.0	>16.0	>40.0*	3.1	-
	<i>Str. haemolyticus</i>	0.5	0.12	0.005	<0,006*	-
	<i>Str. pneumoniae</i>	0.09	0.06	-	0.02	-
	<i>B. catarrhalis</i>	0.19	-	-	0.78	-
Sefaklor	<i>K. pneumoniae</i>	12.0	8.0	4.0*	3.1 *	4.0
	<i>E. coli</i>	48.0	40	4.0	6.2	2.0
	<i>S. aureus</i>	3.0	16.0	32.0	50.0	2.0
	<i>Str. haemolyticus</i>	0.75	0.5	-	0.20	-
	<i>Str. pneumoniae</i>	0.75	>64.0	0.5	>100.0	-
	<i>B. catarrhalis</i>	1.5	4	1.0	-	-

# Peran Media untuk Identifikasi Mikroba Patogen

Usman Suwandi

Penelitian dan Pengembangan, PT Kalbe Farma, Jakarta

## PENDAHULUAN

Sediaan obat tertentu seperti tablet, sirup, kapsul atau krim tidak perlu dibuat steril, namun mikroba tertentu atau dalam jumlah besar dapat menyebabkan infeksi berat atau fatal. Oleh karena itu walaupun tidak dibuat steril, kontaminan sediaan tersebut harus dibatasi jumlahnya. Untuk membatasi jumlah mikroba perlu dilakukan berbagai cara seperti pemeliharaan ruang proses, peralatan, penyimpanan bahan maupun penambahan zat pengawet.

Selain pembatasan jumlah mikroba, masing-masing sediaan juga harus bebas dari kuman tertentu, terutama yang patogenik. Namun demikian antara farmakope satu dengan yang lain sedikit ada perbedaan dalam membatasi jumlah dan jenis patogenik yang diuji. Sebagai contoh diambil dari USP-23 dan European Pharmacopeia. Secara umum syarat jumlah mikroba pada European Pharmacopeia pada berbagai jenis sediaan terlihat lebih jelas dan tegas dibandingkan USP (**Tabel 1** dan **Tabel 2**).

Untuk menetapkan bahwa suatu kontaminan merupakan salah satu mikroba tersebut, mereka harus ditumbuhkan/dibiakkan terlebih dahulu. Kemudian koloni yang terbentuk ditumbuhkan pada media spesifik. Hanya mikroba tertentu yang dapat tumbuh pada media tersebut dengan bentuk dan warna spesifik. Makin sedikit jenis mikroba yang dapat tumbuh, maka makin baik media tersebut untuk menetapkan dan memilah jenis mikroba tertentu. Makin banyak mikroba yang dapat tumbuh, maka semakin sulit untuk memilah dan menetapkan jenis kontaminan tersebut. Di samping menggunakan media khusus, konfirmasi jenis mikroba dapat menggunakan berbagai pewarnaan, reaksi enzimatis atau reaksi biokimia, terutama jika identifikasi menggunakan media masih meragukan/belum memuaskan. Tulisan ini akan mengulas dasar pemikiran menggunakan media tertentu untuk menetapkan dan memilah jenis mikroorganisme tertentu.

Seperti telah disebutkan bahwa masalah utama dalam menggunakan media adalah spesifisitas media terhadap mik-

**Tabel 1. Pengujian mikrobiologi menurut USP-23, 1995**

1.	Sediaan suspensi untuk oral :	• Eschericia coli
2.	Sediaan untuk topikal :	• Staphylococcus aureus • Pseudomonas aeruginosa
3.	Bahan yang berasal dari alam :	• Jamur dan ragi • Eschericia coli
4.	Sediaan uretral dan vaginal :	• Jamur dan ragi

**Tabel 2. Pengujian mikrobiologi menurut European Pharmacopeia 1997**

1.	Sediaan untuk topikal dan saluran pernafasan :	
•	Angka mikroba	< 100 cfu/gr atau ml
•	Jamur	< 100 cfu/gr atau ml
•	Enterobakteria	< 10 cfu/gr atau ml
•	Bakteri gram negatif lain	< cfu/gr atau ml
•	Pseudomonas aeruginosa	= negatif/gr
•	Staphylococcus aureus	= negatif/gr
2.	Sediaan untuk oral dan rektal :	
•	Angka mikroba	< 1000 cfu/gr
•	Jamur	< 100 cfu/gr
•	Escheacia coli	= negatif/gr
3.	Sediaan menggunakan bahan baku dari alam :	
•	Angka mikroba	< 1000 cfu/gr
•	Jamur	< 100 cfu/gr
•	Bakteri gram negatif	< 100 cfu/gr
•	Enterobakter	< 100 cfu/gr
•	Salmonella	= negatif/10 g
•	Eschericia coli	= negatif/g
•	Staphylococcus aureus	= negatif/g

roba tertentu. Sebagai contoh, media yang digunakan untuk identifikasi dan memilah *Salmonella*. Dengan menggunakan media tersebut diharapkan hanya *Salmonella* yang tumbuh, ternyata kuman lain juga dapat tumbuh; dengan demikian akan menyebabkan kesalahan dalam menetapkan jenis mikroba tersebut. Oleh karena itu, untuk memastikan jenisnya, perlu kon-

firiasi dengan media spesifik lainnya atau dengan cara reaksi biokimia lainnya.

### MEDIA UNTUK ISOLASI DAN IDENTIFIKASI MIKROBA PATOGEN

Bila mempelajari berbagai farmakope seperti Farmakope Indonesia - IV 1995; USP-23 1995; European Pharmacopeia 1997 dan British Pharmacopeia -1993, jenis mikroorganisme patogenik yang harus dibatasi jumlah dan jenisnya yaitu *Eschericia coli*, *Salmonella sp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Untuk menetapkan bahwa suatu kontaminan merupakan salah satu dari mikroorganisme tersebut, farmakope menunjukkan berbagai macam media yang dapat dipergunakan. **Gambar 1**, merupakan contoh jenis media dan karakteristik koloni yang terbentuk seperti dianjurkan oleh FI-IV. Dalam kenyataannya, menggunakan beberapa jenis media sekaligus memerlukan banyak waktu dan biaya, karena itu menggunakan satu jenis media yang paling selektif dan spesifik akan sangat membantu dan lebih efisien. Untuk dapat memilih dengan tepat media yang digunakan diperlukan pengetahuan mengenai komposisi media dan peranan setiap komponen serta karakteristik mikroorganisme tertentu.

**Gambar 1. Media dan morfologi mikroorganisme**

Mikroorganisme	Jenis Media	Karakteristik
1. Staphylococcus aureus	Mannitol salt agar (MSA)	Kuning dengan zona kuning
	Vogel Johnson Agar (VGA)	Hitam dikelilingi zona kuning
	Baird Parker Agar (BPA)	Hitam berkilau di kelilingi zona jernih
2. Pseudomonas aeruginosa	Cetrimide Agar Medium (CAM)	Kehijauan
	Pseudomonas Agar Medium-deteksi fluoresin (PAM-p)	Kekuningan
3. Salmonella sp.	Bismuth Sulfite Agar (BSA)	Hitam atau hijau
	Briliant Green Agar (BGA)	Kecil, transparan, tidak berwarna atau merah muda hingga buram, dikelilingi zona merah muda
	Xylose-Lysine-Desoxycholate Agar Medium (XLD)	Merah, dengan atau tanpa pusat berwarna hitam
4. Eschericia coli	L. Eosin Methylene Blue (L. EMB)	Koloni hitam dengan kilap logam
	MacConkey Agar (MCA)	Merah bata, dikelilingi endapan empedu

#### A. PENGUJIAN E. COLI

*E. coli* merupakan bakteri gram negatif, berbentuk batang, uji indole positif dan mampu memfermentasi berbagai karbohidrat seperti glukosa, laktosa, manitol dan arabinosa.

**Media Eosin Methylene Blue** mempunyai keistimewaan mengandung laktosa dan berfungsi untuk memilah mikroba yang memfermentasi laktosa seperti *E. coli* dengan mikroba yang tidak memfermentasikan laktosa seperti *S. aureus*; *P. aeruginosa* dan *Salmonella*. Mikroba yang memfermentasi laktosa menghasilkan koloni dengan inti berwarna gelap dengan kilap logam, sedangkan mikroba lain yang dapat tumbuh koloninya tidak berwarna. Adanya eosin dan methylene blue membantu mempertajam perbedaan tersebut. Namun demikian

jika media ini digunakan pada tahap awal, karena kuman lain juga tumbuh terutama *P. aeruginosa* dan *Salmonella sp* dapat menimbulkan keraguan. Bagaimanapun media ini sangat baik untuk mengkonfirmasi bahwa kontaminan tersebut adalah *E. coli*.

**Media MacConkey Agar** mempunyai keistimewaan memilah bakteri enterik gram negatif yang memfermentasi laktosa, karena media ini mengandung laktosa, *crystal violet* dan *neutral red bile salt*. Kemampuan *E. coli* memfermentasi laktosa menyebabkan penurunan pH, sehingga mempermudah absorpsi *neutral red* untuk mengubah koloni menjadi merah bata dan *bile/ empedu* diendapkan. Koloni lain (*S. aureus*; *P. aeruginosa* dan *Salmonella*), bila tumbuh tidak akan berwarna karena tidak mampu memfermentasi laktosa. Mikroba lain yang dapat tumbuh pada media ini antara lain *Enterobacter*; *Proteus*; *Salmonella*; *Shigella*, *Aerobacter*; *Enterococcus*.

**Media MacConkey Broth**, walaupun tidak tercantum di FI-IV, sebenarnya media ini bermanfaat sekali dalam memilah *E. coli* dari mikroba lain terutama *S. aureus*, *P. aeruginosa* dan *Salmonella*. Adanya Oxgall dalam media berperan dalam menghambat bakteri gram positif lain seperti *S. aureus*. Kandungan laktosa sangat penting untuk memilah *E. coli* dari mikroba lain yang tidak memfermentasi laktosa, terutama *P. aeruginosa* dan *Salmonella*. Fermentasi laktosa oleh *E. coli* menyebabkan pH turun. Kondisi asam akan menyebabkan *bromo cresol purple* (media berwarna ungu) berubah menjadi kuning (media berwarna kuning) dan adanya pembentukan gas yang dapat diamati pada tabung durham. Sedangkan *Salmonella* dan *P. aeruginosa* tidak dapat mengubah warna media karena tidak memfermentasi laktosa, sedangkan mikroba lain yang mampu memfermentasi laktosa dan mempunyai ekspresi pada media seperti *E. coli* adalah *Enterobacter aerogenes*. Adapun cara memilah *E. aerogenes* antara lain dengan reaksi indole. *E. coli* mempunyai reaksi positif, sedang *E. aerogenes* bereaksi negatif. Dengan sifat tersebut media ini sangat baik untuk memilah *E. coli* dari mikroba lain pada tahap awal terutama *P. aeruginosa*; *S. aureus* dan *Salmonella*.

#### B. PENGUJIAN SALMONELLA SP

Bakteri *Salmonella* mempunyai karakteristik gram negatif; berbentuk batang, tidak membentuk spora, aerob/fakultatif anaerob. Ia dapat memfermentasi glukosa dengan membentuk asam/gas dan dapat mereduksi nitrat menjadi nitrit. Mempunyai sifat katalase positif dan oksidase negatif serta mudah tumbuh pada kebanyakan media.

**Bismuth Sulfite Agar** merupakan media yang sangat spesifik untuk isolasi *Salmonella typhi* dan spesies lain. Adanya *bismuth sulfite* dan *brilliant green* dapat menghambat pertumbuhan gram positif dan coliform. Adanya S dalam media akan diubah menjadi H<sub>2</sub>S yang berperan mengendapkan besi, sehingga koloni berwarna coklat-hitam dengan kilap logam, tampak seperti mata kelinci. Mikroba lain yang dapat tumbuh antara lain *Pseudomonas*, *Shigella* dan *Vibrionaceae*. Media ini sangat baik digunakan pada tahap awal untuk memilahkan *Salmonella* dari mikroba lain. Sedangkan mikroba lain yang tumbuh terutama *Pseudomonas* dapat dipilah dengan media lain.

**Brilian green Agar** mengandung brilian green yang sangat baik untuk menghambat *E. coli* dan bakteri yang memfermentasi sukrosa dan laktosa. Garam empedu berperan menghambat bakteri untuk batang gram negatif. Media ini sangat selektif untuk isolasi *Salmonella sp. Salmonella typhi* akan berwarna merah dikelilingi zona merah. *Pseudomonas* dihambat, tetapi jika tumbuh menyerupai koloni *Salmonella* berwarna merah. Untuk menetapkan kontaminan tersebut *Salmonella* atau *Pseudomonas* diperlukan konfirmasi dengan media lain.

**Xylose-Lysine-Desoxycholate Agar medium** digunakan untuk isolasi *Salmonella* dan memilah organisme lain dengan cara memfermentasi xylose, dekarboksilasi lysine dan produksi H<sub>2</sub>S. Fermentasi xylose sangat lazim bagi kebanyakan organisme enterik kecuali, *Shigella*, *Providencia*, *Edwardsiella*. Pada media ini, *Salmonella* akan membentuk koloni merah dengan inti hitam, sedang *Pseudomonas* dapat tumbuh dengan warna merah dan *Escherichia* berwarna kuning. Mikroba lain yang dapat tumbuh pada media ini antara lain *Arizona*, *Proteus*, *Aerobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter*. Begitu banyak mikroba yang dapat tumbuh, sehingga media ini kurang dapat memilah *Salmonella* pada tahap awal. Lebih baik digunakan untuk tahap konfirmasi kontaminan *Salmonella*.

**Triple Sugar Iron Agar medium**, biasanya digunakan untuk konfirmasi pengujian *E. coli* dan dapat digunakan untuk identifikasi bakteri gram negatif yang memfermentasi dekstrosa/laktosa/sukrosa dan produksi H<sub>2</sub>S. Dari fungsi tersebut media ini dapat diusulkan untuk konfirmasi *Salmonella* dan memilahkan dari *Pseudomonas* yang tumbuh pada media lain BSA dan BGA. Terjadinya fermentasi dekstrosa oleh *Salmonella* akan menurunkan pH menjadi asam. Kondisi ini akan menyebabkan perubahan *phenol red* (media merah) menjadi kuning. Sedangkan *Pseudomonas* karena tidak mampu memfermentasi dekstrosa, maka media akan tetap berwarna merah. Dengan demikian media ini dapat dengan mudah memilah *Salmonella* dari *Pseudomonas*.

### C. PENGUJIAN STAPHYLOCOCCUS AUREUS

**Mannitol Salt Agar Medium** mempunyai kandungan garam cukup tinggi, sehingga mikroba lain terutama *P. aeruginosa*; *E. coli*; *Salmonella* akan dihambat pertumbuhannya. *S. aureus* cukup tahan terhadap garam tinggi, sehingga dapat tumbuh dengan warna kuning keemasan dan mediapun berubah menjadi kuning. Dengan demikian media ini sudah sangat selektif dan mampu memilah *S. aureus* dari mikroba lain terutama ketiga mikroba tersebut. Namun demikian ada juga mikroba lain yang dapat tumbuh pada media tersebut seperti jenis *Staphylococcus* lain dan beberapa mikroba *halophili marine*.

**Vogel Johnson Agar Medium** mengandung mannitol, tellurite dan lithium chloride yang berperan untuk mengisolasi bakteri yang bersifat koagulase positif, karena semua yang bersifat koagulase positif akan tumbuh pada media ini. *S. aureus* mempunyai koloni hitam sebagai akibat pengendapan hasil reduksi tellurite. Media di sekitar koloni akan berubah menjadi kuning akibat fermentasi mannitol. Adanya lithium chloride: sangat bermanfaat untuk menghambat pertumbuhan bakteri lain

termasuk *E. coli*. Namun demikian media ini kurang mampu memilah *S. aureus* karena semua koagulase positif dapat tumbuh termasuk *S. epidermidis* dan *Proteus*.

**Baird Parker Agar Medium** juga mengandung lithium untuk menghambat pertumbuhan mikroba lain dan mikroba bersifat koagulase positif akan tumbuh. *S. aureus* mempunyai koloni spesifik berwarna hitam akibat endapan hasil telurite dan media disekitarnya menjadi jernih. Jenis mikroba yang dapat tumbuh antara lain *Bacillus*, *Proteus* dan *yeast*.

### D. PENGURAN PSEUDOMONAS AERUGINOSA

*P. aeruginosa* mempunyai karakteristik berbentuk batang, gram negatif, tidak mampu memfermentasi tetapi dapat mengoksidasi glukosa/karbohidrat lain, aerob, katalase positif, oksidase positif dan tidak berspora. Ia dapat tumbuh di air suling dan akan tumbuh dengan baik dengan adanya unsur Nitrogen dan Carbon. Mereka banyak dijumpai melimpah dalam air dan tanah.

**Cetrimide Agar Medium** biasanya digunakan untuk isolasi *Pseudomonas*. Kandungan cetrimide yang merupakan quarternary ammonium merupakan senyawa yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri lain, karena menyebabkan kebocoran unsur-unsur didalam sel, namun tidak terjadi pada *Pseudomonas*. Pada media cetrimide konvensional beberapa bakteri dapat tumbuh seperti *Klebsiella*, *Proteus* dan *Providencia*. Untuk menghambat pertumbuhan mereka dapat ditambahkan cetrimide. Pada media ini, *P. aeruginosa* dapat dibantu dengan menggunakan media *Pseudomonas Selective Medium* yang mengandung *Nalidixi acid* untuk menghambat pertumbuhan bakteri lain.

### PENUTUP

Dari uraian tersebut dapat dimengerti bahwa tidak ada media tunggal yang hanya ditumbuhi oleh satu jenis mikroba. Setiap media dapat ditumbuhi oleh beberapa jenis mikroba. Makin spesifik suatu media, maka semakin sedikit jenis mikroba yang dapat tumbuh pada media tersebut, dengan demikian makin baik media tersebut untuk menetapkan jenis mikroba kontaminan. Namun karena tidak ada satu jenis media yang hanya dapat ditumbuhi oleh satu jenis mikroba, maka perlu menggunakan kombinasi beberapa media. Bila menggunakan media seperti dianjurkan oleh Farmakope, pada umumnya sudah cukup untuk menetapkan jenis mikroba kontaminan patogen yang dipersyaratkan. Bila menggunakan beberapa media secara bersama dapat menimbulkan permasalahan, karena jika kontaminan lebih dari satu jenis maka koloni pada media yang berbeda mungkin dari jenis berbeda. Dengan demikian media satu tidak memperkuat kesimpulan dari media yang lain. Disamping itu, penggunaan beberapa media secara bersama dapat menjadi pemborosan.

Untuk mengantisipasi hal ini dapat dilakukan satu media pada tahap pertama dan dilanjutkan dengan media lain jika hasilnya meragukan. Namun yang menjadi pertanyaan media mana yang didahulukan. Untuk menentukan media yang dipergunakan maka diperlukan analisa mengenai sifat mikroba yang diuji dan media yang digunakan. Komponen yang terkandung pada media dan reaksi/respon yang terjadi bila

suatu jenis mikroba tumbuh merupakan pengetahuan yang sangat diperlukan. Dari pengetahuan tersebut maka urutan media yang digunakan akan lebih mudah ditentukan dan hasilnya akan saling memperkuat untuk menetapkan jenis kontaminan tersebut. Namun dengan cara demikian walaupun dapat menghemat penggunaan media dan jenis kontaminan dapat ditetapkan dengan yang lebih baik tetapi memerlukan waktu pengujian lebih lama.

## KEPUSTAKAAN

1. Difco Manual. 1984.
2. European Pharmacopeia. 1997 ; 83-8.
3. Farmakope Indonesia-IV. 1995; 847-55.
4. Merck Manual. 1988.
5. United States Pharmacopieae-23. 1985 ; 1681-86.

---

## English Summary

---

(Sambungan halaman 4)

### BACTERIA SENSITIVITY AGAINST QUINOLONES AND CEPHALOSPORINES

Agus Sjahrurachman, Widyasari Kumala, Tassimin Nurjadi

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

161 bacterial isolates from respiratory tract, pus, blood and faeces consisted of 32 strains of *K. pneumoniae*, 32 strains of *S. aureus*, 27 strains of *Str. beta haemolyticus*, 9 strains of *Str. pneumoniae*, 30 strains of *B. catarrhalis* and 31 strains of *E. coli* are subjected to test for Minimal Inhibitory of Antibiotic Concentration determination. Result indicate that none of bacteria tested is resistant to sparfloxacin. Some bacteria, however, have been resistant to ciprofloxacin, cefotaxime or cefaclor *Str. pneumoniae* and *Str. beta haemolyticus* strains to ciprofloxacin, *K. pneumoniae*

and *S. aureus* strains to cefotaxime, *K. pneumoniae* and *E. coli* to cefaclor. In addition, one strain of Methicillin resistant *S. aureus* resistant to all antibiotic tested is also isolated.

Comparative analyses with data from abroad indicate that antibacterial activity of antibiotics depend upon species and geo-graphic origin of the bacteria.

*Cermin Dunia Kedokt, 1999; 124: 17-20*  
As, Wk, Tn

### HEPATITIS VIRUS-G: ITS ORIGIN, MOLECULARBIOLOGY AND CLINICAL APPLICATIONS

Suwarso

*Virology-Immunology Dept., Clinical Pathology Lab., Faculty of Medicine, Gadjah Mada University/Dr. Sardjito General Hospital, Yogyakarta, Indonesia*

Since 1975, the name PTH Non-A, Non-B have been pro-

posed as posttransfusion hepatitis (PTH) that both seronegative for markers of HBV and HAV. At least there exist 2 undefined PTH-NANB viruses by conventional methods. One of these viruses in 1989 was discovered by the relatively new molecularbiology technology and named Hepatitis-C virus (HCV), a major agent PTH-NANB distributed in different clinical specimens world-wide by different sub types. In the middle of 1995 the implementation of this same technology have also discovered 5 new hepatitis viruses named GBV-A, -B, -C, HGV, and HTTV that Would be responsible in 10% of acute-PTH non-A-C, 18% of community acquired hepatitis, 12% of PTH non-A-E, and in 8,1% of chronic hepatitis non A-E.

*Cermin Dunia Kedokt, 1999; 924: 39-6*  
So

# Program Pengembangan Imunisasi dan Produk Vaksin Hepatitis B di Indonesia

Maria Holly Herawati, SKM

*Pusat Penelitian Penyakit Menular, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan  
Departemen Kesehatan RI, Jakarta*

## PENDAHULUAN

Hepatitis B merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius, 78% dari para pengidap ini bermukim di Asia Timur Jauh dan Asia Tenggara<sup>(1)</sup>.

Para pengidap hepatitis B di Asia Tenggara yang mendapat infeksi sewaktu bayi dan anak-anak, cenderung berkembang menjadi pengidap hepatitis B kronik dan selanjutnya mempunyai risiko menjadi sirosis hati dan kanker hati.

World Health Assembly pada tahun 1992 menghimbau negara-negara dengan tingkat prevalensi HbsAg > 6% (termasuk Indonesia) untuk menyertakan vaksinasi hepatitis B dalam program imunisasi nasional paling lambat pada tahun 1995, dan pada tahun 1997 diharapkan semua bayi di seluruh dunia bisa terjangkau oleh vaksinasi Hepatitis B. Pada tahun 1987 kelompok Technical Advisory Group On Viral Hepatitis dan Global Advisory Group EPI menganjurkan agar vaksinasi hepatitis B diintegrasikan dengan program imunisasi yang lain.

Indonesia telah melaksanakan program Imunisasi Hepatitis B sejak tahun 1987 di Lombok dan kebijaksanaan ini diteruskan ke beberapa propinsi lain, yaitu tahun 1991 dimulai secara bertahap di empat propinsi, tahun 1992 diperluas menjadi sepuluh propinsi, dan pada tahun 1997 untuk dua puluh tujuh propinsi harus sudah melaksanakan vaksinasi hepatitis B.

Bila program vaksinasi berhasil, diharapkan pada tahun 2015 (satu generasi kemudian) hepatitis B bisa diberantas dan bukan merupakan persoalan kesehatan masyarakat lagi.

UNIDO-WHO-UNICEF menganjurkan, untuk negara dengan jumlah penduduk lebih dari 50 juta supaya memproduksi sendiri vaksin yang diperlukan. Indonesia dengan penduduk lebih dari 180 juta dan prevalensi HBsAg antara 8-20% harus mempersiapkan diri untuk memproduksi sendiri vaksin hepatitis B.

## INFEKSI VIRUS HEPATITIS B DAN AKIBATNYA

Apabila bayi terkena infeksi misalnya sewaktu persalinan

karena ibunya menderita hepatitis B maka lebih dari 90% akan menjadi hepatitis kronik. Apabila yang terkena anak-anak yang lebih besar maka keadaan kronisitas menurun hanya menjadi 20-30% saja. Sedang jika orang dewasa yang terkena maka keadaan kronik hanya terjadi pada 4-50% saja<sup>(4)</sup>.

Karena itu prioritas program vaksinasi hepatitis B adalah bayi serta anak-anak..

## ANALISIS FAKTOR BIAYA-MANFAAT

Untuk menyukseskan integrasi imunisasi hepatitis B ke dalam program imunisasi di Indonesia, perlu dipertimbangkan kombinasi faktor biaya dan pertimbangan epidemiologis. Beberapa studi telah dilakukan untuk meneliti dengan pasti analisa faktor biaya bila dibandingkan dengan efektivitas program.

Manfaat program imunisasi yaitu<sup>(4)</sup> :

1) Bila imunisasi dilaksanakan sedini mungkin yaitu pada saat bayi baru lahir. (dosis pertama saat lahir) :

Target populasi : 5.000.000 (bayi lahir pertahun).

Jumlah pengidap kronik usia 10 tahun : 10% x target populasi = 10% x 5.000.000 = 500.000.

Kematian pada pengidap kronik karena Kanker Hati Primer (KHP) : 25% x 500.000 = 125.000.

Efikasi vaksin (VE) : 0,95. Cakupan vaksin (VC) : 0,80.

Analisa biaya :

Biaya imunisasi untuk seorang bayi : US \$ 5.25.

Biaya keseluruhan : 5,25 x 5.000.000+ US \$ 26.250.000,00

Pengidap kronik yang dapat dicegah : 0,95 x 0,80 x 500.000 = 380.000.

Biaya perpengidap yang tercegah : 26.250.000 : 380.000 = US \$ 69.08.

Kematian akibat Hepatitis B yang dapat dicegah : 0,95 x 0,80 x 125.000 = 95.000.

Biaya perkematian yang tercegah : 26.250.000 : 95.000 = US \$ 276.

2) Bila imunisasi dilaksanakan beberapa saat kemudian (dosis

pertama tidak pada saat lahir)

Persentase pengidap kronik akibat transmisi perinatal : 65%.

Analisis biaya :

Jumlah pengidap kronik yang tercegah :  $0,95 \times 0,80 \times 65\% \times 500.000 = 247.000$ .

Biaya perpengidap yang tercegah :  $26.250.000 : 247.000 = \text{US } \$ 100,2$ .

Jumlah kematian akibat hepatitis B/KHP yang tercegah:  $0,95 \times 0,80 \times 65\% \times 125.000 = 61.750$ .

Biaya perkematian yang tercegah :  $26.250.000 : 61.750 = \text{US } \$ 404,48$ .

Dari gambaran di atas tampak bahwa seandainya penerapan imunisasi bayi tidak sesegera mungkin setelah melahirkan, maka biaya pencegahan perkasus akan lebih tinggi, begitu pula per angka kematian dan angka pengidap, karena adanya kesempatan terpapar baik secara vertikal maupun horisontal.

Oleh karena itu maka program imunisasi pemerintah memprioritaskan vaksinasi hepatitis B pada bayi yang baru lahir dengan mengintegrasikannya ke dalam program imunisasi yang telah ada.

## INTEGRASI VAKSINASI HEPATITIS B DENGAN PROGRAM IMUNISASI LAIN

JADUAL I. JADUAL IMUNISASI UJI COBA

Kontak	Antigen	Umur
I	Hb1	1 minggu setelah lahir
II	Hb2, OPV1, DPT1	6 minggu
III	BCG, OPV2, DPT2	10 minggu
IV	Hb3, OPV3, DPT3	14 minggu
V	Campak	36 minggu

JADUAL II. JADUAL IMUNISASI BAYI YANG DILAHIRKAN DI RUMAH SAKIT

Kontak	Antigen	Umur
I	Hb1, BCG	0 bulan
II	Hb2, DPT1, OPV1	2 bulan
III	DPT2, OPV2	3 bulan
IV	DPT3, OPV3	4 bulan
V	Hb3 (campak)	7 bulan
VI	Campak	9 bulan

Menurut sifat epidemiologisnya, maka dosis pertama vaksinasi hepatitis B sebaiknya diberikan segera setelah kelahiran. Namun atas pertimbangan teknis, kepraktisan, efisiensi program, pelayanan imunisasi hepatitis B diintegrasikan pemberiannya dengan vaksin lain atau antigen lain sesuai dengan jadual II dan III.

JADUAL III. JADUAL IMUNISASI BAYI DI POSYANDU/PUSKESMAS

Kontak	Antigen	Umur
I	BCG, OPV1, DPT1	2 bulan
II	Hb1, OPV2, DPT2	3 bulan
III	Hb2, OPV3, DPT3	4 bulan
IV	Hb3, campak	9 bulan

Di Indonesia, sebagian besar bayi lahir di rumah, dan

biasanya baru dibawa ke puskesmas atau posyandu pada usia 2-3 bulan, bahkan lebih tua lagi. Melihat jadual di atas, maka bayi-bayi ini tidak akan terlindung dari penularan hepatitis secara vertikal yang diperkirakan 25% akan menyebabkan *carrier* pada anak-anak; di samping itu mereka juga tidak akan terlindung dari penularan secara horizontal selama 2-3 bulan pertama usia mereka atau lebih tua lagi, hal ini merupakan kelemahan jadual di atas<sup>(3)</sup>.

## KEMUNGKINAN PRODUKSI DAN PILIHAN TEKNOLOGI

Vaksin hepatitis B, baik vaksin asal plasma maupun vaksin rekayasa genetika, secara teknis dapat dibuat di Indonesia; yang terpenting adalah memilih jenis teknologi yang optimal dan paling menguntungkan bagi Indonesia, terutama dalam pertimbangan jangka panjang.

Satu kendala lain yang perlu diwaspadai adalah besarnya biaya investasi yang diperlukan untuk produksi vaksin hepatitis B terutama dengan teknologi rekayasa genetika, sementara di lain pihak harga vaksin di pasaran diperkirakan akan terus bergerak turun, sehingga akan sangat mempengaruhi perhitungan kelayakan proyek.

## PASAR VAKSINASI HEPATITIS B DI INDONESIA

Pasar vaksin hepatitis B di Indonesia diyakini akan terus meningkat dan berkembang karena dukungan berbagai faktor :

- 1) Masuknya vaksinasi hepatitis B dalam program imunisasi nasional.
- 2) Peningkatan kesadaran masyarakat tentang pentingnya imunisasi hepatitis B.
- 3) Pertambahan jumlah penduduk maupun peningkjatan ekonominya.
- 4) Meningkatnya persentase penduduk dengan petanda seroplogis negatif, sebagai hasil dimulai imunisasi hepatitis B itu sendiri.
- 5) Semakin mudahnya vaksin maupun biaya skrining.
- 6) Dukungan pemerintah.

## FAKTOR-FAKTOR YANG PERLU DIPERTIMBANGKAN

Berbagai faktor yang perlu dipertimbangkan sebelum memproduksi Vaksin Hepatitis B di Indonesia ;

- 1) Produsen  
Sangat diperlukan produsen dengan personil yang cukup ahli dan berpengalaman.
- 2) Teknologi  
Teknologi rekayasa genetika masih dalam lindungan paten, sedangkan teknologi plasma sudah tidak dilindungi.
- 3) Bahan baku  
Apabila teknologi asal plasma yang dipilih, maka secara teoritis Indonesia dengan jumlah penduduk 180 juta dan tingkat prevalensi HbsAg yang sedang sampai tinggi memiliki sumber plasma yang cukup banyak. Tetapi dari data survei di PMI Pusat hanya 20% darah pengidap HBsAg saat ini yang bisa dimanfaatkan karena belum tersedianya donor darah yang tetap dan memenuhi syarat. Hal ini tidak terlepas dari perlunya pengertian masyarakat dan pemerintah bahwa bukan darah

transfusi yang diperlukan tetapi darah yang sudah ada penyakitnya; di samping itu faktor teknik pengambilan yang belum menggunakan metode plasmapheresis. Semua di atas merupakan faktor hambatan apabila memilih teknologi asal plasma.

4) Dana

Proyek alih teknologi vaksin hepatitis B ini membutuhkan dana yang besar, perkiraan total kebutuhan dana investasi dari pengadaan vaksin untuk rekayasa genetika diperkirakan USD 35 juta, sebagian besar untuk biaya alih teknologi; sedangkan untuk plasma sekitar USD 5 juta tergantung pada kapasitas dan persyaratan produksi<sup>(4)</sup>.

5) Konsekuensi ekonomis

Komitmen pemerintah untuk memasukkan hepatitis dalam program imunisasi nasional dan membeli vaksin hepatitis B hanya dari industri dalam negeri pada tingkat harga yang layak, merupakan kondisi yang secara ekonomis dapat dipertanggungjawabkan.

### STRATEGI

Garis besar strategi yang perlu diambil dalam pengadaan vaksin hepatitis B, dikaitkan dengan sasaran jangka pendek dan jangka panjang.

1) Jangka pendek ;

- a) Vaksinasi hepatitis B dimasukkan dalam program nasional.
- b) Perlu sesegera mungkin mencari peluang penyediaan dan memiliki sarana produksi vaksin, hal ini dapat diwujudkan dengan kerjasama dengan berbagai pihak.
- c) Pilihan teknologi yang jelas antara nilai ekonomis proyek, teknik dan kemampuan pendanaan

2) Jangka panjang ;

- a) Dari segi strategi harus mampu memproduksi vaksin dengan pilihan teknologi yang tepat dan ekonomis.
- b) Vaksin yang dihasilkan harus efektif, aman, dengan harga yang layak dan jumlah yang cukup untuk memenuhi kebutuhan program imunisasi.
- c) Produk tersebut harus mampu dipasarkan pula ke sektor swasta dalam waktu dekat, dengan harga bersaing, sehingga mendapat porsi pasar yang kuat di sektor non program.

### KESIMPULAN

- 1) Imunisasi hepatitis B sebaiknya diberikan sedini mungkin.
- 2) Pemilihan teknologi produksi harus dikaji dengan cermat, terutama aspek risiko finansial jangka panjang, aspek teknologi, disamping aspek teknis dan non teknis yang lain.

### KEPUSTAKAAN

1. Sulaiman Ali. *Integrasi imunisasi Hepatitis B ke dalam program pengembangan Imunisasi. Simposium sehari program pengembangan imunisasi hepatitis B di Indonesia; Dirjen P2M PLP DEPKES RI dan PAEI. Jakarta, 6 Februari 1993.*
2. Darodjatun. *Prospek masa depan vaksin Hepatitis B. Simposium sehari program pengembangan imunisasi Hepatitis B di Indonesia: Dirjen P2M PLP DEPKES RI dan PAEI. Jakarta, 6 Februari 1993.*
3. Gandung Hartono. *Program pengembangan imunisasi Hepatitis B di Indonesia. Simposium sehari program pengembangan imunisasi hepatitis B di Indonesia : Dirjen P2M PLP DEPKES RI dan PAEI. Jakarta, 6 Februari 1993*
4. Hudoyo Hupudjo. *Epidemiologi Hepatitis B di Indonesia dan aspek kesehatan masyarakatnya. Simposium sehari program imunisasi hepatitis B di Indonesia : Dirjen P2M PLP DEPKES RI dan PAEI. Jakarta, 6 Februari 1993.*



# Hepatitis Virus G

Dr. Muh Natsir Akil

*Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bagian Ilmu Penyakit Dalam,  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Ujung Pandang*

## ABSTRAK

Pada tahun 1995 ditemukan virus hepatitis baru oleh dua kelompok peneliti yang berbeda yaitu VHGBV-C. Virus hepatitis G adalah virus RNA rantai tunggal dari keluarga flaviviridae, mengandung 2900 asam amino yang dikode oleh 9400 rangkaian nukleotide dan merupakan virus hepatotropik.

Penularan dapat melalui darah atau produk darah, kontak seksual, jarum suntik, dan dari ibu ke bayi. Diperkirakan 1,6% donor darah sehat mengandung RNA VHGBV, sedangkan Alter MJ dkk di Amerika Serikat mendapatkan 9% RNA VHGBV positif pada penderita hepatitis non A-E. Pada negara-negara industri prevalensinya diperkirakan berkisar 1-2%. Manifestasi klinik HVG sama dengan HVA, HVB, maupun HVC. Virus hepatitis G tidak mempengaruhi perjalanan klinik, maupun kelainan histopatologik penderita HVC. Diagnosis berdasarkan gambaran klinik, peningkatan SGPT, bilirubin, dan ditemukannya RNA VHGBV pada serum atau jaringan yang terinfeksi. Berespon baik dengan interferon- $\alpha$ . Berdasarkan manifestasi klinik yang ringan dan kadang tidak bergejala masih menjadi pertanyaan apakah perlu dilakukan uji saring terhadap donor darah pengidap RNA VHGBV.

## PENDAHULUAN

Pada tahun 1995 dua kelompok peneliti yang terpisah menemukan virus hepatitis yang baru. Peneliti dari Laboratorium Abbott mengisolasi 3 virus dari serum tamarin yang telah diinokulasi dengan serum dari seorang ahli bedah yang menderita hepatitis. Oleh karena ahli bedah itu berinisial GB maka peneliti tersebut memberi nama GB virus A (GBV-A), GB virus B (GBV-B), dan GB virus C (GBV-C). Mereka menemukan bahwa GBV-A dan GBV-B merupakan virus yang menginfeksi binatang, sedangkan GBV-C adalah virus penyebab hepatitis pada manusia<sup>(1,2)</sup>. Pada saat hampir bersamaan peneliti dari Genelabs Technologies, Inc., mengumumkan bahwa mereka juga telah menemukan virus hepatitis baru, yang diisolasi dari serum hepatitis non A, non B dan Genelabs memberi nama VHGBV<sup>(1)</sup>.

Rangkaian nukleotide GBV-C dan VHGBV hampir identik, yang menunjukkan kedua virus adalah organisme yang sama

dari isolat yang berbeda. Virus hepatitis VHGBV-C mempunyai 29% asam amino identik dengan virus hepatitis C (VHC)<sup>(1,2)</sup>. Sejumlah penelitian telah menemukan bahwa VHGBV dapat menyebabkan HVG akut maupun HVG kronik<sup>(3,4)</sup>. Pada saat ini masih relatif sedikit penderita HVG yang telah diteliti<sup>(1)</sup>.

Virus hepatitis G adalah virus RNA rantai tunggal ber kapsul dari keluarga flaviviridae dan struktur genom menyerupai struktur genom VHC yang juga dari keluarga flaviviridae<sup>(1,5,6)</sup>. VHGBV mengandung 2900 asam amino yang dikode oleh 9400 rangkaian nukleotide, 5 di ujung merupakan kode protein struktural (nukleokapsid dan envelop) dan 3 di ujung yang lain merupakan kode protein nonstruktural dengan fungsi replikasi (helikase, protease, dan RNA polimerase)<sup>(5)</sup>.

Virus hepatitis G adalah hepatotropik yang bereplikasi di dalam hati manusia. Penelitian<sup>(7)</sup> di Spanyol mendapatkan dari 7 penderita yang serumnya mengandung RNA VHGBV, semuanya

mengandung genom VHG di dalam sampel hatinya<sup>(7)</sup>.

### EPIDEMIOLOGI

Pada hepatitis pasca transfusi dan pemeriksaan yang secara serologik tidak dijumpai virus hepatitis A-E, HGV RNA ditemukan pertama kali 4-5 minggu setelah transfusi<sup>(8)</sup>.

Penularan VHG adalah melalui darah atau produk darah. Penelitian terhadap resepien menemukan RNA VHG setelah mendapat transfusi darah atau produk darah, padahal sebelumnya RNA VHG negatif<sup>(4,8)</sup>. Penularan melalui kontak seksual dapat juga terjadi pada HVG; Penelitian<sup>(9)</sup> di Jepang berhasil membuktikan penularan melalui kontak seksual pada 2 penderita yang sebelumnya tidak menderita HVG<sup>(9)</sup>. Penularan HVG melalui alat suntik didapatkan pada penderita yang sering menggunakan obat-obat adiktif melalui suntikan<sup>(10)</sup>.

Selain penularan secara horisontal, penularan secara vertikal dari ibu ke bayi atau anak dapat juga terjadi pada HVG. Feucht dkk (dikutip dari<sup>(9)</sup>) melaporkan pada 3 (33%) dari 9 balita yang lahir dari ibu karier HVG ditemukan RNA VHG positif, yang menunjukkan penularan secara vertikal dari VHG.

Penelitian Centers for Disease Control and Prevention di USA menemukan 18% RNA VHG positif dan 80% juga menderita HVC di antara penderita hepatitis non A, non B. Diperkirakan 1,6% donor darah sehat mengandung RNA VHG<sup>(9)</sup>. Penelitian oleh Alter MJ dkk<sup>(11)</sup> di Amerika Serikat mendapatkan 4 (9%) RNA VHG positif dari 45 penderita hepatitis non A-E. Pada negara-negara industri prevalensinya diperkirakan berkisar 1-2%<sup>(1)</sup>.

Sedangkan penelitian oleh Handajani R dkk<sup>(12)</sup> di Indonesia mendapatkan prevalensi RNA VHG positif pada penderita yang menjalani hemodialisis 21,7%, penyakit hati menahun 5,8%, karsinoma hepatoseluler 28,6% dan donor darah sehat 22,2%. Penelitian oleh Masuko K dkk<sup>(13)</sup> di Jepang mendapatkan angka yang lebih rendah yaitu 3,1% pada penderita yang menjalani hemodialisis dan 0,9% pada donor darah sehat.

### GAMBARAN KLINIK DAN PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Gambaran klinik HVG akut sama dengan gambaran klinik yang terjadi pada hepatitis virus A (HVA), HVB, dan HVC akut<sup>(11)</sup>. Di Amerika Serikat dilaporkan dari 4 penderita HVG akut, semuanya berumur kurang dari 30 tahun, 3 di antaranya timbul ikterus dan sebelumnya memperlihatkan gejala-gejala prodromal hepatitis berupa kelemahan, mual, dan hilangnya nafsu makan. Terdapat peningkatan bilirubin, SGPT seperti pada HVC (Tabel 1).

Penelitian lain pada penderita HVG akut pasca transfusi, mendapatkan dari 3 orang penderita HVG akut ketiganya mengalami infeksi ringan dengan peningkatan kadar serum glutamik piruvat transaminase (SGPT) kurang dari 230 u/l, tidak ada ikterus dan tidak ada gejala ekstrahepatik (Tabel 2). Lamanya penyembuhan berbeda-beda, satu penderita sembuh sempurna dengan kadar SGPT kembali normal setelah 12 minggu dan RNA VHG menghilang dalam darah setelah 40 minggu.

**Tabel 1. Demographic and clinical characteristic of patients with acute non-A, non-B hepatitis according to their HGV and HCV infection status.**

Characteristic	HGV alone (N: 4)	HCV alone (N: 93)	HCV and HGV (N: 23)	Non A-G (N: 41) (N: 23)	Chi-Square	P value
Age - no. (%)					7.70	0.05
< 40 yr	4(100)	63(68)	18(78)	21(51)		
≥ 40 yr	0	30(32)	5(22)	20(49)		
Median-yr	27	34	31	39		
Range-yr	10-39	18-80	19-97	20-83		
Sex-no. (%)					5.03	0.17
Male	2(50)	36(39)	14(61)	22(54)		
Female	2(50)	57(61)	9(39)	19(46)		
Race-no. (%)					7.51	0.06
White	1(25)	68(73)	17(74)	23(56)		
Non White	3(75)	25(27)	6(26)	18(44)		
Alanine amino-transferase level 16 times the upper level of normal-no. (%)	3(75)	66(71)	17(74)	12(29)	23.15	<0.001
Median-U/liter	1680	1410	1673	335	-	< 0.01
Range-U/liter	200-3240	122-7375	630-2630	179-4410		
Bilirubin-mg/dl						
Median	9.6	4.1	4.5	3.6	-	> 0.05
Range	0.6-30.9	0.5-25.5	0.8-18.6	0.4-18.7		
Hospitalized for acute illness-no. (%)	1(25)	15(16)	3(13)	14(34)	6.61	0.08
Chronic hepatitis-no. (%)	0	50(60)	14(61)	12(32)	13.24	< 0.01
Persistent HGV infection-no. (%)	3(75)	-	20(87)	-		

Dikutip dari : Alter MJ, Gallagher M, Morris TT, et al : Acute non A-E hepatitis in the United States and the role of G virus infection. *N Engl J Med*; 336 : 743, 1997<sup>(4)</sup>.

Kalaupun HVC terdapat bersama-sama dengan HVG, perjalanan penyakit HVC tidak diperberat oleh adanya infeksi VHG, demikian juga VHG tidak berpengaruh pada kelainan histopatologik penderita HVC<sup>(16)</sup>. Penelitian di Jepang juga

**Tabel 2. Severity of infection with HGV alone, as compared with the other types of infection in the study patients.**

Variable	Infection agent			
	HGV Alone (N=3)	HCV Alone (N=56)	HGV And HCV (N=6)	Non A-G Virus (N=10)
Alanine aminotransferase				
Mean peak value-U/liter	198	726	724	418
>10x upper limit of normal-no. (%)	0	46 (82)	5 (83)	2 (20)
>15x upper limit of normal-no. (%)	0	27 (48)	3 (50)	2 (20)
Chronic elevation-no. (%)	2 (67)	40 (71)	3 (50)	3 (30)
Jaundice-no. (%)	0	18 (32)	2 (33)	0
Mean Peak Bilirubin-mg/dl	0.87	3.14	3.97	1.18

Dikutip dari : Alter HJ, Nakatsuji Y, Melporder J, et al : The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med*; 336: 750, 1997<sup>(2)</sup>.

mendapatkan tidak ada pengaruh VHG terhadap perjalanan klinik dan virologi maupun respon terhadap pengobatan interferon- $\alpha$  penderita HVC<sup>(17)</sup>. Rekurensi dan progresi HVC setelah transplantasi hepar tidak dipengaruhi oleh ko-infeksi VHG<sup>(3,18)</sup>. Belum ada data mengenai kelainan histopatologi penderita yang hanya menderita HVG<sup>(19)</sup>.

Dari hasil penelitian disimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara adanya viremia VHG dengan gambaran klinik maupun hasil laboratorium pada penderita tanpa faktor resiko penularan secara parenteral<sup>(15)</sup>.

Peranan VHG sebagai penyebab hepatitis fulminan masih dalam penelitian<sup>(16)</sup>; dari 22 penderita hepatitis fulminan di Jerman, 11 (50%) ditemukan RNA VHG positif dalam serumnya<sup>(16)</sup>. Sedangkan di Jepang, 3 dari 6 penderita hepatitis fulminan RNA VHG positif<sup>(20)</sup>.

Penelitian mengenai perlangsungan kronik HVG mendapatkan hasil yang berbeda-beda. Penelitian di Amerika Serikat mendapatkan dari 4 penderita HVG tidak ada yang mengalami perlangsungan kronik secara biokimia selama pengamatan 1-9 tahun<sup>(11)</sup>. Hasil penelitian yang sama juga didapatkan di Spanyol; VHG tidak berperan terhadap terjadinya penyakit hati kronik<sup>(17)</sup>. Alter HJ dkk<sup>(14)</sup> di Amerika Serikat mendapatkan hasil yang berbeda; pada penelitiannya, 2 dari 3 penderita HVG mengalami persistensi peningkatan SGPT (Tabel 2).

Belum ada penelitian prospektif yang dapat memperlihatkan kelainan histopatologi HVG akut sampai terjadinya berbagai tahap dari hepatitis kronik, sirosis, karsinoma hepatoseluler, seperti yang diperlihatkan pada HVC<sup>(21)</sup>.

Pemeriksaan laboratorium untuk mendiagnosis HVG saat ini dengan *polymerase chain reaction* (PCR) untuk mendeteksi RNA virus pada serum atau jaringan yang terinfeksi<sup>(1)</sup>. Percobaan untuk mendeteksi antibodi yang cocok, pada saat ini sementara dikembangkan. Penelitian di Jerman mendapatkan respon imun humoral terhadap protein E2, yang merupakan protein yang terdapat pada permukaan VHG dan dihubungkan dengan hilangnya viremia VHG. Dengan demikian antibodi E2 spesifik dapat menjadi petanda yang dapat membantu untuk menentukan kesembuhan dari HVG<sup>(22)</sup>.

Kebanyakan penderita yang diterapi dengan interferon- $\alpha$  mengalami penurunan kadar RNA-HGV dalam serum selama pengobatan. Penelitian di Jepang mendapatkan penurunan level RNA VHG pada 9 dari 10 penderita HVG yang diberikan interferon- $\alpha$ <sup>(17)</sup>.

Berdasarkan dari gejala klinik yang ringan dan kadang-kadang tanpa gejala, menjadi pertanyaan apakah perlu dilakukan skrining terhadap donor yang mengandung RNA VHG.

## KEPUSTAKAAN

1. Di Bisceglie AM. Hepatitis G virus infection : A work in progress. An Intern Med. 1996; 125 : 772-3.
2. Mc Donnell WM, Lok ASF GBV-C and HGV : A new hepatitis virus Gastroenterology 1996; 111 : 1776-8.
3. Cotler SJ, Greth DR, Bronner MP et al. Hepatitis virus co-infection does not alter the course of recurrent hepatitis C virus co-infection transplantation recipients. Hepatology 1997; 26 : 432-6.
4. Mc Arthy M. Hepatitis agent cloned and designated hepatitis G virus. Lancet 1996; 347 : 313.
5. Isselbacher KJ, Dienstag JL. Acute viral hepatitis, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 14<sup>th</sup> ed. Fauci, Braunwald, Isselbacher et al (eds), M Graw Hill, Toronto, 1998; 1677-92.
6. Miyakawa Y, Mayumi M. Hepatitis G virus - A true hepatitis virus or a accidental tourist? N Engl J Med. 1997; 336 : 795-6.
7. Madejon A, Fogeda M, Bartolomeu J et al. GB virus C RNA in serum liver, and peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis B, C, and D. Gastroenterology 1997; 113 : 573-8.
8. Jarvis LM, Davidson F, Hanley JP et al. Infection with hepatitis G virus among recipients of plasma products. Lancet 1996; 348 : 1352-5.
9. Tanakan E, Nakatsuji Y, Kobayashi M. et al. Two patients with acute hepatitis B with suspected sexual transmission of hepatitis G virus. Gastroenterology 1998; 33 : 419-23.
10. Aikawa T, Sugai Y, Okamoto H. Hepatitis G infection in drug abusers with chronic hepatitis C. N Engl J Med. 1996; 334 : 195-6.
11. Alter MJ, Gallagher M, Morris TT et al. Acute non A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection. N Engl J Med. 1997; 336; 741-6.
12. Handajani R, Soeipto, Soemarto R et al. Epidemiological studies of hepatitis G virus in Surabaya-Indonesia and Chiang Mai-Thailand. Abstrak Pertemuan Ilmiah Nasional PPHI-PGI-PEGI IX; Surabaya 12-15 September 1997, 48.
13. Masuko K, Mitsui T, Iwano K et al. Infection with hepatitis GB virus C in patient on maintenance hemodialysis. N Engl Med. 1996; 334 : 1485-91.
14. Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, et al. The incidence of transfusion associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. N Engl J Med. 1997; 336 : 747-54.
15. Feucht HH, Zollner B, Polywka S et al. Distribution of hepatitis G viremia and antibody response to recombinant proteins with special regard risk factors in 709 patients. Hepatology 1997; 26 : 491-4.
16. Heringlake S, Osterkamp S, Trautwein C et al. Association between fulminant hepatic failure and a strain of GBV virus C. Lancet 1996; 348 : 1626-9.
17. Tanaka E, Alter HJ, Nakatsuji Y et al. Effect of hepatitis G virus infection on chronic hepatitis C. Ann Intern Med. 1996; 125 : 740-3.
18. Berenguer M, Terrault NA, Piatak M et al. Hepatitis G virus infection in patients with hepatitis C virus infection undergoing liver transplantation. Gastroenterology 1996; 111 : 1569-75.
19. Bralet MP, Thoraval FR, Pawlotsky JM et al. Histopatologic impact of GB virus C infection on chronic hepatitis C. Gastroenterology 1997; 112 : 188-92.
20. Yoshihara M, Okamoto H, Mishiro S. Detection of the GBV-C hepatitis virus genome in serum from patients fulminant hepatitis of unknown etiology. Lancet 1995; 346 : 1131-2.
21. Alter FU : The cloning and clinical implications of HGV and GBV C. N Engl J Med. 1996; 334 : 1536-7.
22. Tacke M, Kiyosawa K, Stark K, et al. Detection of antibodies to a putative hepatitis G virus envelope protein. Lancet 1997; 349 : 318-20.

*A brother is a friend provide by nature*

# Virus Hepatitis-G (HVG) : Asal-usul, Biologimolekuler dan Aplikasi Klinisnya

Suwarso. Dr. Med. dr. SpPK

Bagian Virologi-Imunologi, Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/  
Rumah Sakit Umum Pusat Dr Sardjito, Yogyakarta

## LATAR BELAKANG

Sejak teknologi biologi molekuler dan rekombinan berhasil menemukan virus hepatitis-C (HCV) dan virus hepatitis-E (HEV)<sup>1</sup>, ternyata masih terdapat hepatitis non-A, non-B (NANBH) yang dengan petanda molekuler biologi dan serologi untuk HCV maupun HEV memberikan hasil negatif (Hepatitis non-A-E/NA-EH). Dengan teknologi yang sama, akhir-akhir ini paling tidak ditemukan 6 *agent* atau virus yang diduga menjadi penyebab hepatitis NA-E, masing-masing virus: GB-A (GBVA), GB-B (GBV-B), GB-C (GBV-C), virus hepatitis-F (HFV), virus hepatitis-G (HGV) dan virus hepatitis-TT (HTTV). Namun sampai saat ini sangat minim publikasi-publikasi yang membahas tentang asal-usul, distribusi dan manifestasi klinis virus-virus ini. Satu dari virus-virus tersebut (HGV) akan dibahas mengenai asal-usul, biologi molekuler, distribusi, patogenesis dan diagnosis.

## PEMBAHASAN

### Asal-usul

Sejak 1975 PT-NANBH (*Post-transfusion NANB hepatitis*) telah digunakan untuk mendefinisikan *blood-borne hepatitis* yang tidak disebabkan oleh virus hepatitis-A dan -B<sup>2,3</sup>. Minimal dikenal dua *agent* penyebab PT-NANBH yang diperkirakan ada dalam jumlah yang minim dalam sirkulasi darah perifer atau jaringan sehingga dengan metode konvensional (serologi) tidak dapat dideteksi (Suwarso, 1992, Disertasi).<sup>4,5,6,7</sup>

Dengan metode amplifikasi yang relatif baru *Polymerase Chain Reaction* (PCR), jumlah material virus (genom) yang ada dalam jumlah minim akan diperbanyak sehingga mencapai

kadar yang dapat dideteksi dengan metode-metode pendeteksi. Dengan cara ini dua *agent* penyebab hepatitis-NANB masing-masing virus hepatitis-C (HCV) dan -E (HEV), penyebab pokok PTNANBH (*blood-borne NANBH*) dan *sporadic water-borne NANBH* ditemukan, dan tersebar di berbagai belahan dunia lengkap dengan sub-tipenya.<sup>1,8,9</sup>

Pemakaian rutin produk hasil rekayasa genetik (PCR) dalam mendeteksi HCV dan HEV sebagai penyebab Hepatitis-NANB ternyata masih menyisakan beberapa hepatitis-NANB yang negatif terhadap uji-uji tersebut. Masing-masing 10%, 18%, 12%, dan 8,1% untuk kasus-kasus PTH-NA-C, *community hepatitis E*, PTH-NA-E, dan untuk *chronic hepatitis-NA-E*.<sup>10</sup>

*Agent* GB<sup>11</sup> diduga ada dan sebagai penyebab PTH akut (Ikterik 4 minggu kemudian sembuh secara klinis). *Agent* ini juga diduga sebagai penyebab hepatitis pada keempat *marmosetmonkey* yang secara intravena diinokulasi dengan serum hari ke3 ikterik penderita GB, namun usaha untuk menemukan *agent* penyebab dengan cara *mempassage agent* ini sampai lebih dari 10 serial *passage* pada marmoset tidak berhasil. Ketika uji infeksi HAV, HBV, HCV dan HEV telah tersedia, ternyata serum ini semuanya memberikan hasil negatif. *Agent* yang menyebabkan hepatitis pada pasien GB ini disebut *Agent-Hepatitis NA-E*.

Akhir-akhir ini serum penderita GB ini oleh kelompok peneliti dari Abbott Lab direinokulasi ke dalam Tamarin (spesies *Monkey* yang ada di Amerika Tengah dan Selatan), ternyata menyebabkan hepatitis NA-E. 11 klonen cDNA unik berhasil diisolasi, 7 di antaranya telah terkarakterisasi dengan detail, dan merupakan dua *agent* atau virus positif ssRNA-dengan panjang genom 9100-9500nt, memiliki *single-ORF*

yang mengandung materi atau kode genetik pesintesis poliprotein virus yang tersusun dari 2900-3000aa. Karena kehomolog-an asam-amino dari keseluruhan genom antara dua virus tersebut hanya 26%, maka pada serum penderita GB dinamakan GB virusA (GBV-A), dan GB virus-B (GBV-B). Namun secara klinis virus yang bertanggung jawab terhadap hepatitis pada pasien GB adalah GBV-B, sebab pada Tamarin yang diinokulasi memperlihatkan : Viremia GBV-B (tidak GBV-A) berkorelasi baik dengan kenaikan level ALT, genom GBV-B (tidak GBV-A) terdapat pada sel hati Tamarin, efek protektif terhadap reinokulasi baik hanya dengan GBV-B.<sup>12</sup> GBV-C ditemukan ketika penemuan ini diaplikasikan secara klinis pada penderita-penderita hepatitis-NAE yang secara epidemiologi tersebar di berbagai pusat kesehatan berbagai negara. Virus ditemukan dari isolat serum-serum penderita hepatitis akut NA-E di Afrika Barat, Kanada, dan AS yang positif terhadap protein antigen GBV-A dan GBV-B, tetapi analisis kesamaan nukleotida (homolog-nt) sequens genom pada regio yang mengandung kode genetik pesintesis protein virus *nonstructural-3* (NS3) hanya 59% dengan GBV-A, 53,7% dengan GBV-B dan 47,9% dengan HCV.<sup>13,14</sup>

HGV ditemukan oleh peneliti kelompok Gene Lab dari isolat plasma PNF2161 (Penderita PTH yang positif dengan antiHCV-generasi-II dan 5'NTR-PCR, negatif dengan generasi-I) dan dari isolat plasma R10291 (*Asymptomatic community acquired chronic NBNCH*) kedua isolat identik dengan kesamaan nukleotida dan asam-amino pada keseluruhan genom masing-masing 90,5% dan 97,5% (Alter GJ. 1996, Linnen. J. et al. 1996). Komparasi dengan virus-virus GB pada genom regio NS3 memperlihatkan bahwa GBV-C dan HGV merupakan virus yang identik dengan kesamaan nukleotida dan asam-amino masing-masing 85% dan 95-100%.<sup>15,16</sup>

Empat virus baru ini memiliki dua regio glikosilasi yang mensintesis dua glikoprotein putatif *Envelope* (E1, E2) yang letaknya direk *upstream* dari regio-NS yang antar mereka sudah diketahui saling konservasi. Keempat virus baru ini memiliki konfigurasi genom yang pada umumnya dimiliki oleh virus-virus famili Flaviviridae seperti HCV dan Pestivirus.<sup>17,18,19,20</sup> Jika dibanding dengan HCV atau Pestivirus yang sudah diketahui merupakan virus-virus dari famili Flaviviridae yang memiliki gen sintesis protein *Core* pada regio yang direk *upstream* dari regio yang mengkode pesintesis protein *Envelope*, maka GBV-B lebih mirip dengan HCV atau Pestivirus karena GBV-B memiliki gen pengkodean protein *Core*, sementara GBV-A lebih mirip dengan GBV-C dan HGV, mereka semua tidak memiliki gen pesintesis protein *Core*, dan ini merupakan pertanda penting untuk membedakan GBV-B, GBV-C dan HGV dari virus-virus lain kelompok Flaviviridae.<sup>12</sup>

Analisis filogenetis yang didasarkan pada kesamaan nt dan aa pada keseluruhan genom menyimpulkan bahwa keempat virus selain terhadap HCV signifikan beda, juga antar mereka (kecuali GBV-C dengan HGV) satu sama lain sangat beda (**Tabel 1**).

HFV merupakan isolat *agent sporadic water-borne NANBH* original Perancis, berukuran 27-30 nm, genom ds-DNA dengan panjang 20 kb, yang menyebabkan hepatitis

**Tabel 1. Kesamaan asam-amino (aa) pada keseluruhan genom HCV, GBV-A, GBV-B, GBV-C dan HGV<sup>10,15</sup>**

	HCV-1	GBV-A	GBV-B	GBV-C	HGV
HCV	100				
GBV-A	26	100			
GBV-B	32	27	100		
GBV-C	29	45	28	100	
HGV	27	44	28	90	100

pada *Rhesusmonkey* yang diinokulasi secara serial dan intra-vena dengan ekstrak feces penderita. HFV merupakan penyebab pokok *sporadic water-borne NANBH* di Perancis. Sementara studi serologis dengan menggunakan anti-HFV serum binatang percobaan pada kasus *sporadic water-borne NANBH* di India (daerah yang sebelumnya telah diketahui merupakan daerah endemis HEV) ditemukan terinfeksi oleh HFV dan HEV masing-masing 60% dan 40%. Tetapi apakah secara molekuler biologi *agent sporadic water-borne NANBH* isolat Perancis (HFV) ini signifikan beda dengan isolat India (HEV) masih belum jelas (Yang. G).<sup>13,21</sup>

Virus TT (TTV) ditemukan oleh Nishizawa, et al 1997 diperoleh dari isolat penderita PT-NA-GH berinisial TT. Merupakan virus *unenveloped ss-DNA* panjang 3.739 nt dengan dua ORF: *Long-ORF* (ORF-L) mensintesis protein struktural 768-770aa dan *short-ORF* (ORF-S) mensintesis non-struktural 202aa, memiliki gradien sentrifugasi dalam sukrosa (*Buoyant density/BD*) 1.26 dan 131-132 g/cm<sup>3</sup>, termasuk famili Parvoviridae.<sup>22</sup> Berbeda dengan HGV, viremia HTTV lebih berkorelasi dengan kenaikan level ALT, lebih hepatotropisme dengan titer virus dalam sel hati 10-100x dalam serum, risiko akan empat lima kali lebih besar pada individu yang kontak parenteral. Lebih umum terdapat pada PTH dengan manifestasi klinis berat seperti karsinoma hepatoseluler (KHS), sirosis kriptogenik, fulminan hepatitis.<sup>23,24,25</sup> Pada KHS berbeda dengan HBV dan HCV dimana KHS karena HTTV tidak melalui integrasi genom.<sup>26</sup> Distribusi virus pada berbagai kondisi klinis penyakit hati dan sehat pada **Tabel 2**.

### Molekulerbiologi

HGV masing-masing dari isolat penderita PT-HCV (PNF2161) dan penderita asimtomatik NBNCH (R10291) merupakan virus ssRNA dengan panjang genom 9392nt dan 9103nt, memiliki *Long continues Open Reading Frame* (ORF) yang mengkode pesintesis poliprotein virus 2873aa dan 2910aa. *Continues ORF* isolat PNF2161 lebih pendek dari ORF R10291, diduga karena isolat PNF2161 mengalami *single nucleotide deletion* waktu pengisolasiannya. ORF diapit *upstream* oleh 458nt 5'NTR, *downstream* oleh 315nt 3'NTR. HGV pada kedua isolat (PNF2161 dan R10291) identik, dengan kesamaan nt dan aa satu sama lain masing-masing 90,5% dan 97,4%.<sup>15</sup>

Kode genetik sintesa poliprotein struktural *Envelope-1* (E1), dan -2 (E2) ada di 1/3 terminal-N (NH<sub>2</sub>), *downstream* 5'NTR (*5'-end non-translation regio*) dan *upstream regio non-struktural* (NS) yang menempati 2/3 terminal-C. Internal ribosome entry site (IRES) dan *Triple-codon* (AUG; 27nt; 9aa) yang menginisiasi

**Tabel 2. Distribusi HTTV pada berbagai kondisi penyakit hati, donor darah dari penderita kontak parenteral dalam (%)**

Penyakit		NA-G	NBNC	HBV	HCV	Kepustakaan
Hepatitis Kronik	Thailand		43	29	26	(25)
	Jepang	46				(24)
Sirosis Hepatik	Jerman	16				(24)
	Thailand		68	33	57	(25)
Karsinoma Hepatoseluler	USA	4-18*				(23)
	Thailand		67	60	50	(25)
Hepatitis Fulminan	Jepang	37	50	33		(26)
	Indonesia				46	(27)
Sirosis Kriptogenik	USA		27			(23)
	Jepang	47				(24)
Donor Darah	USA		15			(23)
	Thailand	36				(25)
Kontak Parenteral	Jepang	12				(24)
	USA	1				(23)
Hemofili	Jepang	67				(24)
	Jepang	40				(24)
IVDA	Jepang	45				(24)
	Indonesia	57,8			(HCV+)	(27)
Hemodialisis	Indonesia	46,2			(HCV-)	(27)

Keterangan : \* Transfusi

translasi terletak pada nt-524 (GBV-A pada nt-594nt) regio 5'NTR, direk *upstream* kode genetik pesintesaan E1, sehingga menempati regio yang umumnya pada famili Plaviviridae (HCV dsb) ditempati oleh regio pesintesaan protein *core*. Penempatan triple codon yang sedemikian rupa mengakibatkan panjang regio sintesa protein *core* isolat R10291 tinggal 71aa, dan isolat PNF2161 tinggal 34aa residu, dan ini jauh lebih pendek dibanding 175aa residu virus hepatitis-C (HCV), bahkan pada GBVA regio ini komplit menghilang, sehingga HGV/GBV-C bersama-sama GBV-A merupakan virus-virus tidak memiliki kapsid<sup>15</sup> (**Gambar 1**).

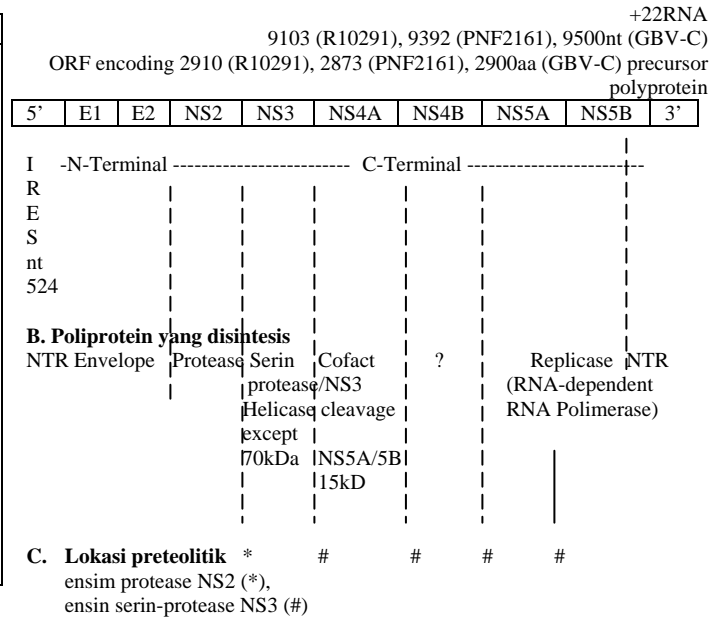
Regio non-struktural (NS) HGV konservasi dengan GBV-A, GBV-B dan HCV, sehingga regio-NS HGV memiliki konfigurasi, fungsi yang identik dengan regio-NS HCV.<sup>15</sup> Poliprotein yang disintesis mirip dengan poliprotein HCV meliputi poliprotein protease (NS2), serin protease/helikase (NS3), ko-faktor serinprotease (NS4A), poliprotein (NS4B), poliprotein Replikase atau RNA-depepdent-RNA Polymerase (NS5)<sup>28</sup> (**Gambar 1**).

### Epidemiologi

Studi epidemiologi yang dilakukan sampai saat ini, mayoritas didasarkan pada pendeteksian RNA HGV dengan PCR. Sementara studi-studi yang didasarkan pada pemeriksaan serologi baru dimulai di beberapa negara dan terbatas pada pemeriksaan anti-envelope E2. Menurut skala prioritas klinis studi ini sudah sangat membantu, paling tidak adanya viremia (RNA-RGV positif) baik pada proses akut maupun kronis dan resolusinya (munculnya anti-E2) sudah dapat ditentukan.

**Tabel 3** merupakan rangkuman lebih dari 22 studi epidemiologi di berbagai negara kawasan Eropa, Australia, Jepang dan Indonesia. Mayoritas HGV terdapat pada individu-individu yang sebelumnya memiliki kontak parenteral dengan berbagai

### A. Organisasi Genom



**Gambar 1. Organisasi Genom Virus Hepatitis G (HGV) dari Putatif Poliproteinnya.**

organ, cairan tubuh dan alat. Pada penderita dengan hemodialisis, transplantasi organ dan *Intra Vena Drug Addict* (IVDA) prevalensi masing-masing: 57,5%, 45-48%, dan 28-33% di Eropa; 3,1%, 17,9% dan 24% di Jepang. Prevalensi tinggi juga ditemukan pada IVDA di USA (28%), Australia (25%) dan pada pasien hemodialisis di Indonesia (55%).

**Tabel 3. Prevalensi virus hepatitis G (HGV) pada berbagai subjek dari regio : Dari 22 studi pendeteksian PCR-RNA-HGV**

	Eropa	Indonesia	Jepang	USA	Australia
Hemodialysis	57,5	55	3,1		
Transplantasi	35-48		17,9		
IVDA	28-33		24,0*	28	25
Hepatitis Kronik (B, C, NA-C, NA-E)	8,2	5	6-7	16,7	
Fulminan hepatitis	16-19				
PSC	28,6				
PBC	1,7				
CC	27,3				
HCC	4-7				
sporadik	8,9				
autoimmun	9,4				
alkohol	2-10				
Resipien darah	18-47				
Resipien produk darah	14-18				
Donor darah	2,7		2,4	1,5	
Sukarelawan	2-3				

Keterangan : IVDA dengan Hepatitis-C kronis

Pada sukarelawan dan donor darah prevalensi berkisar antara 1,5% -2,7% (1,5% di USA, 2,4% di Jepang, 2-2,7% di Eropa). Meningkat menjadi 6-7 kali lebih besar (14-18%) dan 7-15 kali (18-47%) masing-masing pada Resipien Produk Darah (RPD) dan Resipien Darah (RD) di Eropa (**Tabel 3**).

Pada pemakaian darah dan produk darah, prevalensi infeksi HGV sangat tergantung pada apakah darah atau produknya diinaktivasi terhadap virus atau tidak, tergantung pada segar (*fresh*) tidaknya (*frozen*) darah atau produk darah yang diberikan. **Tabel 4** memperlihatkan bahwa prevalensi HGV banyak terdapat pada individu-individu yang sebelumnya telah menerima produk darah yang tidak atau tidak cukup diinaktivasi, masing-masing 71%, 50%, dan 6% untuk produk darah yang *Virus-noninactivated*, *Virus-inadequate-inactivated*, dan *virus-adequate-inactivated/recombinat*. Sementara pada individu yang sebelumnya menerima darah *fresh* 2 kali lebih besar daripada individu yang menerima darah *frozen* (2,3% vs 1,2%). Anehnya prevalensi pada individu-individu yang menerima darah dari donor darah *Accepted* (ALT < 45 iu/ml) dan dari donor darah *Rejected* (ALT > 45 iu/ml) tidak beda (1,7% vs 1,5%).

**Tabel 4.** Prevalensi virus hepatitis G (HGV) pada resipien darah dan produk darah dengan berbagai kondisi.

Negara	Produk darah	(%)
Netherland	Virus-noninactivated	71
	Virus-inadequate-inactivated	50
	Virus-adequate-inactivated/recombinat	6
Itali	Nonviral-inactivated	9
	Viral-inactivated	6
USA	<b>Darah donor</b>	
	<i>Fresh</i>	2,3
	<i>Frozen</i>	1,2
	<i>Accepted</i> (ALT < 45 iu/ml)	1,7
	<i>Rejected</i> (ALT > 45 iu/ml)	1,5

Pada Hepatitis kronis (meliputi Hepatitis virus-B, -C, non-A-C, non-A-E), prevalensi infeksi HGV baik sebagai infeksi tunggal (penderita-penderita NA-C, dan NA-E) maupun sebagai ko-infeksi dengan virus lain (HBV, HCV) lebih banyak ditemukan di negara maju seperti Eropa, USA, dan Jepang, masing-masing dengan prevalensi 8,2%, 16,7%, dan 6-7%, sementara di Indonesia hanya 5%. Sebagai infeksi tunggal (pada kasus NA-E dan NA-C) maupun sebagai ko-infeksi dengan virus hepatitis lain (HBV dan HCV) prevalensi HGV tidak beda masing-masing 8,3% pada NA-E, 8,2% pada NA-C, 8-9,7% pada HBV dan 7-18,7% pada HCV (**Tabel 3**).

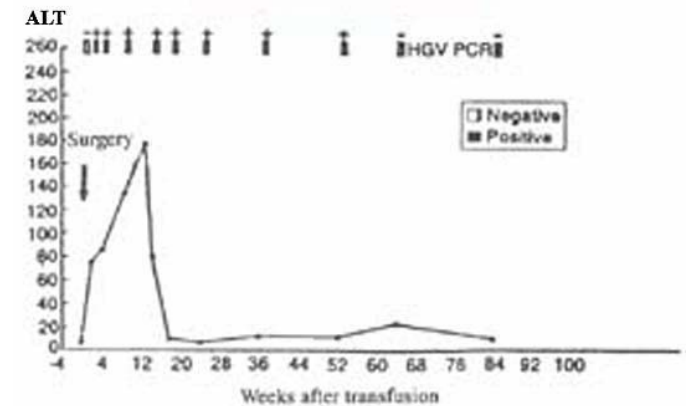
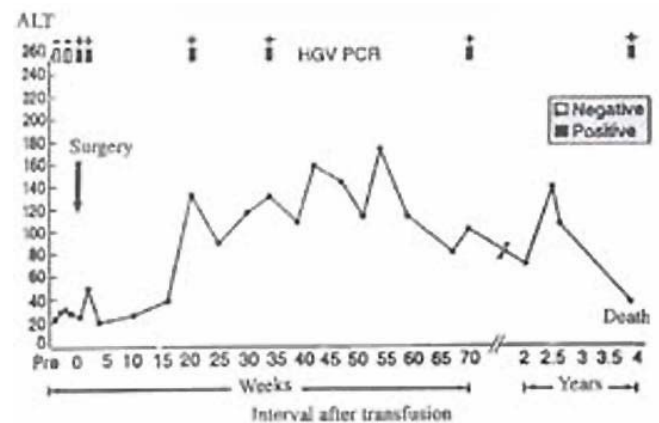
Pada hepatitis dengan manifestasi klinis berat seperti *Primary Sclerosis Cholangitis* (PSC), *Cryptogenic Cirrhosis* (CC), dan *Fulminant Hepatic Failure* (FHF) di Eropa masing-masing prevalensi 28,6%, 27,3% dan 16-19% (**Tabel 3**). Meskipun prevalensi setinggi ini mungkin terkontaminasi oleh pemberian terapi dengan darah atau produk darah, namun peran HGV dalam penyakit-penyakit tersebut tidak dapat dikesampingkan.<sup>29</sup>

Pada hepatitis kasus-kasus sporadik, autoimun dan alkoholik prevalensi masing-masing 8,9%, 9,4%, dan 2-10%. Prevalensi yang sangat (hampir sama dengan donor darah) terdapat pada individu-individu dengan *Primary Biliary Cirrhosis* (1,7%) dan *Hepatocellulair Carcinoma* (4-7%) sehingga memberikan kesan bahwa HGV pada penyakit-penyakit ini berperan minor (**Tabel 3**).

## Patogenesis

Hepatitis didefinisikan kenaikan alanine aminotransferase (ALT) dalam dua seri pengambilan sampel dengan selang waktu 3-7 hari.<sup>16</sup> Viremia didefinisikan terdeteksinya HGV-RNA dalam duplo pemeriksaan dan dikatakan viremia kronis jika HGV-RNA persisten untuk lebih dari 6 bulan.

Ada dua gambaran klasik infeksi HGV diamati dari studi prospektif empat tahun pada penderita Hepatitis NA-E paska pemberian darah terkontaminasi. Pertama: Viremia persisten disertai dengan kadar ALT abnormal tinggi sampai penderita meninggal tanpa diketahui sebab (*follow-up* 4 tahun). Kedua: Viremia menghilang 11 bulan setelah level ALT normal (**Gambar 2**).



**Gambar 2.** Serial Level ALT dan Viremia pada Dua Resipien dengan Hepatitis PT-NA-E (Modifikasi)<sup>15</sup>

Level ALT abnormal pada viremia atau HGV-RNA positif sangat sukar diinterpretasi sebagai kerusakan liver akibat langsung dari infeksi virus hepatitis H (HGV). Sebab pertama hanya 13% dari kasus-kasus dengan viremia memberikan gejala klinis akut hepatitis NA-E.<sup>15</sup> Kedua tidak ada beda level ALT antara kasus dengan viremia atau tidak.<sup>30</sup> Ketiga adanya perbedaan yang mencolok antara level ALT pada infeksi tunggal dengan infeksi campuran (ko-infeksi). Pada infeksi tunggal lebih dari 75% kasus viremia HGV tidak disertai dengan kenaikan level ALT, sebaliknya 89% ko-infeksi HGV/HCV selalu disertai dengan kenaikan level ALT. Mayoritas infeksi HGV ada dalam ko-infeksi dengan HCV, dan 81%

infeksi HCV sendiri selalu disertai dengan kenaikan level ALT. Studi serial viremia HGV pada IVDA membuktikan bahwa viremia HGV lebih sering dijumpai pada kasus-kasus koinfeksi: 16% viremia-HGV terjadi jika infeksi hanya tunggal karena HGV, menjadi 75% jika ko-infeksi dengan HBV (anti-HBc positif), dan menjadi 99% jika ko-infeksi juga dengan HCV (anti-HCV juga positif).<sup>31</sup>

Dari data ini tampak bahwa mayoritas viremia HGV baik dalam infeksi tunggal maupun ko-infeksi dengan virus lain tidak disertai dengan kenaikan ALT, sehingga dapat dikatakan bahwa HGV merupakan virus *benigna* dengan hepatotropisme yang minim. HGV *benigna* dikonfirmasi dengan gambaran histologis dalam ko-infeksi dengan virus lain (dalam hal ini dengan HCV) proses inflamasi baik akut maupun kronis tidak disebabkan karena infeksi HGV tetapi oleh virus lain (HCV).<sup>31</sup> Peran minim HGV pada proses kronis juga dapat diamati dengan tidak adanya kenaikan level ALT pada 80% kasus viremia yang persisten hingga 1-11 tahun *follow-up*,<sup>15,32</sup> Hepatotropisme yang minim dikonfirmasi dengan minim atau tidak ditemukannya RNA HGV pada jaringan liver penderita HCC, dimana 79-100% HCC sebelumnya melalui proses kronis.<sup>33</sup>

Tampaknya HGV *benigna* ini disebabkan karena tidak ada protein *Core*, pada HCV protein ini digunakan menekan program apoptosis sel yang terinfeksi, sehingga virus dapat tetap hidup dan berjalan kronis dalam sel inangnya.<sup>34</sup>

Namun begitu korelasi yang baik ditemukan bahwa hilangnya viremia sehubungan dengan munculnya anti-E2, sehingga diduga bahwa anti-E2 merupakan antibodi protektif, pertanda kesembuhan dari infeksi HGV, dan 96% antibodi ini ada pada individu-individu berusia > 50 tahun.<sup>35,36,37</sup>

### Diagnosis

Sampai saat ini diagnosis hepatitis virus-G (HVG) ditetapkan berdasarkan adanya viremia yakni terdeteksinya material genetik VHGV dalam jaringan organ, serum, plasma, atau cairan tubuh lain. Viremia dengan jumlah virus atau genom yang mungkin dalam organ atau cairan tubuh ada dalam kadar minim, sehingga berada di luar jangkauan sensitivitas metode konvensional diantisipasi dengan pemakaian teknik amplifikasi PCR. Ketidak spesifikan reaksi yang mungkin terjadi diantisipasi dengan pemakaian primer spesifik, meminimalkan jumlah pipet dan amplifikasi, pemakaian larutan degradator yang akan mendegradasi material-material *non-specific*, dan lain sebagainya. Dengan demikian akurasi hasil sangat tergantung pada teknik pengerjaan, isolasi dan ekstraksi sampel, spesifitas primer, dan sensitivitas detektor. Beberapa teknik diawali dengan sintesis virus cDNA dengan menggunakan random Hexamer pd(N) 6 sehingga diperoleh DNA anakan dalam jumlah besar yang mana akan berannealing dengan primer spesifik HGV. Primer anakan (*degenerate primer*) atau primer-primer homolog (primer yang memiliki kesamaan > 1 nt) digunakan untuk mendeteksi regio-regio genom HGV yang tidak konservasi. *Touchdown* PCR untuk menaikkan spesifitas *annealing* antar rantai-nt, dan *Incrementally decreased of annealing temperature* digunakan untuk menaikkan derajat *matching primer-template*.

**Tabel 5** mencantumkan beberapa teknik yang umum

dipakai untuk mendeteksi RNA-HGV.

**Tabel 5. Deteksi HGV dengan Polymerase Chain Reaction (PCR). Prinsip: Ekstraksi, Amplifikasi dan Deteksi RNA dalam Sampel.**

Metode	Regio target	Kepustakaan
Sintesis cDNA dengan random Hexamers; Amplifikasi dengan heminested PCR dengan degenerate primer; Deteksi dengan <i>Southern-blot hybridization</i> dan Radioautography	Helikase (NS3)	(16)
Amplifikasi dengan nested PCR dengan degenerate primer; Hybridization dengan degenerate probe DNA-EIA	Helikase (NS3)	(16)
Sintesis cDNA dengan random Hexamers; Amplifikasi dengan <i>single round of PCR</i> ; Hybridization dengan <i>labelled capture probe anti-dioxigenin-based EIA</i>	5' NTR NS5	(16)
Sintesis cDNA dengan random hexamers, Amplifikasi dengan <i>nested PCR</i>	5' NTR	(16)
Amplifikasi dengan <i>nested PCR</i> dengan <i>conserved and degenerate primer pairs</i>	5' NTR	(16)
Amplifikasi dengan <i>nested PCR</i> dengan <i>specific primer</i> ; Deteksi dengan <i>Southern blot hybridization</i> dan Chemiluminescent atau dengan <i>staining Ethidium-bromida</i>	5' NTR	(31) (38) (33)

Teknik serologi masih dalam pengembangan, dikonsentrasikan pada pendeteksian anti-E2 yang diduga memiliki kemampuan menetralkan virus, sehingga dapat diaplikasikan secara klinis sebagai marker kesembuhan HVG.

Walau begitu seandainya tidak ada kontroversi antara viremia HGV dengan kenaikan level ALT, dua parameter (viremia dan anti-E2) yang intensif dipelajari dan dikembangkan ini sudah cukup untuk diagnosis kasus-kasus Hepatitis NA-E. Seperti umumnya kasus-kasus infeksi oleh virus-virus yang sudah jelas sifat hepatotropisme dan patogenitasnya (misalnya HBV, HCV) viremia merupakan pertanda infeksiusitas dan anti-E2 merupakan pertanda kesembuhan.

### KESIMPULAN

Virus hepatitis-G (HGV) merupakan virus +ssRNA dengan panjang genom 9103-9500nt, memiliki ORF yang mengkode pengkode prekursor poliprotein 2900 aa. Regio yang mengkode protein kapsid tidak ada atau terpotong dari virus leluhurnya. Merupakan virus yang penyebarannya mirip HCV, sering terdapat sebagai ko-infeksi dengan virus hepatotropisme lain. Merupakan virus *benigna* dengan sifat hepatotropisme yang belum jelas, tetapi dalam frekuensi yang minim menimbulkan hepatitis berat (Hepatitis fulminan) yang sampai saat ini masih tidak jelas patogenesisnya. Uji serologic masih terbatas pada pendeteksian anti-E2 yang sifat-sifat protektifnya perlu dikonfirmasi lebih lanjut.

### KEPUSTAKAAN

1. Suwarso. Biologi Molekuler hepatitis-C dan aplikasi diagnostiknya. *Cermin Dunia Kedokt* 1996; 110: 5-8.
2. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter AJ, Holland PV. Transfusion associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl Med*, 1975; 292: 767-70.
3. Hoofnagle JH, Gerety RJ, Tabor E, Feinstone SM, Barker LF, Purcell RH. Transmission of non A, non B hepatitis. *Ann Intern Med*, 1977; 87: 14-20.

4. Bradley DW, McCaustland KA, Cook EH, Schable CA, Ebert JW, Maynard JE. Posttransfusion non A, non B hepatitis in chimpanzees: Physicochemical evidence that the tubule-forming agent is small enveloped virus. *Gastroenterol*, 1985; 88: 773-9.
5. Mosley JW, Redeker AG, Feinstone SM, Purcell RH. Multiple hepatitis viruses in multiple attacks of acute viral hepatitis. *N Engl J Med*, 1977; 296: 75-8.
6. Shimizu YK, Feinstone SM, Purcell RH, Alter HJ, London WT. Non A, non B hepatitis : Ultrastructural evidence for two agents in experimentally infected chimpanzees. *Science*, 1979; 205: 197-200.
7. Yoshizawa H, Itoh Y, Iwakiri S, et al. Demonstration of two difference types of non A, non B hepatitis by reinjection and cross-challenge studies in chimpanzees. *Gastroenterology* 1981; 81: 107-13.
8. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne NANB-viral hepatitis genome. *Science*, 1989; 244: 359-62.
9. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science*, 1990; 247: 1335-9.
10. Songsivilai S, Dharakul T. The newly discovered non-A-E hepatitis viruses. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1996; 27: 75-9.
11. Deinhardt F, Holmes AW, Capps RB; Popper H. Studies on the transmission of disease of human viral hepatitis to marmoset monkeys. I. Transmission of disease, serial passage and description of liver lesions. *J Exp Med*, 1967; 125: 673-87.
12. Simons JN, Pilot-Matias TJ, Leary TP, et al. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nature Med*, 1995; 1: 564-9.
13. Yang G, Vyas GN. Inununodiagnosis of hepatitis A to E and Non-A to-E. *Clin Diag Lab Immun*, 1996; 3: 247-56.
14. Simons JN, Pilot-Matias TJ, Leary TP, et al. Identification of two flavivirus-like genomes in GB hepatitis agent. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995a; 92: 3401-5.
15. Linnen J, Wages Jr, Zhang-Keck ZY, et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis-G virus: a Transfusion-transmissible agent. *Science*, 1996; 281: 505-8.
16. Lin HJ. Hepatitis-G virus. *JIFCC*, 1997; 9: 27-30.
17. Leary TP, Muerhoff AS, Simons JN, et al. The sequence and genome organization of GBV-C: a novel member of Flaviviridae associated with human non-A-E hepatitis. *J Med Virol*, 1996; 48: 60-7.
18. Muerhoff AS, Simons JN, Leary TP, et al. Genomic organization of GB virus A and B: two new members of the flaviviridae associated with GB agent hepatitis. *J Virol*, 1995; 69: 5621-30.
19. Collet MS, Anderson DK, Retzel E. Comparisons of the pestivirus bovine viral diarrhea virus with members of Flaviviridae. *J Gen Virol*, 1989; 69: 2637-43.
20. Miller RH, Purcell RH. Hepatitis-C virus shares amino acid sequence similarity with pestiviruses and flaviviruses as well as members of two plant virus supergroups. *USA; Proc Nati Acad Sci*, 1990; 87: 2057-61.
21. Deka N, Sharma MD, Mukherjee R. Isolation of novel agent from stool samples that is associated with sporadic non-A, non-B hepatitis. *J Virol*, 1994; 68: 7810-5.
22. Takashi K, Ohta Y, Mishiro S. Partial-2.4kb sequences of TT virus (TTV) genome from eight Japanese isolates: Diagnostic and phylogenetic implications. *Hepatol Res*, 1998; 12: 111-20.
23. Chariton M, Adjei P, Poterucha J, et al. TT-virus infection in North American blood donors, patients with fulminant hepatic failure, and cryptogenic cirrhosis. *Hepatology*, 1998; 28 : 839-42.
24. Hoehne M, Berg T, Mueller AR, Schreier E. Detection of sequences of TT virus, a novel DNA virus, in German patients. *J Gen Virol*, 1998; 79: 2761-4.
25. Tanaka H, Okamoto H, Luengrojanakul P, et al. Infection with an unenveloped DNA virus (TTV) associated with posttransfusion non-A to G hepatitis in hepatitis patients and healthy blood donors in Thailand. *J Med Virol*, 1998; 56: 234-8.
26. Yamamoto T, Kajino K, Ogawa M, et al. Hepatocellular carcinomas infected with the novel TT-DNA virus lack viral integration. *Biochem Biophys Res Com*, 1998; 251: 339-43.
27. Soetjpto, Retno H, Chairul AN, et al. The prevalence of hepatitis-G virus and hepatitis-Tr virus in Surabaya. TDC-Airlangga. Univ: Proceeding seminar on infectius diseases in the tropics. Surabaya: February 16, 1999; 37-40.
28. Belyaev AS, Chong S, Novikop A, et al. Hepatitis G virus encodes protease activities wich can effect processing of the virus putative nonstructural proteins. *J Virol*, 1998; 72: 868-72.
29. Halasz R, Barkholt L, Lara C, et al. Relation between GB virus-C/hepatitis-G virus and fulminant hepatic failure may be secondary to treatment with contaminated blood and/or blood products. *Gut*, 1999; 44: 274-8.
30. Masuko K, Mitsui T, Iwano K, et al. Infection with hepatitis-GB virus in patients on maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*, 1996; 334: 1485-90.
31. Petrik J, Guella L, Wight DGD, et al. Hepatic histology in hepatitis-C virus carriers coinfectd with hepatitis-G virus. *Gut*, 1998; 42: 103-6.
32. DeFilippi F, Colombo M, Rumi MG, et al. High rates of hepatitis-G virus infection in multitransfused patients with hemophilia. *Blood*, 1997; 90: 4634-7. (Abstract).
33. Abe K, Edamoto Y, Park YN, et al. In situ detection of hepatitis-B, -C, and -G virus nucleic acids in human hepatocellular carcinoma issues from different geographic regions. *Hepatology*, 1998; 28: 568-72.
34. Ray RB, Meyer K, Ray R. Suppression of apoptotic cell death by hepatitis C virus core protein. *Virology*, 1997; 226: 176-82.
35. Enomoto M, Nishiguchi S, Fukuda K, et al. Characteristics of patients with hepatitis-C virus with and without GB virus-C/HGV co-infection and efficacy of interferon alfa. *Hepatology*, 1998; 27: 1388-93.
36. Mauter-Bunschoten EP, Damen M, Zaaijer HL, et al. Hepatitis-G virus RNA and hepatitis-G virus-E2 antibodies in Dutch hemophilia patients in relation to transfusion history. *Blood*, 1998; 92: 2164-8. (Abstract).
37. Tillmann HL, Heringlake S, Trautwein C, et al. Antibodies against the GB virus-C envelope-2 protein before liver transplantation protect against GB virus-C de-novo infection. *Hepatology*, 1998; 28: 379-84.
38. Lamoril J, Andant C, Bogard C, et al. Epidemiology of hepatitis-C and -G in sporadic and familial porphyria cutanea tarda. *Hepatology*, 1998; 27: 848-52.

---

*A feeble body weakens the mind*  
(Rousseau)

# Perbandingan Sensitifitas beberapa Metoda Pemeriksaan Tinja Manusia terhadap Telur Cacing Usus

Sahat Ompusunggu\*, Budi\*\*

\* Pusat Penelitian Penyakit Menular, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan  
Departemen Kesehatan RI, Jakarta

\*\* Akademi Analisis Kesehatan Yayasan Rumah Sakit Moh. Husni Thamrin, Jakarta

## ABSTRAK

Telah dilakukan suatu pemeriksaan tinja dengan metoda langsung, pengapungan dan sedimentasi yang bertujuan untuk mengetahui metoda yang paling sensitif dalam mendeteksi adanya telur cacing. Penelitian dilakukan atas murid-murid Sekolah Madrasah Ibtidaiyah Alhidayah Sukatani bulan Juni-Juli 1992, dengan jumlah seluruh sampel 130.

Hasil menunjukkan bahwa metoda yang paling tinggi sensitifitasnya adalah metoda sedimentasi, lalu metoda pengapungan dan yang paling rendah adalah metoda langsung. Terdapat empat species cacing yang menginfeksi penderita dengan prevalensi sebesar 57,5% *Ascaris lumbricoides*, 42,3% *Trichuris trichiura*, 20,8% cacing tambang dan 3,1% *Enterobius vermicularis*.

## PENDAHULUAN

Dalam diagnosis infeksi cacing usus secara parasitologis, bahan yang diperiksa adalah tinja penderita. Kepekaan suatu metoda diagnosis sangat penting tidak hanya untuk menentukan ada tidaknya infeksi, namun juga untuk menguji keberhasilan penggunaan obat cacing yang dipakai dalam pengobatan.

Ada beberapa metoda pemeriksaan tinja yang sudah dikenal. **Pemeriksaan tinja metoda langsung** merupakan metoda yang paling murah, sederhana dan cepat. Metoda ini biasa dilakukan untuk diagnosis rutin di laboratorium klinik. Namun kelemahannya, metoda langsung kurang sensitif mendeteksi keberadaan telur cacing sebab volume tinja yang diperiksa lebih sedikit sehingga terhadap tinja yang mengandung sedikit telur cacing bisa memberi hasil negatif.

**Metoda konsentrasi**, baik sedimentasi maupun pengapungan lebih sensitif dibanding pemeriksaan langsung sebab volume tinja yang diperiksa bisa lebih banyak. Dengan demikian, hasil negatif dengan pemeriksaan langsung bisa menunjukkan hasil positif bila diperiksa dengan metoda konsentrasi. **Metoda pengapungan** lebih baik daripada sedimentasi terhadap telur cacing serta sediaan yang dihasilkanpun menjadi lebih bersih, namun beberapa telur cacing yang beroperkulum,

telur *Schistosoma sp.* dan telur *Ascaris lumbricoides* yang tidak dibuahi tidak dapat dikonsentrasikan dengan baik<sup>(1)</sup>.

Apabila harus dipilih salah satu dari kedua metoda sedimentasi dan pengapungan untuk digunakan secara rutin, maka dianjurkan agar metoda sedimentasi yang digunakan, dengan alasan meskipun pada sediaan metoda sedimentasi terdapat partikel-partikel tinja, namun semua protozoa, telur dan larva yang ada akan terdeteksi dan metoda ini juga merupakan metoda yang lebih kecil kemungkinannya menjadi subjek kesalahan teknik<sup>(2)</sup>.

Untuk mengetahui metoda yang paling sensitif dari ketiga metoda pemeriksaan tinja: langsung, pengapungan dan sedimentasi, telah dilakukan suatu penelitian pemeriksaan tinja dengan ketiga macam metoda tersebut pada murid-murid Sekolah Madrasah Ibtidaiyah Alhidayah Sukatani Bogor.

## BAHAN DAN CARA KERJA

Survei dilakukan di Sekolah Madrasah Ibtidaiyah Alhidayah Sukatani Bogor kelas satu sampai kelas lima dengan jumlah 130 sampel. Survei dilakukan pada bulan Juni-Juli 1992.

Kepada murid-murid yang bersedia diperiksa tinjanya diberikan masing-masing satu buah pot plastik untuk me-

nampung tinja. Besok paginya seluruh spesimen tinja dikumpulkan lalu dibawa ke Laboratorium Mikrobiologi Institusi Pendidikan Tenaga Kesehatan RS Moh. Husni Thamrin Jakarta untuk diawetkan dan diperiksa.

Di laboratorium, setiap tinja diawetkan dengan 10% formalin dengan cara mencampurkan satu bagian volume tinja dengan satu bagian volume formalin 10%. Setiap specimen yang sudah diawetkan diperiksa dengan 3 macam metoda pemeriksaan, yaitu pemeriksaan langsung, sedimentasi dan pengapungan. Prosedur pemeriksaan masing-masing metoda pemeriksaan sesuai dengan prosedur standar yang sudah dikenal.

Pada metoda pemeriksaan langsung, sediaan diwarnai dengan pewarna Lugol. Pada metoda sedimentasi, specimen lebih dulu disaring dengan kain kasa, lalu dicuci dengan cara mengencerkannya dengan air, dibiarkan mengendap dengan gaya gravitasinya selama satu jam; bila perlu pencucian diulang hingga supernatan menjadi jernih, lalu bagian endapannya diperiksa. Pada metoda pengapungan, digunakan metoda Willis dengan memakai larutan *brine* (larutan garam jenuh).

## HASIL

Hasil pemeriksaan tinja yang positif telur cacing tanpa melihat jenis cacing ususnya dapat dilihat pada **Tabel 1**. Terlihat bahwa jumlah yang positif telur cacing berbeda antar metoda pemeriksaan, dengan jumlah positif yang paling kecil hingga yang paling besar berturut-turut adalah metoda langsung, pengapungan dan sedimentasi. Dengan gabungan ketiga metoda pemeriksaan tersebut ternyata jumlah yang positif telur cacing dapat ditingkatkan dari 76,1% dengan pemeriksaan sedimentasi (jumlah yang positif paling tinggi) menjadi 77,7%.

**Tabel 1. Distribusi tinja yang positif telur cacing menurut metoda pemeriksaan pada murid Sekolah Madrasah Ibtidaiyah Alhidayah Sukatani Bogor, 1992.**

Metoda	Jumlah yang diperiksa	Yang positif	
		Jumlah	Persentase
Langsung	130	72	55,4
Pengapungan	130	86	66,1
Sedimentasi	130	99	76,1
Gabungan	130	103	77,7

Perbandingan sensitifitas antara metoda langsung dengan sedimentasi dapat dilihat pada **Tabel 2**. Dari 98 tinja yang positif dengan metoda sedimentasi ternyata hanya 72 tinja yang positif dengan metoda langsung dan dari 31 tinja yang negatif dengan metoda sedimentasi, seluruhnya juga dinyatakan negatif dengan pemeriksaan langsung. Dengan demikian, besarnya sensitifitas dan spesifisitas adalah sebagai berikut :

**Tabel 2. Jumlah tinja yang positif menurut pemeriksaan metoda langsung dan sedimentasi pada murid Sekolah Madrasah Ibtidaiyah Alhidayah Sukatani Bogor, 1992.**

Metoda langsung	Metoda sedimentasi	
	Positif	Negatif
Positif	72	0
Negatif	26	31
Jumlah	98	31

Perbandingan sensitifitas antara metoda langsung dengan metoda pengapungan dapat dilihat pada **Tabel 3**. Dari 96 tinja yang positif dengan metoda pengapungan sensitifitas antara metoda langsung dengan metoda pengapungan dapat dilihat pada **Tabel 3**. Dari 86 tinja yang positif dengan metoda pengapungan ternyata hanya 70 tinja yang positif dengan metoda langsung dari 41 tinja yang negatif dengan metoda sedimentasi, hanya 36 tinja yang dinyatakan negatif dengan pemeriksaan langsung. Dengan demikian, besarnya sensitifitas dan spesifisitas pemeriksaan metoda langsung terhadap metoda sedimentasi adalah sebagai berikut :

$$\begin{aligned} \text{Sensitifitas} &= \frac{\text{Positif Sejati}}{\text{Positif Sejati} + \text{Negatif Palsu}} \times 100\% \\ &= \frac{70}{70 + 16} \times 100\% = 81,4\% \\ \text{Spesifisitas} &= \frac{\text{Negatif Sejati}}{\text{Negatif Sejati} + \text{Positif Palsu}} \times 100\% \\ &= \frac{38}{38 + 3} \times 100\% = 92,7\% \end{aligned}$$

**Tabel 3. Jumlah tinja yang positif menurut pemeriksaan metoda langsung dan flotasi pada murid Sekolah Madrasah Ibtidaiyah Alhidayah Sukatani Bogor, 1992.**

Metoda langsung	Metoda sedimentasi	
	Positif	Negatif
Positif	70	3
Negatif	16	38
Jumlah	86	41

$$\begin{aligned} \text{Sensitifitas} &= \frac{\text{Positif Sejati}}{\text{Positif Sejati} + \text{Negatif Palsu}} \times 100\% \\ &= \frac{84}{84 + 14} \times 100\% = 85,7\% \\ \text{Spesifisitas} &= \frac{\text{Negatif Sejati}}{\text{Negatif Sejati} + \text{Positif Palsu}} \times 100\% \\ &= \frac{28}{28 + 2} \times 100\% = 92,7\% \end{aligned}$$

Perbandingan sensitifitas antara metode pengapungan dengan metoda sedimentasi dapat dilihat pada **Tabel 4**. Dari 98 tinja yang positif dengan metoda sedimentasi ternyata hanya 84 tinja yang positif dengan metoda pengapungan dan dari 30 tinja yang negatif dengan metoda sedimentasi, hanya 28 tinja yang dinyatakan negatif dengan pemeriksaan pengapungan. Dengan demikian, besarnya sensitifitas dan spesifisitas pemeriksaan metoda pengapungan terhadap metoda sedimentasi adalah :

**Tabel 4. Jumlah tinja yang positif menurut pemeriksaan metoda langsung dan sedimentasi dan flotasi pada murid Sekolah Madrasah Ibtidaiyah Alhidayah Sukatani Bogor, 1992.**

Metoda pengapungan	Metoda sedimentasi	
	Positif	Negatif
Positif	84	2
Negatif	14	28
Jumlah	98	30

Distribusi sampel yang positif telur cacing menurut jenis cacingnya dapat dilihat dalam **Tabel 5**. Ternyata persentase paling tinggi adalah *Ascaris lumbricoides* dan terendah adalah *Enterobius vermicularis*.

**Tabel 5. Distribusi sampel yang positif telur cacing menurut species cacingnya pada murid Sekolah Madrasah Ibtidaiyah Alhidayah Sukatani Bogor, 1992.**

Jenis cacing	Jumlah yang diperiksa	Yang positif	
		Positif	Negatif
<i>Ascaris lumbricoides</i>	130	75	57,7
<i>Trichuris trichiura</i>	130	55	42,3
Cacing tambang	130	27	20,8
<i>Enterobius vermicularis</i>	130	4	3,1

Hasil masing-masing metoda pemeriksaan terhadap masing-masing species cacing dapat dilihat pada **Tabel 6**. Ternyata jumlah spesimen yang positif telur cacing selalu tertinggi dengan metoda sedimentasi dan terendah dengan metoda langsung pada masing-masing species cacing yang ditemukan.

**Tabel 6. Jumlah spesimen yang positif telur cacing menurut metoda pemeriksaan dan species cacing pada murid Sekolah Madrasah Ibtidaiyah Alhidayah Sukatani Bogor, 1992.**

Species cacing	Jumlah dan persentase yang positif			
	Gabungan*	Sedimentasi	Flotasi	Langsung
<i>Ascaris lumbricoides</i>	75 (100) <sup>(a)</sup>	75 (100)	61 (81,3)	58 (77,3)
<i>Trichuris trichiura</i>	55 (100)	55 (100)	32 (58,2)	23 (41,0)
Cacing tambang	55 (100)	55 (100)	32 (100)	23 (66,7)
<i>Enterobius vermicularis</i>	3	3	1	1

\* Gabungan (kombinasi) hasil pemeriksaan ketiga metoda; <sup>(a)</sup> Persen terhadap gabungan.

Distribusi penderita menurut jumlah jenis cacing yang dikandungnya dapat dilihat pada **Tabel 7**. Ternyata bahwa meskipun sebagian besar (42,6%) penderita hanya mengandung satu jenis cacing namun ada juga yang mengandung tiga jenis cacing (15,8%).

**Tabel 7. Distribusi penderita cacingan menurut banyaknya jenis cacing yang dikandungnya pada murid Sekolah Madrasah Ibtidaiyah Alhidayah Sukatani Bogor, 1992.**

Banyaknya jenis cacing	Jumlah penderita	Persentase penderita
Satu jenis	45	43,7
Dua jenis	42	40,8
Tiga jenis	16	15,5
Jumlah	103	100

## PEMBAHASAN

Hasil diagnosis yang positif dalam pemeriksaan parasitologis memberi gambaran yang pasti bahwa sedang terjadi infeksi yang aktif (kecuali parasit spuriosa). Dalam hal pe-

meriksaan infeksi cacingan, adanya telur cacing dalam tinja seseorang berarti terdapat cacing dewasa dalam ususnya yang selanjutnya memerlukan pengobatan.

Bila sensitifitas ketiga metoda pemeriksaan tersebut dibandingkan secara keseluruhan (**tabel 1**) maupun secara sendiri-sendiri (**tabel 2, tabel 3, dan tabel 4**), ternyata metoda yang paling sensitif mendeteksi adanya telur cacing dalam tinja adalah metoda sedimentasi, disusul dengan metoda langsung. Hal ini bisa dijelaskan karena faktor banyaknya volume tinja yang diperiksa. Dari ketiga metoda tersebut, volume paling kecil tinja yang diperiksa adalah metoda langsung sehingga tentu saja kemungkinan menemukan adanya telur cacing adalah lebih kecil. Banyaknya tinja yang diperiksa dalam pemeriksaan konsentrasi adalah 1 gram sedangkan dalam metoda langsung hanya beberapa miligram saja<sup>(3)</sup>. Memang cara konsentrasi biasanya dilakukan bila hasil pemeriksaan cara langsung menunjukkan hasil negatif, sebab parasit lebih mudah ditemukan dengan metoda konsentrasi<sup>(4)</sup>. Metoda sedimentasi mempunyai kelebihan dengan metoda konsentrasi lain, misalnya dengan metoda pengapungan, sebab telur-telur cacing tetap utuh dan tidak terdistorsi mengendap di dasar lubang<sup>(5)</sup>.

Meskipun pemeriksaan metoda langsung kurang sensitif, namun umumnya paling populer karena lebih sederhana dan lebih cepat. Untuk suatu survei di masyarakat yang jumlah spesimennya sangat banyak dan tujuan survei hanya untuk mengetahui hasil kualitatif saja, memang metoda langsung merupakan pilihan utama. Akan tetapi di rumah-rumah sakit dan laboratorium klinik yang jumlah spesimen yang akan diperiksa hanya sedikit dan biasanya bertujuan untuk mendiagnosis penyakit pasien secara pasti, maka pilihannya harus cara konsentrasi, apalagi bila hasil pemeriksaan metoda langsung memberi hasil negatif. Hal ini penting mengingat bahwa pengobatan pasien tergantung pada diagnosis.

Ternyata urutan sensitifitas ketiga metoda pemeriksaan tersebut tidak berubah pada masing-masing species cacing yang ditemukan. Dalam **tabel 6** terlihat bahwa baik pada *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, cacing tambang maupun pada *Enterobius vermicularis*, metoda sedimentasi tetap sebagai metoda yang paling sensitif. Bahwa *Ascaris lumbricoides* merupakan jenis cacing yang paling banyak penderitanya (**tabel 5 dan tabel 6**) sesuai dengan keadaan yang umum ditemukan di Indonesia. Telah banyak survei yang menunjukkan bahwa jenis cacing ini selalu menempati urutan tertinggi sebagai penyebab infeksi cacing usus. Adapun *Enterobius vermicularis* sangat kecil angka infeksiya dibandingkan dengan ketiga jenis cacing lainnya, bisa dijelaskan karena kebiasaan bertelur cacing ini bukan di usus melainkan di kulit anus. Untuk mendiagnosis enterobiasis biasanya digunakan alat apus anus dan bahan pemeriksaan yang diperiksa bukan tinja.

Dalam **tabel 7** diperlihatkan bahwa sebagian kecil penderita mengandung lebih dari satu jenis cacing usus, yang berarti bahwa infeksi pada penderita-penderita tersebut kemungkinan terjadi tidak hanya dengan menelan telur cacing (pada *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* dan *Enterobius vermicularis*) akan tetapi juga melalui penembusan kulit oleh larva filariform (pada cacing tambang).

## KESIMPULAN

1. Di antara tiga macam metoda pemeriksaan tinja yang diamati, metoda yang paling tinggi sensitifitasnya adalah metoda sedimentasi, lalu metoda pengapungan dan yang paling rendah adalah metoda langsung.
2. Terdapat empat jenis racing usus, (*Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, cacing tambang dan *Enterobius vermicularis*) yang menginfeksi murid-murid Sekolah Madrasah Ibtidaiyah Alhidayah Sukatani Bogor dengan prevalensi berturut-turut untuk masing-masing species tersebut sebesar 57,7%, 42,3%, 20,8% dan 3,1%.

## KEPUSTAKAAN

1. Brown HW. Dasar Parasitologi Klinis. Diterjemahkan oleh Wita Pribadi (Ed). Edisi ketiga, Jakarta : PT. Gramedia, 1983 ; 507.
2. Adnan TR. Perbandingan Sensitifitas Beberapa Metoda Diagnosa Telur Cacing Parasit terhadap Berbagai Jenis Telur Parasit Pada Tinja Manusia. Laporan penelitian, 1988
3. World Health Organization. Basic Laboratory Methods in Medical Parasitology. Geneva : World Health Organization, 1991 ; 16.
4. King M. A Medical Laboratory for Developing Countries. London: Oxford University Press, 1913.
5. Faust EC, Russell PF, Jung RC, Craig and Faust's Clinical Parasitology. Eighth ed. Philadelphia : Lea and Febiger. 1970 ; 787.



Suatu kasus pertama kali di dunia, di pantai Queensland, Australia ..... Melalui cakaran kalong ---→ kuman *liza virus* menularkan penyakit ke otak manusia !

# Kadar Hb, Status Vitamin A dan Kaitannya dengan Reaksi Imun Bayi yang Diimunisasi

Endi Ridwan

*Pusat Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan RI, Bogor, Indonesia*

## PENDAHULUAN

Penyakit menular yang dapat dicegah melalui imunisasi masih merupakan masalah gizi masyarakat. Sedangkan anemi gizi besi dan kekurangan vitamin A di kawasan Indonesia Timur masih merupakan masalah gizi utama<sup>(1,2)</sup>.

Imunisasi merupakan salah satu bentuk intervensi paling efektif untuk mencegah penyakit menular seperti yang telah dibuktikan banyak negara. Di Indonesia tingkat kematian bayi yang diantaranya disebabkan oleh penyakit yang dapat dicegah dengan imunisasi masih tinggi. Hasil pengamatan, survai ataupun studi mengungkapkan bahwa saat ini setiap tahunnya masih jutaan anak yang tertular penyakit tersebut dengan akibat sekitar 120.000 kematian, atau satu anak untuk setiap lima menit<sup>(1)</sup>.

Penyakit menular dan kekurangan gizi dapat merupakan masalah terpisah, tetapi tidak tertutup kemungkinan merupakan suatu kejadian yang terkait satu dengan lainnya. Status vitamin A yang rendah menyebabkan sel epitel saluran pernafasan dan sel mukosa saluran pencernaan menjadi lemah, demikian juga respon imun rendah sehingga terserang penyakit infeksi dan diare<sup>(3)</sup>. Status vitamin A bayi dipengaruhi oleh berbagai hal antara lain; keadaan sosial ekonomi, kondisi ibu, dan penyakit infeksi. Hasil penelitian mengungkapkan bahwa kurang vitamin A berhubungan dengan ketidak normalan metabolisme besi dan suplementasi vitamin A dapat meningkatkan indikator status besi<sup>(4)</sup>.

Penelitian di laboratorium mengungkapkan bahwa anak balita dengan kadar vitamin A rendah yang kemudian diberi vitamin A (setara dengan 60.000 ug retinol), dua minggu sebelum diimunisasi DPT, titer antibodi mereka terhadap tetanus ternyata lebih tinggi di bandingkan dengan anak balita dengan status vitamin A normal<sup>(5)</sup>.

Vaksinasi DPT dilakukan pada bayi berumur 3 sampai 4 bulan, diharapkan mencapai kekebalan optimal pada waktu bayi berumur 6 bulan. Sedangkan pemberian vitamin A dengan takaran 10.000 SI dapat diberikan pada bayi sejak berumur 4 bulan<sup>(6)</sup>.

Penelitian ini bertujuan untuk melihat kaitan antara kadar

hemoglobin, status vitamin A, dan reaksi imun bayi yang diberi imunisasi DPT melalui jalur pelayanan kesehatan yang telah ada dalam masyarakat.

## METODOLOGI

Penelitian dilakukan di posyandu di wilayah kerja Puskesmas kecamatan Semplak dan di rumah sakit di daerah Bogor.

Sampel adalah bayi dengan kriteria :

- berumur tidak lebih dari 8 bulan
- sudah diberi imunisasi DPT I, atau DPT II atau DPT III
- berada dalam kondisi sehat
- kesediaan keluarga dengan menandatangani *informed consent*.

Pemeriksaan terhadap bayi meliputi pemeriksaan klinis, pengukuran antropometri dan pengambilan darah.

Pemeriksaan klinis dilakukan oleh dokter ahli gizi, dibantu oleh perawat. Dilakukan anamnesis riwayat kesehatan dan penyakit yang pernah diderita, hasilnya dicatat dalam formulir. Terhadap bayi-bayi yang sakit diberikan pengobatan.

Pemeriksaan antropometri dilakukan terhadap bayi-bayi terpilih meliputi berat dan panjang badan. Berat badan ditimbang dengan menggunakan timbangan bayi dengan ketelitian 0.01 kg. Panjang badan diukur dengan alat khusus yang dirancang oleh Puslitbang Gizi dan Direktorat Bina Gizi masyarakat dengan ketelitian 0.1 cm.

Status gizi ditentukan berdasarkan BB/U dengan menggunakan baku Harvard, dibagi dalam 4 katagori yaitu :

- Gizi baik : BB/U  $\geq$  80% baku  
Gizi sedang : BB/U 70 - 79% baku  
Gizi kurang : BB/U 60 - 69% baku  
Gizi buruk : BB/U  $\geq$  60% baku

Darah diambil dari tumit untuk pemeriksaan hemoglobin, vitamin A, albumin dan IgD.

Untuk pemeriksaan hemoglobin, darah dipipet sebanyak 20 mikroliter dengan pipet Sahli, dan dimasukkan ke dalam tabung yang sudah terisi 5 ml larutan Drabkin's.

Untuk pemeriksaan lainnya, darah ditampung ke dalam 3-5

buah kapiler dan ditutup dengan *critoseal*. Kapiler tersebut dimasukkan ke dalam tabung, diberi kode daerah, nomor, nama, dan tanggal pengambilan. Tabung-tabung tersebut dimasukkan ke dalam termos es. Di laboratorium tabung-tabung tersebut disentrifugasi untuk diambil serumnya. Serum disimpan dalam *freezer* menunggu pengerjaan selanjutnya.

Hemoglobin diperiksa dengan menggunakan metode cyanmethemoglobin seperti yang dianjurkan WHO<sup>(7)</sup>. Kandungan vitamin A dalam serum dianalisa dengan menggunakan HPLC<sup>(8)</sup>. Status imunitas tetanus dianalisis dengan menggunakan ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*). Absorbansinya dibaca pada panjang gelombang 452 nm dengan Biored Model 2550 ELISA Reader<sup>(9)</sup>. Protein albumin dianalisis dengan menggunakan *kit* dari Boehringer.

Analisis data ditujukan terhadap nilai hemoglobin, vitamin A, IgG terhadap tetanus dan albumin dengan uji korelasi dan proporsi.

## HASIL DAN BAHASAN

Setelah dilakukan pengumpulan data dan penapisan sampel, terkumpul 165 bayi terdiri dari 96 bayi laki-laki dan 69 bayi perempuan. Gambaran status gizi dari bayi-bayi yang diperiksa pada umumnya baik, dengan gizi kurang 0.98% dan tidak ditemukan adanya gizi buruk (**Tabel 1**).

Tabel 1. Distribusi bayi-bayi yang diperiksa menurut status gizi (BB/U) dan jenis kelamin

Jenis kelamin	Status Gizi				Jumlah (n)
	Baik (%)	Sedang (%)	Kurang (%)	Buruk (%)	
Laki-laki	92.16	5.86	0.98	0	96
Perempuan	95.77	4.23	0	0	6

Pada dasarnya pertumbuhan bayi-bayi di Indonesia sampai berumur 6 bulan masih tergolong baik dan sesuai dengan baku Harvard. Setelah berumur 6 bulan saat ASI tidak lagi mencukupi untuk pertumbuhan dan bayi memerlukan makanan tambahan barulah pertumbuhan bayi cenderung lebih rendah dari baku Harvard<sup>(10)</sup>.

Hasil analisis darah terhadap hemoglobin, status vitamin A IgG terhadap tetanus dan albumin secara deskriptif terlihat pada **tabel 2**.

Secara umum terlihat bahwa nilai vitamin A termasuk dalam katagori kurang status vitamin A antara 10-20 ug/dl. Nilai hemoglobin 10.55 g/dl termasuk dalam katagori anemi ringan, sedangkan nilai albumin masih dalam batasan normal.

### Analisis menurut tingkat imunisasi

Jika dikelompokkan menurut tingkat imunisasi, didapatkan

Tabel 2. Jumlah sampel, rata-rata nilai hemoglobin, status vitamin A, IgG dan Albumin.

Pemeriksaan	Rataan ± Simpang baku
1. Hemoglobin	(10.55 ± 1.10) g/dl
2. Vitamin A	(17.35 ± 4.85) ug/dl
3. IgG	(105 ± 55) ng/ml
4. Albumin	(4.07 ± 0.37) mg/dl

nilai respons imun tertinggi pada bayi yang menerima DPT II (2 kali imunisasi). Sedangkan nilai serum vitamin A relatif sama. Rataan nilai IgG dan serum vitamin A menurut tingkat imunisasi dapat terlihat pada **tabel 3**.

Tabel 3. Kadar IgG dan vitamin A menurut tingkat imunisasi DPT.

Tingkat imunisasi	N	IgG (ng/ml)	Vitamin A (ug/dl)
DPT I	82	92 ± 49	17.7 ± 4.6
DPT II	56	119 ± 62	17.7 ± 5.0
DPT III	27	116 ± 46	17.3 ± 5.4

Keterangan : - DPT I : mendapat 1 x imunisasi  
- DPT II : " 2 x "  
- DPT III : " 3 x "

Terdapat perbedaan yang nyata antara IgG dari DPT I, dengan DPT II dan DPT III ( $p < 0.05$ ), tetapi tidak terdapat perbedaan yang nyata antara DPT II dan DPT III ( $p > 0.05$ ).

Rataan nilai IgG dari DPT II lebih tinggi dibandingkan dengan DPT I, keadaan ini menunjukkan bahwa *booster* vaksin yang diberikan dapat meningkatkan titer antibodi terhadap tetanus. Kenaikan ini bukan disebabkan oleh vitamin A, karena nilai vitamin A dari ketiga grup tidak menunjukkan adanya perbedaan ( $p > 0.05$ ). Tidak ditemukan adanya korelasi antara status vitamin A dan IgG, diduga bahwa vitamin A belum diberikan kepada bayi-bayi yang diimunisasi.

Nilai IgG akan tinggi jika ada *adjuvant* yang menyertai pada waktu dilakukan imunisasi. *Adjuvant* adalah stimulator non spesifik yang merangsang respons antibodi terhadap antigen terlarut<sup>(9)</sup>.

Penelitian di tingkat laboratorium membuktikan bahwa vitamin A dapat berfungsi sebagai *adjuvant*. Titer antibodi terhadap tetanus pada anak prasekolah dalam uji klinis terbukti meningkat jika dua minggu sebelum imunisasi diberikan vitamin A terlebih dahulu<sup>(6)</sup>.

### Analisis menurut tempat pengambilan sampel

Pengambilan sampel dilakukan pada kegiatan imunisasi di posyandu di wilayah kerja Puskesmas kecamatan Semplak. Sedangkan untuk Rumah Sakit Umum (RS Karya Bhakti dan RSU PMI) dilaksanakan mengikuti jadwal imunisasi di rumah sakit yang bersangkutan.

Hasil analisis menurut tempat pengambilan sampel dapat dilihat pada **tabel 4**.

Terdapat perbedaan yang nyata antara nilai IgG di RS Karya Bhakti (RS KB) dengan Posyandu ( $p < 0.05$ ) dan antara RSU

Tabel 4. Rataan nilai hemoglobin, vitamin A, IgG dan albumin menurut tempat pengambilan sampel.

Tempat	N	Hemoglobin (g/dl)	Vitamin A (ug/dl)	IgG (ng/ml)	Albumin (mg/dl)
1. RS. KB	19	10.7 ± 0.9	20.1 ± 3.6	124 ± 51	4.0 ± 0.3
2. RS. PMI	44	10.7 ± 1.0	20.5 ± 4.3	128 ± 50	4.1 ± 0.4
3. Posyandu	102	10.4 ± 1.2	15.4 ± 4.3	91 ± 53	4.1 ± 0.4

Keterangan : RS KB = Rumah Sakit Karya Bhakti  
RS PMI = Rumah Sakit PMI  
Posyandu = Posyandu di Kecamatan Semplak Bogor

PMI dengan Posyandu ( $p < 0.01$ ). Keadaan ini menggambarkan bahwa bayi-bayi yang dibawa ke tempat pemeriksaan secara teratur di rumah sakit mempunyai titer IgG yang lebih tinggi dibandingkan dengan bayi-bayi yang diimunisasi di posyandu. Vaksin yang dibawa ke posyandu diduga menjadi lebih lemah setelah kontak dengan suhu lebih dari  $8^{\circ}$  Celcius untuk beberapa waktu<sup>(1)</sup>.

Pengalaman ketika mengikuti jadwal kegiatan imunisasi di posyandu memperlihatkan bahwa kegiatan tidak seperti yang diharapkan, seperti ketiadaan bayi-bayi di tempat yang telah ditentukan dan terpaksa menunggu lama untuk memberitahukan kedatangan juru imunisasi dari rumah ke rumah. Hal ini diduga menjadi sebab melemahnya kemampuan vaksin yang telah dipersiapkan.

Data yang didapat mengungkapkan bahwa kadar hemoglobin tidak berpengaruh terhadap nilai IgG, sedangkan status vitamin A mempunyai pengaruh terhadap respons IgG dari bayi-bayi yang diberi imunisasi DPT.

Status vitamin A menunjukkan perbedaan yang nyata antara bayi-bayi di posyandu dengan RS. Karya Bhakti dan PMI ( $p < 0.05$ ). Status vitamin A di posyandu termasuk dalam katagori kurang (antara  $0 - 20$  ug/dl), sedangkan status vitamin A di RS. Karya Bhakti dan RS. PMI termasuk dalam katagori cukup ( $> 20$  ug/dl).

Bayi-bayi yang mempunyai status vitamin A kurang akan memberi respons yang rendah terhadap imunisasi tetanus. Kenyataan ini pernah diungkapkan oleh Smith, dkk<sup>(11)</sup>, bahwa tikus dengan vitamin A yang rendah setelah diberi antigen tidak menunjukkan respons IgG yang baik.

Respons IgG dapat meningkat jika sebelum dilakukan imunisasi diberikan vitamin A dua minggu sebelumnya, sebagaimana telah dibuktikan pada anak prasekolah dalam uji klinis. Jika vitamin A dan imunisasi diberikan pada waktu bersamaan, tidak didapatkan perbedaan respons dari IgG karena vitamin A yang diberikan terlebih dahulu akan digunakan untuk mencukupi kebutuhan<sup>(6)</sup>.

## KESIMPULAN DAN SARAN

- *Booster* imunisasi DPT mempertinggi titer IgG terhadap tetanus.
- Bayi yang dibawa ke tempat pemeriksaan secara teratur mempunyai titer IgG yang lebih tinggi.
- Bayi dengan status vitamin A kurang akan menghasilkan titer IgG lebih rendah.
- Untuk meningkatkan titer IgG terhadap tetanus, sebelum diimunisasi DPT, bayi diberi vitamin A terlebih dahulu.

---

## UCAPAN TERIMA KASIH

*Kepada sdr. Fitriah, Yetty Yuniar, Rosita, dan Enok Srigati yang telah membantu pengumpulan data dan analisis laboratorium.*

## KEPUSTAKAAN

1. Rosalina Lanasari. Program imunisasi dan permasalahannya di Indonesia. Cermin Dunia Kedokteran 1990 ; 65 : 3-4.
2. Muhilal, Tarwotjo Ig, Iwan S, Bambang S, Tilsch J. Perubahan prevalensi xeroftalmia dalam kurun waktu 3 Pelita. Gizi Indon, 1995; 20 (1) : 1-12.
3. Sommer A Nutritional Blindness. Oxford University Press 1982.
4. Muhilal dkk. Proyek rintisan penanggulangan kekurangan vitamin A dan xeroftalmia dengan MSG yang difortifikasikan vitamin A. Laporan Penelitian Puslitbang Gizi dan Direktorat Bina Gizi Masyarakat 1984/1986.
5. Semba RD, Muhilal, Scott AL dkk. Depressed imun response to tetanus in children with vitamin A deficiency. J. Nutr. 1992 ; 122 : 101-7.
6. Sukati S, dkk. Efektifitas pemberian vitamin A dosis tinggi pada ibu menyusui dan bayi untuk meningkatkan status gizi bayi dan kontribusinya dalam menurunkan risiko kematian bayi. Puslitbang Gizi, Badan Litbangkes. Laporan Penelitian 1986/1987.
7. WHO. Nutritional anemias. WHO. Tech. Rep. Ser. No. 503 Geneva 1970.
8. Arroyave G, Meija LA, Chichester C. Biochemical methodology for the assessment of vitamin A status. The Nutrition Foundation 1982.
9. Harlow E, Lane D. Antibodies a laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory, 1988.
10. Yayah KH, Husaini MA, Sutaryati E, Karyadi D. Pertumbuhan bayi sehat sejak lahir sampai berumur 12 bulan. Gizi Indon 1985 ; (1) : 35-52.
11. Smith SM, Levy NS, Hayes CE. Impaired immunity in vitamin A deficient mice. J. Nutr. 1986 : 117 : 857-65.

---

*A fault denied is twice committed*

# Prevalensi Anemia pada Ibu Hamil di Puskesmas Bualemo, Sulawesi Tengah

I Wayan Suartika

*Puskesmas Bualemo, Kabupaten Banggai, Sulawesi Tengah*

## PENDAHULUAN

Anemia merupakan penyakit yang masih cukup tinggi prevalensinya di negara berkembang terutama kelompok risiko tinggi seperti : ibu hamil dan menyusui, anak sekolah dan pra sekolah dan pekerja fisik berpenghasilan rendah yang penyebabnya oleh karena faktor gizi dan kecacangan<sup>(1,2)</sup>. Gejala umum anemia seperti: lesu, letih, pucat, cepat lelah, berkunang-kunang dan gampang mengantuk merupakan gejala klinis yang mudah diketahui. Di daerah endemis malaria, penyakit ini merupakan salah satu penyebab anemia.

Anemia zat besi merupakan anemia gizi yang prevalensinya masih cukup tinggi di masyarakat terutama pada ibu hamil yang bermukim di daerah pedesaan. Diperkirakan 70% wanita hamil di Indonesia menderita anemia kurang zat besi dan menurut hasil SKRT 1986 kadar Hb rata-rata ibu hamil di Indonesia adalah 8,7 g/dl<sup>(2)</sup>. Batas normal kadar Hb pada wanita dewasa adalah 12-14 g/dl, sedang pada wanita hamil dengan kadar Hb 11 g/dl masih dianggap normal. Bila kurang dari 11 g/dl dinyatakan sebagai anemia.

Menurut WHO, kadar Hb wanita hamil dibagi menjadi 3 kategori :

- Normal : 11 g/dl atau lebih,
- Anemia ringan : 8 - < 11 g/dl dan
- Anemia berat : < 8 g/dl.

Anemia pada ibu hamil dapat mengganggu pertumbuhan janin dalam kandungan. Ibu hamil dengan anemia bisa melahirkan bayi prematur dan bayi BBLR. Sedang pada anak sekolah bisa mempengaruhi fungsi kognitif seperti konsentrasi belajar dan kemampuan akademik menjadi rendah<sup>(2)</sup>.

Intervensi yang paling mudah dan paling luas jangkauannya adalah melalui institusi Posyandu dan Puskesmas. Kebijakan pemerintah adalah memberikan tablet Fe (Fe sulfat 320 mg dan asam folat 0,5 mg) untuk semua ibu hamil sebanyak satu kali satu tablet selama 90 hari. Diperkirakan

jumlah tersebut mencukupi kebutuhan tambahan zat besi selama kehamilan yaitu 1000 mg di samping yang berasal dari makanan<sup>(3)</sup>.

## BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi anemia pada ibu hamil yang ada di wilayah Puskesmas Bualemo.

- 1) Data diambil mulai tanggal 3 Nopember s/d 10 Nopember 1997 saat jadwal Posyandu di tiap desa.
- 2) Data diambil dari ibu hamil yang hadir di Posyandu bulan tersebut; dari 112 orang ibu hamil yang terdaftar bulan Nopember 1997 hadir sebanyak 88 orang ibu hamil.
- 3) Pemeriksaan Hb dilakukan dengan metode Sahli (Sahli-meter) sesuai dengan fasilitas yang ada di Puskesmas dan darah diambil dari darah kapiler ujung jari tangan.

## HASIL PENELITIAN DAN DESKRIPSI

Dari 88 orang ibu hamil yang hadir di Posyandu semua darahnya diambil untuk obyek penelitian. Dan hasilnya disajikan dalam **Tabel 1 sd. 4**.

Dari deskripsi tabel di atas secara keseluruhan menunjukkan bahwa ibu hamil yang diperiksa kadar Hb-nya menunjukkan 55,7% (49 orang) memiliki kadar Hb normal, 42,1% (37 orang) anemia ringan dan 2,2% (2 orang) dengan anemia berat.

Menurut golongan umur prevalensi anemia tertinggi di temukan pada kelompok umur 20-24 tahun yaitu sebanyak 53,3% (14 orang dari 30 orang ibu hamil dalam kelompok ini) menyusul berikutnya pada kelompok umur 25-29 tahun: 52,6% kelompok umur 19 tahun: 40,9%, kelompok umur 30-34 tahun 26,7% serta kelompok umur lebih dari 35 tahun dari 2 orang yang ada dalam kelompok ini keduanya mempunyai kadar Hb normal.

Tabel 1. Prosentase ibu hamil menurut golongan umur.

Tingkat anemia	Golongan umur (tahun)										Jumlah	
	< 19		20-24		25-29		30-34		> 35		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Normal	13	59,1	14	46,7	9	47,4	11	73,3	2	100	49	55,7
Anemia ringan	9	40,9	14	46,7	10	52,6	4	26,7	0	0	37	42,1
Anemia berat	0	0	2	6,6	0	0	0	0	0	0	2	2,2
Jumlah	22	100	30	100	19	100	15	100	2	100	88	100

Tabel 2. Prosentase ibu hamil menurut umur kehamilan.

Tingkat anemia	Umur kehamilan (trimester)						Jumlah	
	Trimester I		Trimester II		Trimester III		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Normal	3	75,0	21	60,0	25	50,0	49	55,7
Anemia ringan	1	25,0	13	37,1	23	49,9	37	42,1
Anemia berat	0	0	1	2,9	1	2,1	2	2,2
Jumlah	4	100	35	100	49	100	88	100

Tabel 3. Prosentase Ibu hamil anemia menurut paritas.

Tingkat anemia	Jumlah paritas				Jumlah	
	P=0		P =1-4		n	%
	n	%	n	%		
Normal	18	46,2	31	63,3	49	55,7
Anemia ringan	19	48,7	18	36,7	37	42,1
Anemia berat	2	5,1	0	0	2	2,2
Jumlah	39	100	49	100	88	100

Tabel 4. Prosentase ibu hamil anemia dan pemberian tablet Fe.

Tingkat anemia	Jumlah pemberian tablet Fe (kali)								Jumlah	
	Belum pernah		1 kali		2 kali		> 3 kali		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Normal	10	50,0	21	67,7	14	60,9	4	28,6	49	55,7
Anemia ringan	8	40,0	10	32,3	9	39,1	10	71,4	37	42,1
Anemia berat	2	10,0	0	0	0	0	0	0	2	2,2
Jumlah	20	100	31	100	23	100	14	100	88	100

Menurut umur kehamilan anemia terbanyak ditemukan pada kelompok ibu hamil trimester III yaitu : 50%, menyusul umur kehamilan trimester II dan I masing-masing 40% dan 25%.

Berdasarkan paritas ditemukan anemia pada ibu hamil dengan P = 0 sebesar 36,7% dan P = 1-4 sebesar 36,7%.

Prevalensi ibu hamil anemia menurut pemberian tablet Fe terbanyak didapatkan pada pemberian > 3 kali yaitu 71,4%, menyusul pada ibu hamil yang belum pernah diberikan tablet Fe sebanyak 50% dan pada ibu hamil dengan pemberian tablet Fe 2 kali dan satu kali masing-masing 39,1% dan 32,3%.

## PEMBAHASAN

Pada Pelita VI pemerintah secara nasional menargetkan penurunan prevalensi anemia pada ibu hamil dari 63,5% menjadi 40%. Dari penelitian kami ditemukan prevalensi anemia ibu hamil sebesar 44,3%, ini hampir mendekati target yang ditetapkan pemerintah.

Kanwil Kesehatan Propinsi Sulawesi Tengah tahun 1993 melaporkan prevalensi ibu hamil dengan anemia sebesar 36,68%. Angka ini jauh lebih rendah dari laporan-laporan lain seperti SKRT 1992 melaporkan prevalensi anemia sebesar 63,3% atau prevalensi di Sumatera Utara sebesar 77,9%<sup>(5)</sup>.

Perbedaan tersebut di atas dipengaruhi oleh banyak faktor seperti: sosial ekonomi, geografis, budaya dan faktor yang berhubungan langsung dengan penelitiannya seperti : teknik pemeriksaan yang dipakai, jumlah sampel, yang melaksanakan penelitian dan faktor lainnya.

## PENUTUP

Saat ini metode Sahli (Sahlimeter) disinyalir bukan metode yang dapat diandalkan kesahihannya untuk mengukur kadar Hb dibandingkan alat-alat sejenis yang lebih canggih. Namun Sahlimeter merupakan satu-satunya alat pengukur kadar Hb (dan harus diakui) yang paling canggih di daerah terpencil. Semoga penelitian sederhana ini ada manfaatnya.

## KEPUSTAKAAN

1. Pusat Penyuluhan Kesehatan Masyarakat Depkes RI. *Informasi Tentang Ibu. Penerbitan tanpa tahun.*
2. Bakta IM. *Diagnostik Anemia Defisiensi Besi. Maj Dokter Keluarga, (Nopember)1992; II (11).*
3. Departemen Kesehatan RI. *Modul 2 PKK-DON, Penilaian Risiko Antenatal dan Pengobatan, 1994.*
4. Kanwil Kesehatan Propinsi Sulawesi Tengah. *Profil Kesehatan Propinsi Sulawesi Tengah Tahun 1993.*
5. Sihadi, Suryana P. *Beberapa Metoda Penetapan Kadar Hemoglobin Darah. Cermin Dunia Kedokt 1995; 103: 32-4.*

# ABSTRAK

## PEMAKAIAN OBAT DI KALANGAN MANULA

Penelitian pemakaian obat telah dilakukan di panti-panti di Swedia dengan sampel 1854 orang berusia rata-rata 83 tahun; 70% di antaranya wanita dan 42% didiagnosis sebagai pasien demensia; psikosis ditemukan pada 7% dan depresi pada 7% lainnya.

Ternyata masing-masing orang rata-rata mendapatkan 7,7 macam obat, sebagian besar secara teratur; jenis obat yang tersering digunakan ialah golongan laksatif, kemudian obat-obat psikotropik dan kardiovaskuler.

*Clin. Drug Invest. 1998; 16(6): 441-52*

**Hk**

## DIAGNOSIS KEGANASAN

Untuk mengetahui ketepatan diagnosis keganasan, suatu studi retrospektif selama 10 tahun (1986-1995) dilakukan atas semua kasus autopsi di Louisiana, AS.

Selama kurun waktu tersebut dilakukan 1625 autopsi, 520 di antaranya terhadap janin; dari 1105 kasus yang diteliti, 654 pria dan 451 wanita dengan usia rata-rata 48,3 tahun (1-98 tahun).

Di antara kasus-kasus tersebut, 433 terdiagnosis sebagai neoplasma, 250 di antaranya ganas. Dan di antara kasus yang ganas tersebut, 111 neoplasma ganas yang ditemukan pada 100 pasien tidak terdiagnosis semasa pasien tersebut hidup, padahal pada 57 kasus di atas, neoplasma tersebut patut diduga sebagai penyebab langsung kematian.

Ketidak sesuaian diagnosis klinis dan postmortem atas neoplasma ganas pada studi ini mencapai 44%.

*JAMA 1998; 280(14): 1245-8*

**Hk**

## PARASETAMOL SEBAGAI ANTIOKSIDAN

Studi atas 12 sukarelawan sehat menunjukkan bahwa parasetamol dosis biasa menghambat proses oksidasi LDL kolesterol; proses oksidasi ini merupakan salah satu proses utama yang terlibat dalam pembentukan plak aterosklerosis.

Data efek antioksidan dari parasetamol ini masih memerlukan studi lanjutan untuk menentukan kegunaannya dalam klinik.

*Scrip 1998; 2362: 18*

**Brw**

## ANTI-KHOLESTEROL UNTUK PENCEGAHAN STROKE

USFDA telah menyetujui penggunaan Pravachol@ (pravastatin BMS) dan Zocor@ (simvastatin Merck) untuk mengurangi risiko *stroke* atau TIA di kalangan pasien penyakit jantung koroner.

Pravachol@ dapat digunakan pada orang dengan kadar kolesterol normal, sedangkan Zocor@ pada pasien dengan

peningkatan kadar kolesterol.

Indikasi ini disetujui berdasarkan hasil studi CARE dan 4S.

*Scrip 1998; 2362: 18*

**Brw**

## PERANAN MRI PADA WHIPLASH INJURY

Untuk meneliti manfaat MRI pada pasien-pasien *whiplash injury* di Belanda, 100 pasien mengalami pemeriksaan tersebut dalam 3 minggu setelah insiden; ternyata hanya satu yang menunjukkan abnormalitas berupa prevertebral edema, pada 17 pasien terlihat angulasi kiphotik tanpa jejas jaringan lunak.

Para peneliti berkesimpulan bahwa MRI tidak perlu dilakukan secara rutin pada pasien *whiplash injury* tanpa defisit neurologik dan bila pada Ro servikal biasa tidak dijumpai kelainan.

*Radiology 1996; 201: 93-6*

**Brw**

## ANTIBIOTIKA UNTUK SINUSITIS

Sinusitis maksilaris akut pada dewasa dicoba diatasi dengan klarithromisin 2 dd 500 mg atau sefaklor 2 dd 500 mg selama 10 hari. Sejumlah 48 pasien menerima klarithromisin dan 45 lainnya menerima sefaklor; kesembuhan tercapai pada masing-masing 92,5% dan 91,4%; dan pada *follow-up* terdapat rekurensi masing-masing sebesar 15% dan 13%.

Efek samping berupa gangguan rasa kecap lebih banyak ditemukan pada klarithromisin (11½ vs. 2%, p 0,05), sebaliknya ruam kulit lebih banyak ditimbulkan oleh sefaklor (7½ vs., 0%, p 0,05).

*Clin. Drug Invest. 1997; 13(3): 128-33*

**Brw**

## GINKGO BILOBA UNTUK ALZHEIMER

EGb 761-ekstrak tumbuhan Ginkgo biloba telah dicobakan pada 309 pasien Alzheimer dan demensia multiinfark dengan dosis 3 dd 40 mg/hari selama 1 tahun, secara acak, buta ganda dan dibandingkan dengan plasebo. Pada akhir percobaan, data yang bisa dianalisis berasal dari 202 orang berusia 45-90 tahun.

Penilaian berdasarkan analisis *intention-to treat* atas 202 pasien menunjukkan bahwa kelompok ginkgo biloba mempunyai skor ADAS-Cog 1,4 angka lebih baik (p = 0,04) dan skor GERRI 0,14 angka lebih baik (p = 0,004). Sedangkan angka CGIC tidak berbeda bermakna. ADAS-Cog ialah skala penilaian fungsi kognitif, GERRI adalah penilaian keluarga terhadap pasien, sedangkan CGIC merupakan penilaian klinis secara global.

*JAMA 1997; 278: 1327-32*

**Hk**

# ABSTRAK

## TCD VS. ANGIOGRAFI

Penelitian yang membandingkan hasil pemeriksaan transcranial Doppler (TCD) sistim karotis dengan angiografi pada 138 pasien menunjukkan bahwa penemuan TCD yang berkaitan dengan stenosis lebih dari 70% ( $p \leq 0,001$ ) adalah: pembalikan arus (*flow reversal*) a. oftalmika, pembalikan arus a. serebri anterior dan berkurangnya pulsasi dan akselerasi aliran a. serebri media.

*Stroke* 1997; 28: 133-36

**Brw**

## RISIKO STROKE HEMORAGIK DI KALANGAN PENGGUNA KONTRASEPSI ORAL

Studi multisenter WHO di 21 pusat di 17 negara di Eropa, Asia, Afrika dan Amerika Latin termasuk Indonesia, juga meneliti risiko *stroke* hemoragik di kalangan pengguna kontrasepsi oral. Untuk itu, data 1068 kasus *stroke* hemoragik dibandingkan dengan 2910 kontrol yang usianya sesuai.

Analisis menunjukkan adanya peningkatan risiko, terutama di negara non Eropa (odds ratio 1,76; 95%CI: 1,34-2,30), sedangkan di Eropa peningkatannya tidak bermakna (odds ratio 1,38; 95%CI: 0,84-2,25). Di kalangan wanita berusia lebih dari 35 tahun, odds rasionya lebih besar dari 2, sedangkan bila diketahui menderita hipertensi sebelum penggunaan kontrasepsi, risikonya menjadi 10-15 kali lebih besar dibandingkan dengan pada wanita yang tidak menggunakan kontrasepsi oral dan tidak menderita hipertensi. Di kalangan perokok, odds rasionya lebih dari 3.

Untuk semua jenis *stroke*, kontrasepsi estrogen dosis rendah (kurang dari 50 ug) mempunyai odds ratio 1,41 (0,90-2,20) untuk negara Eropa dan 1,86 (1,49-2,33) untuk negara lain; sedangkan untuk yang dosisnya lebih tinggi, odds rasionya 2,71 (1,70-4,32) di Eropa dan 1,92 (1,48-2,50) di negara lain.

Dari perhitungan data di atas, diperkirakan 13% *stroke* di Eropa dan 8% di negara lain yang mengenai wanita 20-44 tahun, berkaitan dengan penggunaan kontrasepsi oral. Sedangkan *excess risk* untuk semua jenis *stroke* di Eropa ialah 2 per 100000 *woman-years* di kalangan pengguna kontrasepsi estrogen dosis rendah dan 8 per 100000 *woman-years* di kalangan pengguna kontrasepsi estrogen dosis tinggi.

*Lancet* 1996; 276: 598-605

**Hk**

## BAHAYA DEXFENFLURAMIN

Wyeth-Ayerst telah mengirim surat ke para dokter di AS yang isinya mengingatkan kembali indikasi dexfenfluramin - yaitu untuk penurunan berat badan pasien dengan BMI (*body mass index*)  $\leq 30 \text{ kg/m}^2$  atau  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  dengan faktor risiko seperti hipertensi, DM dan hiperlipidemi.

Selain itu, terdapat kemungkinan efek samping hipertensi pulmonal primer pada 18/1 juta pasien/tahun untuk pemakaian lebih dari 3 bulan.

*Inpharma* 1996; 1054: 21

**Brw**

## GINKGO BILOBA

Egb-761 - ekstrak Ginkgo biloba - telah dicobakan pada 79 pasien Alzheimer dan demensia multiinfark dengan dosis 240 mg/hari selama 24 minggu, dibandingkan dengan 77 pasien yang mendapat plasebo secara buta ganda.

Setelah 24 minggu terdapat perbaikan fungsi mental pada 28% pasien yang mendapat ginkgo biloba dibandingkan dengan 10% di kalangan penerima plasebo.

*Inpharma* 1996; 1042-11

**Brw**

## KRIM ANTI IMPOTENSI

Para peneliti di Mesir telah mencoba krim berisi kombinasi aminofilin 3%, isosorbid dinitrat 0,25% dan kodergokrin mesilat 0,05% untuk mengatasi impotensi.

Krim tersebut dicobakan secara silang buta ganda atas 36 pria selama 2 minggu; ternyata 21 pria melaporkan ereksi penuh dengan krim berisi zat aktif, sedangkan 3 pria lain baik pada penggunaan krim berisi zat aktif maupun plasebo.

Krim ini paling efektif pada impotensi psikogenik (8 dari 9 pria) dibandingkan dengan pada impotensi neurogenik (4 dari 8 pria) dan pada insufisiensi arteriil (2 dari 7 pria). Pengukuran di laboratorium menunjukkan bahwa krim tersebut meningkatkan aliran darah penis ( $0,19 \pm 0,08 \text{ m/s}$ ) dibandingkan dengan plasebo ( $0,02 \pm 0,15 \text{ m/s}$ ).

*BMJ* 1996; 312: 1512-15

**Hk**

## OBAT ALZHEIMER

Exelon (ENA-713) dari Sandoz merupakan asetilkolinesterase-inhibitor yang selektif pada otak, terutama di hipokampus dan korteks - daerah yang paling sering terkena pada penyakit Alzheimer.

Obat tersebut saat ini sedang dicobakan pada 2500 orang selama 26 minggu, dan dilaporkan mengurangi perburukan fungsi kognitif.

Efek samping yang dilaporkan meliputi mual, muntah, diare, pusing dan rasa lelah yang dirasakan oleh satu di antara empat pasien yang menggunakan obat tersebut.

*Pharm. Bus. News* 1996; 12(273/4) : 19-20

**Hk**



# Ruang Penyegar dan Penambah Ilmu Kedokteran

*Dapatkah saudara menjawab  
pertanyaan-pertanyaan di bawah ini?*

- Resistensi terhadap antibiotik dapat terjadi melalui mekanisme berikut, kecuali :
  - Perubahan letak reseptor
  - Perubahan proses enzimatik
  - Perubahan bentuk kuman
  - Peningkatan sintesis metabolit antagonis
  - Penurunan permeabilitas sel
- Penggunaan kuinolon pada anak belum dianjurkan mengingat kemungkinan efek samping :
  - Sindrom Steven Johnson
  - Artropati
  - Urtikaria
  - Leukopeni
  - Semua bisa
- Sampai saat ini pengobatan tifoid termurah adalah menggunakan:
  - Kloramfenikol
  - Kotrimoksazol
  - Amoksisilin
  - Ampisilin
  - Seftriakson
- Hepatitis G mempunyai sifat berikut, kecuali :
  - Gambaran kliniknya serupa hepatitis A
  - Sering menyebabkan komplikasi berat
  - Didiagnosis melalui PCR atas serum
  - Ditularkan oleh virus RNA
  - Dapat ditularkan secara vertikal (ibu – anak)
- Pada pemeriksaan tinja murid SD di Sukatani, prevalensi cacing yang terutama ialah :
  - Ascaris lumbricoides*
  - Necator americanus*
  - Ankylostoma duodenale*
  - Trichuris trichiura*
  - Oxyuris vermicularis*
- Infeksi cacing pada paru disebabkan oleh :
  - Clonorchis sinensis*
  - Fasciola hepatica*
  - Opistorchis felinei*
  - Paragonimus sp.*
  - Metagonimus sp.*
- Anemia pada ibu hamil menurut WHO ialah bila Hb kurang dari :
  - 12 g/dl
  - 11 g/dl
  - 10 g/dl
  - 8 g/dl
  - 6 g/dl
- Status vitamin A dikatakan kurang bila kadar dalam darah kurang dari :
  - 10 ug/dl
  - 20 ug/dl
  - 30 ug/dl
  - 40 ug/dl
  - 50 ug/dl

**JAWABAN RPPIK :**

- |      |      |
|------|------|
| 1. C | 5. A |
| 2. B | 6. D |
| 3. A | 7. B |
| 4. B | 8. B |