

MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION



SPECIAL ISSUE

NEUROPROTEKSI OTAK JANIN PADA PERSALINAN PRETERM DAN PERTUMBUHAN JANIN TERHAMBAT

Clinical and Epidemiological Characteristics of Severe
and Very Severe Pneumonia in Infants and Children
in Dr. Soetomo Hospital Surabaya *hal. 25*

Congenital Analbuminemia hal. 34



BOARD OF EDITORIAL

Editor in Chief:

Raymond R. Tjandrawinata, PhD, DSc, MBA, FRSC

Executive Editor

Dwi Nofiarny, Pharm., MSc.

Managing Scientific Editor

dr. Ratna Kumalasari

Lead of Scientific Editor

Yosephine Dian Hendrawati, M.Farm., Apt.

Scientific Editor Staff

Liana W. Susanto, Pharm, M.Biomed

dr. Prihatini Hendri

dr. Lubbi Ilmiawan

Puji Rahayu, S.Farm., Apt.

Anggie Karunia Septi Kristiyanti, S.Farm., Apt., MM.

Kosmas Nurhadi Indrawan, S.Si., Apt.

Natalia Ni Putu Olivia Paramita S.D., S.Farm., Apt.

Ong Fenny, Pharm, MSc

Marlina Rosalinda S., S.Farm., Apt.

Cosmas Mora Yudiantmoko, S.Farm, Apt.

Editor

Indra Manenda Rossi, S.Sos.

Peer Review

Jan Sudir Purba, M.D., Ph.D.

Prof. Arini Setiawati, Ph.D.

Prof. DR. Dr. Rianto Setiabudy, Sp.FK

Graphic Design Team

Alverina Fitricia Panjaitan, S.Sn.

Corry Saputra, S.Sn.

Media Communication

Soni Himawan, M.Art.

Electronic Media System

Emanuel Andhy Surya K, SKom, MM

Editorial Office

Gedung Titan Center Lantai 5

Jl. Boulevard Bintaro B7/B1 No. 5

Bintaro Jaya Sektor 7,

Tangerang Selatan 15224

Telp. 021-7454 111

Email: medicinus@dexagroup.com

Website: <https://cme.medicinus.co/>

www.dexa-medica.com

Contents

2 Instruction for Authors

PERSPECTIVE

3 Konsep OMAI dalam Penggunaannya di Fasilitas Kesehatan Formal

LEADING ARTICLE:

12 Neuroproteksi Otak Janin pada Persalinan Preterm dan Pertumbuhan Janin Terhambat

SEKILAS PRODUK

21 FOLAMIL

RESEARCH

25 Clinical and Epidemiological Characteristics of Severe and Very Severe Pneumonia in Infants and Children in Dr. Soetomo Regional Hospital Surabaya

30 Serum Level of 25-Hydroxyvitamin D in Children with Epilepsy Receiving Long-Term Antiepileptic Treatment Compared to Healthy Children

CASE REPORT

34 Congenital Analbuminemia



MEDICAL REVIEW

43 Lymphedema: Diagnosis dan Terapi

50 Patofisiologi dan Manajemen Terapi Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) dan Nekrolisis Epidermal Toksik (NET)

PATIENT COMPLIANCE

64 Roflumilast, PDE-4 Inhibitor Selektif untuk Terapi PPOK

CONTRIBUTION

Medicinus Editors accept participation in form of writings, photographs and other materials in accordance with the mission of this journal. Editors reserve the right to edit or modify the writings, particularly redactionally without changing the content of the published articles, if necessary.

INSTRUCTION FOR AUTHORS

MEDICINUS Editors receive original papers/articles of literature review, research or case reports with original photographs in the field of Medicine and Pharmacy.

1. The article that is sent to the Editor are any papers/articles that have not been published elsewhere in print. Authenticity and accuracy of the information to be the responsibility of the author(s).
2. The paper should be type in MS Word program and sent to our editorial staff via e-mail: medical@dexa-medica.com
3. Should be type with Times New Roman font, 12 point, double space on quarto size paper (A4) and should not two side of printing.
4. The paper should be max. 8 pages.
5. All type of articles should be completed with abstract and keyword. Abstract should not exceed 200 words.
6. The title does not exceed 16 words, if more please make it into sub title.
7. The author's name should be completed with correct address.
8. Please avoid using abbreviations, acronyms.
9. Writing system using a reference number (Vancouver style)
10. If there are tables or images please be given a title and description.
11. The papers that have been edited if necessary will be consulted to the peer reviewer.
12. The papers should be given with data of the authors / curriculum vitae, and the email address (if any), telephone number / fax that can be contacted directly.

ARTICLES IN JOURNALS

1. Standard journal article
Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124(11):980-3. More than six authors: Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Freidl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 years follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73:1006-12
2. Organization as author
The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical Exercise Stress Testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164:282-4
3. No author given
21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002; 325(7357):184
4. Article not in English
Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral infrapatellar senneruptur hos tidligere frisk kvinne. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996; 116:41-2
5. Volume with supplement
Shen HM, Zhang QE. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82
6. Issue with supplement
Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(1 Suppl 2):89-97
7. Volume with part
Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995;32(Pt 3):303-6
8. Issue with no volume
Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1990; 107(986 Pt 1):377-8
9. Issue with no volume
Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320):110-4
10. No volume or issue
Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993:325-33
11. Pagination in roman numerals
Fischer GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical oncology and hematology. *Introduction Hematol Oncol Clin North Am* 1995; Apr; 9(2):xix

BOOKS AND OTHER MONOGRAPHS

12. Personal author(s)
Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY):Delmar Publishers; 1996
13. Editor(s), compiler(s) as author
Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York:Churchill Livingstone; 1996
14. Organization(s) as author
Institute of Medicine (US). Looking at the future of the medicaid program. Washington:The Institute; 1992
15. Chapter in a book
Note: This Vancouver patterns according to the page marked with p, not a colon punctuation like the previous pattern).
Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. 2nd ed. New York:Raven Press; 1995.p.465-78
16. Conference proceedings
Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent Advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam:Elsevier; 1996
17. Conference paper
Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical information. In: Lun KC, Degoulet P, Plemme TE, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam:North-Holland; 1992.p.1561-5
18. Scientific or technical report
Issued by funding/sponsoring agency:
Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas(TX):Dept of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSIGOEI69200860
Issued by performing agency:
Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, editors. Health Services Research: Work Force and Education Issues. Washington:National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research
19. Dissertation
Kaplan SJ. Post-hospital home health care: The elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington University; 1995
20. Newspaper article
Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sept A:3 (col.5)
21. Audiovisual material
HIV + AIDS: The facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995

ELECTRONIC MATERIAL

22. Journal article on the Internet
Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>
23. Monograph on the Internet
Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>
24. Homepage/Web site
Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>
25. Part of a homepage/Web site
American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>
26. CD-ROM
Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002

NEUROPROTEKSI OTAK JANIN PADA PERSALINAN PRETERM DAN PERTUMBUHAN JANIN TERHAMBAT

DR. Dr. M. Adrianes Bachnas, SpOG(K)-FM

Divisi Fetomaternal, Bagian Obstetri dan Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Rumah Sakit Dr. Moewardi, Solo

Abstrak

Tujuan mulia dari suatu kehamilan adalah untuk melahirkan insan yang berkualitas, guna mengemban amanah sang Maha Pencipta di muka bumi ini. Tidak hanya lahir selamat yang diharapkan, namun juga lahir sehat, kuat, dan cerdas. Cerdas baik secara intelektualitasnya, maupun mental, spiritual, dan sosial. Untuk itu, dibutuhkan otak yang baik dan sehat.

Otak adalah mikroprosesor sentral pada tubuh manusia. Otak berfungsi sebagai pusat penyimpanan dan analisis data. Otak berfungsi sebagai pusat pengendali seluruh proses fisiologis tubuh yang meliputi seluruh sistem organ, pusat informasi sensoris dan reaksi motorik, serta sebagai pusat seluruh bentuk intelegensi.

Segala bentuk kondisi yang berpotensi menimbulkan jejas pada otak merupakan ancaman serius yang harus diantisipasi dengan baik. Persalinan *preterm* dan pertumbuhan janin yang terhambat adalah kondisi patologis tersering yang berpotensi tinggi untuk menimbulkan jejas otak. Jejas otak yang terjadi dapat ringan hingga berat dan dapat bersifat permanen. Pada kondisi ringan kemungkinan hanya intelegensi saja yang terpengaruh, seperti kemampuan numerik, verbal, dan komunikasi sosial yang berkurang. Sementara pada kondisi berat seperti *cerebral palsy*, dapat berakibat seorang individu menjadi tidak dapat hidup tanpa bantuan orang lain di sepanjang kehidupannya.

Neuroproteksi otak janin antenatal menjadi langkah yang sangat penting dalam tata laksana problematika di atas. Belum adanya bentuk terapi dengan hasil yang memuaskan terhadap jejas otak yang sudah terlanjur terjadi, menggiring kita untuk dapat melakukan prediksi dan tindakan preventif terhadap segala bentuk kondisi patologis selama kehamilan dan persalinan yang berpotensi mencederai otak janin. Hal ini adalah konsep dasar dari neuroproteksi otak janin antenatal.

Kata kunci: neuroproteksi, persalinan *preterm*, pertumbuhan janin terhambat

Abstract

Exalted obstetrics not merely fulfill the obligation to deliver babies safely but beyond, to deliver babies on their most optimal condition to grow up and to be a noble person. Neuroprotection should be implemented in daily practice. Brain, as the central part of the human body, plays an extremely important role for all of the human cells, tissue, organs, and systems activities. Any kind of physiological process in human body is related to brain control. There would be no human in optimal condition without optimal brain function.

Preterm delivery and fetal growth restriction are two of the many pathologic conditions in pregnancy that could potentially injure fetal brain. Injured brain would result in major lifelong neurological deficits. There isn't any cure for these, so prediction and prevention are barely necessary. Neuroprotection is a concept which all efforts are given to minimize the insult to the fetal brain due to such pathologic problems as mentioned before.

Preterm birth, either spontaneously or iatrogenic, puts the risk for fetus to get brain damage. Hypoxic situations in the early minutes after birth lead to inflammation and apoptosis process, causing neuronal injury, neuronal death, and demyelination. Antenatal magnesium sulfate administration has found to give significant aid to hinder this condition and in the end showing a substantial reduction in the number of cerebral palsy cases.

Fetal growth restriction remains an unsolved dilemma in maternal-fetal medicine. It is mostly related with placental insufficiency that causes chronic hypoxia and nutrition deprivation. Low dose aspirin in the first trimester soon as the poor placentation is known to be happen remains the solid evidence exists. Nutritional intervention such as a balanced intake of protein and calory, also micronutrients supplementation are somehow still worthy enough to accompany the timely decision of terminating pregnancy.

Keywords: neuroprotection, preterm, fetal growth restriction

Pendahuluan

Neuroproteksi otak janin antenatal adalah langkah intervensi untuk mencegah jejas otak janin selama kehamilan, proses persalinan, serta sesaat setelah dilahirkan. Langkah intervensi tersebut dapat dipandang secara luas ataupun sempit.¹ Secara luas, dalam pengertian bahwa neuroproteksi meliputi seluruh bentuk pencegahan/ intervensi terhadap potensi jejas otak bahkan jauh hari sebelum proses jejas tersebut terjadi. Misalnya, plasentasi yang buruk akan berakibat kegagalan fungsi plasenta dalam menghantarkan nutrisi dan oksigen, janin akan menjadi kurang nutrisi dan hipoksia sehingga secara kronis jejas otak terjadi.² Kegagalan plasenta ini sudah dapat dideteksi sebelum kerusakan otak janin terjadi. Pada umur kehamilan 11-13 minggu kerusakan plasenta dapat dinilai dari adanya hambatan vaskular pada arteria uterina. Hambatan vaskular tersebut tergambar dari indeks resistansi vaskular yang tinggi (PI= >1,5) serta takik prediastolik pada sonografi Doppler velosimetri.³ Kerusakan plasenta dapat juga direpresentasikan dari kadar hormon proangiogenik yang rendah yaitu *placental growth factor* (PIGF) dan *pregnancy associated plasma protein A* (PAPP-A); serta hormon antiangiogenik yang tinggi: *soluble fms-like tyrosine kinase type 1* (sFlt-1). Kadar hormon atau marker biologis tersebut dapat dinilai secara laboratoris dengan sampel serum darah ibu.⁴ Pada trimester pertama, volume plasenta serta panjang *crown-rump length* di bawah 5 persentil dapat juga dijadikan prediksi pertumbuhan janin.⁵ Pemberian aspirin dosis rendah (75-150 mg/hari) sebelum umur kehamilan 16 minggu secara signifikan dapat mengurangi risiko tersebut. Pada kondisi patologis lain, persalinan *preterm* mengakibatkan bayi yang dilahirkan berisiko untuk mengalami asfiksia. Asfiksia tersebut akan mengakibatkan hipoksia sel otak hingga terjadinya jejas neuronal.⁶ Risiko persalinan *preterm* relatif dapat diprediksikan jauh hari sebelumnya. Adanya riwayat prematuritas, panjang serviks rendah (<2,5 cm) pada pemeriksaan ultrasonografi, dan kadar fetal fibronektin (fFN) yang tinggi pada lendir serviks merupakan prediktor yang baik terhadap risiko persalinan *preterm*.⁷ Melakukan pengikatan serviks (serklase) pada serviks pendek ataupun memberikan obat kombinasi *docosahexaenoic acid* (DHA) dan progesteron pada risiko prematuritas lainnya secara signifikan dapat mereduksi risiko tersebut dalam jumlah yang signifikan. Kemudian terkait prematuritas iatrogenik yang mayoritas diakibatkan oleh preeklamsia, pemberian aspirin dosis rendah pada trimester 1 hingga *aterm* telah terbukti sangat efektif untuk mencegahnya.^{6,7} Intervensi-intervensi tersebut adalah bentuk dari neuroproteksi yang dipandang secara luas.

Secara lebih sempit, neuroproteksi dapat dipandang sebagai intervensi yang dilakukan pada saat proses jejas otak sedang berlangsung. Misalnya proses persalinan *preterm* yang sudah tidak dapat dicegah baik alami maupun iatrogenik, maka dapat diberikan magnesium sulfat antenatal untuk meningkatkan ketahanan sel otak melalui peningkatan hormon neurotropik dan blokade jalur apoptosis dan inflamasi.⁸ Memberikan oksigenasi, hidrasi, intervensi nutrisi, serta pemilihan waktu dan cara terminasi pada janin yang sudah terdeteksi terhambat pertumbuhannya juga merupakan bentuk neuroproteksi dalam lingkup yang sempit.⁹

Pembahasan kali ini ditujukan untuk menjelaskan secara singkat kaidah neuroproteksi dalam spektrum yang sempit untuk persalinan *preterm* dan secara luas pada kasus pertumbuhan janin terhambat.

1. Neuroproteksi Terhadap Persalinan *Preterm*

Persalinan *preterm* adalah salah satu patologi kehamilan yang sering terjadi. Satu di antara delapan ibu hamil akan melahirkan *preterm* dan sekitar 1 juta persalinan *preterm* terjadi per tahunnya di Indonesia.^{10,11} Persalinan *preterm* dapat merupakan suatu proses yang alami ataupun iatrogenik akibat indikasi *maternal* maupun *fetal*. Terlepas dari etiologi prematuritas, dogma utama pada persalinan *preterm* adalah 'semakin prematur seorang bayi, maka semakin buruk jejas otak yang dapat terjadi'. Dogma ini didukung oleh data ilmiah yang menunjukkan bahwa persalinan sebelum usia kehamilan 28 minggu akan meningkatkan risiko janin yang dilahirkan untuk menderita *cerebral palsy* menjadi 80 kali lebih tinggi, dan jika persalinan terjadi di rentang usia kehamilan 28-32 minggu akan meningkatkan risiko sekitar 30 kali.¹² Persalinan *preterm* yang terjadi secara spontan hampir selalu terkait dengan proses inflamasi intrauteri. Proses inflamasi tersebut sudah merupakan suatu proses yang akan mencetuskan jejas otak janin. Sementara terkait dengan prematuritasnya, paru-paru yang belum *mature* dan surfaktan paru yang belum tersedia dalam jumlah yang cukup akan mengakibatkan fungsi napas tidak optimal dan berakhir dengan asfiksia yang mengakibatkan hipoksia. Hipoksia yang terjadi mengakibatkan dominasi metabolisme anaerob dalam tubuh janin yang dapat memicu aktivasi proses inflamasi dan apoptosis yang akan mengakibatkan kerusakan neuronal, aksonal, dan demielinisasi pada otak janin.¹

1.1. Peran Magnesium Sulfat Antenatal dalam Neuroproteksi

Magnesium sulfat antenatal, selama ini dikenal sebagai salah satu medikamentosa penting dalam penanganan preeklamsia dan eklamsia. Magnesium sulfat yang diberikan mampu menurunkan kejadian kejang serta morbiditas dan mortalitas *maternal*. Lebih dari itu studi menunjukkan bahwa kejadian *cerebral palsy* pada bayi yang dilahirkan juga secara signifikan menjadi lebih rendah. Berangkat dari data tersebut, maka serangkaian penelitian berskala besar kemudian dirancang khusus untuk membuktikan efek neuroproteksi magnesium sulfat antenatal terhadap otak janin pada persalinan prematur. Hasil dari penelitian-penelitian tersebut telah membuktikan peran magnesium sulfat antenatal terhadap penurunan kejadian defisit motorik sedang-berat pada prematuritas.^{1,13,14}

Magnesium sulfat antenatal telah dibuktikan mampu menstimulasi produksi hormon neurotropik otak (BDNF, NGF, NT-3, NT-4) yang secara langsung menjaga otak dari kerusakan akibat hipoksia maupun jejas lain. Magnesium sulfat dapat meningkatkan kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) pada bayi prematur hingga setara dengan bayi *mature*. Hormon ini memiliki fungsi sentral dalam proses neurogenesis, dendritogenesis, sinaptogenesis, mielinisasi, dan migrasi neuronal.⁸

Magnesium bebas yang masuk pasca pemberian magnesium sulfat antenatal bekerja secara aktif pada reseptor *N-methyl-d-aspartate* (NMDAr) di sel saraf, sehingga mencegah terjadinya rangsangan *glutamate* untuk memulai jalur inflamasi (IL-6, IL-8, IL-1B, TNF-a) yang merusak otak pada kondisi hipoksia. Magnesium mampu mencegah kerusakan demielinisasi aksonal akibat VCAM-1 dan ICAM-1 serta menurunkan aktivitas *caspase-3* dan *caspase-9* yang berlebih pada kondisi hipoksia. Magnesium juga mampu menghambat keluar-masuknya kalsium ke dalam sel sehingga mengakibatkan relaksasi otot polos. Relaksasi ini bermanfaat bagi terjadinya vasodilatasi pembuluh darah otak, khususnya sekitar area paraventricular, sehingga menambah suplai oksigen yang dibutuhkan untuk menjaga sel tidak mengalami kerusakan ataupun kematian.¹

1.2 Rekomendasi Dosis dan Cara Pemberian Magnesium Sulfat Antenatal Terkait Neuroproteksi

Hingga saat ini, terdapat dua strategi pemberian magnesium sulfat antenatal yang disepakati, yaitu:¹⁵⁻¹⁸

a) Empat gram bolus lambat dosis tunggal melalui jalur intravena atau intramuskular

Cara ini dipandang lebih sesuai untuk kasus risiko persalinan prematur di mana bayi belum tentu akan lahir dalam 24 jam, misalnya: *preterm premature rupture of the membranes* (pPROM), *partus prematurus imminens*, dan tindakan *fetal surgery*. Mekanisme neuroproteksi utama yang diharapkan adalah mekanisme stimulasi produksi neurotropik (BDNF, NGF, NT-3, NT-4). Melalui stimulasi neurotropik ini maka maturasi otak serta ketahanannya akan menjadi lebih baik. Mekanisme ini mirip seperti mekanisme pemberian kortikosteroid antenatal untuk merangsang produksi surfaktan paru-paru pada janin prematur. Pada strategi pemberian ini dianjurkan untuk melakukan pemberian ulang magnesium sulfat (seperti poin nomor 2), bila kasus tersebut kemudian masuk ke dalam kondisi persalinan *preterm* yang sudah tidak dapat dipertahankan. Pemberian magnesium sulfat antenatal ulang tersebut ditujukan sebagai blok inflamasi dan apoptosis.

b) Empat gram bolus lambat intravena dilanjutkan 1 gram per jam hingga maksimal 24 jam atau hingga bayi lahir sebelum 24 jam

Cara ini sesuai pada kasus persalinan *preterm* yang sudah tidak dapat dicegah misal persalinan *preterm* fase aktif atau bila terminasi kehamilan atas indikasi medis harus dilakukan dalam waktu kurang dari 24 jam.

1.3. Kekhawatiran Dalam Pemberian Magnesium Sulfat Antenatal

a) Komplikasi berupa depresi napas, henti napas dan henti jantung

Magnesium juga merupakan zat yang berpotensi memblokir kalsium masuk dan keluar sel sehingga dapat berakibat lumpuh otot. Lumpuh otot yang paling dikhawatirkan adalah lumpuh otot di jalur napas dan lumpuh otot jantung. Namun sebenarnya, kelumpuhan otot hanya akan terjadi pada kondisi hipermagnesemia pascapemberian magnesium sulfat. Hipermagnesemia sendiri dapat terjadi hanya bila magnesium sulfat diberikan dalam jumlah yang sangat besar atau durasi pemberian yang sangat lama. Penelitian ilmiah terkait memperlihatkan hipermagnesemia hanya terjadi bila dosis yang masuk telah melebihi 250 g atau masa pemberian telah lebih dari 5 hari. Sedangkan pada konteks neuroproteksi, dosis magnesium sulfat maksimal yang didapatkan pasien hanya berkisar antara 4-28 gram sehingga secara rasional risiko hipermagnesemia relatif rendah, yang artinya peluang terjadinya depresi napas atau henti jantung pun relatif kecil. Kadar magnesium darah pada pemberian dosis 4-28 g akan berada pada kisaran 3-5 mEq/l. Kadar ini jauh dari 7 mEq/l saat refleksi patela mulai hilang; 10 mEq/l saat depresi napas terjadi; 15 mEq/l saat blokade jantung mulai terjadi; dan 25 mEq/l saat henti jantung terjadi. Data di atas sejalan dengan rekomendasi FDA yang menyebutkan bahwa pemberian magnesium sulfat antenatal tergolong sangat aman (kategori A) dan hanya akan berpotensi memberikan efek samping yang buruk bila diberikan lebih dari 5 hari (kategori D).¹⁹⁻²¹

b) Perdarahan postpartum akibat atonia uteri

Efek relaksasi otot yang ditimbulkan oleh magnesium dikhawatirkan terjadi sesaat pascasalin, terlebih bila diberikan hingga sesaat sebelum janin lahir. Relaksasi otot rahim yang berakibat atonia uteri dikhawatirkan berakibat pada terjadinya perdarahan postpartum dini. Sementara itu, pemberian magnesium sulfat antenatal dalam konsep neuroproteksi pada persalinan *preterm* memang paling optimal diberikan hingga saat bayi lahir atau maksimal sampai 24 jam, sehingga hal tersebut menimbulkan kekhawatiran tersendiri. Namun demikian, kekhawatiran ini sebenarnya tidak memiliki dasar bukti ilmiah. Penggunaan magnesium sulfat antenatal dalam konsep neuroproteksi hanya akan memberikan peningkatan kadar magnesium dalam serum darah maternal hingga maksimal 5 mEq/l, sementara untuk kelumpuhan otot besar seperti patela baru akan terjadi setelah kadar magnesium lebih dari 7 mEq/l. Hasil studi literatur juga memperlihatkan pada pemberian magnesium sulfat antenatal dengan durasi kurang dari 24 jam tidak didapatkan peningkatan risiko terjadinya atonia uteri secara bermakna.²²

c) Komplikasi pada neonatus

Beberapa literatur lama mengingatkan akan bahaya paparan magnesium antenatal pada janin sesaat sebelum dilahirkan, di mana pemberian magnesium sulfat antenatal dapat mengakibatkan lemas otot napas neonatus hingga terjadi asfiksia. Namun ternyata perkembangan bukti ilmiah yang ada memperlihatkan sebaliknya. Beberapa metaanalisis memperlihatkan bahwa kekhawatiran akan efek samping pemberian magnesium sulfat antenatal tersebut adalah tidak benar. Kejadian neonatus dengan skor APGAR rendah, sindrom *respiratory distress*, rawat intensif, membutuhkan oksigen kadar tinggi, intubasi hingga penggunaan ventilator mekanik, enterokolitis nekrotikans; tidak berbeda bermakna antara neonatus yang dilahirkan oleh ibu yang mendapatkan pemberian magnesium sulfat antenatal dengan yang tidak mendapatkan.²⁰ Sebagai penutup pada sub-bahasan ini, bahwa pemberian magnesium sulfat antenatal direkomendasikan sebagai neuroproteksi otak janin pada persalinan prematur (24-34 minggu) untuk mencegah *defect neurologis* permanen akibat kelahiran prematur. Cara pemberian yang direkomendasikan adalah 4 gram dilanjutkan 1 gram per jam pada proses persalinan *preterm* yang tidak dapat dihindari lagi atau 4 gram dosis tunggal pada ancaman persalinan *preterm* yang masih mungkin dapat dihindari.¹ Neuroproteksi melalui pemberian magnesium sulfat antenatal dapat mengurangi kejadian *cerebral palsy*. Pemberian magnesium sulfat antenatal pada persalinan *preterm* juga secara bermakna mengurangi bentuk disfungsi sensoris dan motorik serta beberapa bentuk defisit neurologis lain.¹² Bila dikaitkan dengan jumlah persalinan per tahun di Indonesia, maka penerapan neuroproteksi pada persalinan *preterm* dengan pemberian magnesium sulfat antenatal dapat menghindarkan lebih dari tiga ribu generasi penerus bangsa untuk menderita *cerebral palsy* per tahunnya, serta lebih dari 66 ribu kasus untuk dunia.¹⁷

2. Neuroproteksi Terhadap Pertumbuhan Janin terhambat

Pertumbuhan janin terhambat, lebih mengerucut terjadi akibat kegagalan plasentasi atau kerusakan plasenta. Hal tersebut berdampak padaagalnya plasenta menjalankan fungsinya untuk menghantarkan oksigen dan nutrisi yang cukup kepada janin. Sementara faktor lain yang juga dapat mengakibatkan kondisi patologis ini adalah kelainan kongenital, infeksi, malnutrisi, gangguan hormonal, serta gangguan metabolisme *maternal*.²³ Janin dengan taksiran berat kurang dari 10 persentil belum tentu merupakan pertumbuhan janin terhambat, kecuali bila disertai malformasi struktur dan atau malfungsi organ. Kejadian pertumbuhan janin terhambat yang hampir selalu terjadi *preterm* menambah dilema tersendiri dalam pengambilan keputusan klinis. Keputusan klinis untuk melahirkan janin atau menunda hingga *aterm*. Bila terlalu cepat dilahirkan maka risiko prematuritas akan mengancam; sementara bila terlalu lama menunda maka risiko kerusakan organ vital janin yaitu otak, ginjal, jantung, pembuluh darah, dan organ endokrin juga dihadapi.²⁴ Kerusakan organ yang paling dikhawatirkan adalah kerusakan otak karena dapat bersifat permanen. Kerusakan tersebut dapat terjadi dalam derajat

ringan yaitu penurunan intelektualitas, maupun berat seperti *cerebral palsy*. Kerusakan organ lain yang terjadi secara tersembunyi juga merupakan pertimbangan yang harus diperhatikan. Kerusakan ini tidak akan muncul segera setelah lahir melainkan nantinya di usia dewasa. Risiko hipertensi, penyakit jantung, penyakit ginjal, diabetes, dan stroke pada usia dewasa meningkat secara signifikan pada individu yang dilahirkan dengan riwayat hambatan pertumbuhan janin.²⁵ Demikian pula pada berbagai aspek kecerdasan yang telah dibuktikan dari data ilmiah, dijumpai lebih rendah secara bermakna pada individu yang lahir dalam kondisi pertumbuhan janin yang terhambat dibandingkan tanpa riwayat tersebut.²⁶

2.1. Lintasan Waktu Pada Pertumbuhan Janin Terhambat

Plasentasi terjadi dalam beberapa tahapan, namun secara sederhana dipahami sebagai dua gelombang utama plasentasi. Pada masa plasentasi, trofoblas mencari jalur koneksi terhadap arteria spiralis desidua dan kemudian terjadilah *remodeling* vaskular yang menyatukan keduanya. Kegagalan *remodeling* vaskular berakibat terbentuknya pembuluh darah yang kaku dan sempit. Kekakuan dan sempitnya pembuluh darah berakibat hipoksia dan hiponutrisi janin. Tahanan vaskular yang tinggi pada kegagalan *remodeling* vaskular dapat dinilai dengan menggunakan ultrasonografi Doppler velosimetri. Plasentasi yang gagal pada gelombang pertama (umur kehamilan 8-10 minggu) memunculkan tampilan ultrasonografi Doppler velosimetri berupa tampilan spektral takik prediastolik dan indeks pulsatilitas yang tinggi (>1.5) pada pengukuran laju darah. Tampilan ini dinilai pada pemeriksaan ultrasonografi di umur kehamilan 11-13 minggu. Gambaran lain yang dapat dinilai adalah volume plasenta yang kecil, rendahnya laju vaskular dan kepadatan jalinan vaskular pada plasenta, serta panjang janin (CRL) yang lebih pendek. Parameter-parameter tersebut penting untuk dinilai karena intervensi yang dapat dilakukan secara efektif harus segera dilakukan sebelum gelombang kedua plasentasi antara 16-18 minggu terjadi. Intervensi terhadap perbaikan plasenta yang dimulai setelah gelombang kedua selesai relatif tidak efektif. Bila kegagalan plasentasi terjadi melewati gelombang kedua maka akan terjadi kegagalan fungsi plasenta yang permanen yang berakibat hipoksia serta hiponutrisi pada janin. Kondisi patologis ini mengakibatkan pertumbuhan janin yang terhambat. Tampilan-tampilan ultrasonografi yang abnormal dapat mengenali proses pertumbuhan janin terhambat pada umur-umur kehamilan selanjutnya.²⁷

Duktus venosus janin akan memperlihatkan tampilan spektral Doppler yang abnormal yaitu terbaliknya gelombang-A, disertai angka tahanan vaskular yang tinggi pada fase awal pertumbuhan janin yang terhambat. Janin kemudian akan tumbuh di bawah garis kurva pertumbuhan normal, memiliki lingkaran perut yang kecil, serta jumlah cairan ketuban yang sedikit. Janin juga menjadi tidak bugar, yang dapat diperlihatkan dari skor biofisik yang buruk. Kerusakan otak yang terjadi dapat berasal dari kerusakan struktur daerah paraventrikel baik gambaran ekogenik maupun sistik. Perbandingan aliran serebral dan plasenta yang terbalik merupakan gambaran sonografis yang dapat dinilai sebelum kerusakan struktur terjadi. Nilai potong yang mencerminkan kondisi ini adalah nilai rasio tahanan vaskular serebral berbanding plasenta (*C/P ratio*) kurang dari satu. Hal ini terjadi dikarenakan mekanisme proteksi alami tubuh untuk mempertahankan organ paling penting ketika tubuh janin benar-benar dalam kondisi hipoksia, yaitu dengan melakukan redistribusi aliran darah secara lebih deras pada otak dan kelenjar adrenal. Suatu fenomena yang disebut dengan fenomema *brain sparing*. Saat inilah otak janin bisa dikatakan sedang menjerit meminta pertolongan, dan melahirkan bayi adalah keputusan klinis yang terbaik (*timely delivery*) meskipun masih dalam keadaan prematur.²⁸

2.2. Neuroproteksi pada pertumbuhan janin terhambat dengan aspirin dosis rendah

Penggunaan aspirin dosis rendah untuk mencegah pertumbuhan janin terhambat menjadi salah satu isu penting pada bidang fetomaternal. Dalam 10 tahun terakhir setidaknya dijumpai lebih dari lima puluh penelitian dengan topik terkait isu ini. Hasil-hasil penelitian yang dapat diringkas terhadap isu tersebut adalah bahwa memberikan aspirin dosis rendah antara 75-150 mg/hari sebelum umur kehamilan 16 minggu secara bermakna dapat mengurangi kejadian pertumbuhan janin terhambat beserta komplikasi hingga lebih dari separuhnya (RR=0,46; CI:0,33-0,64). Berbeda dengan data di atas, bila intervensi dimulai setelah lewat dari umur kehamilan 16 minggu maka hasilnya tidak signifikan.²⁹

Aspirin dosis rendah yang diberikan disarankan untuk diminum malam hari sebelum tidur dan tidak dalam kondisi perut kosong. Hal ini ditujukan untuk meningkatkan efektivitas terapi serta mencegah efek samping berupa iritasi lambung. Data lain menunjukkan bahwa aspirin dosis rendah dengan cara pemberian seperti di atas selain menurunkan kejadian pertumbuhan janin terhambat, secara signifikan juga dapat menurunkan kejadian preeklamsia dan persalinan *preterm*.³⁰

Aspirin dosis rendah dianjurkan untuk diberikan secara konsisten hingga umur kehamilan 37 minggu. Belum ada data yang menunjukkan bahwa pemberian aspirin dosis rendah ini dapat memberikan efek samping terhadap janin. Pemberian aspirin dosis tinggi (lebih dari 500 mg) pada trimester ketiga dapat mengakibatkan penutupan awal *foramen ovale* dan duktus arteriosus serta mengakibatkan gangguan koagulasi ringan pascasalim. Namun hal ini tidak terjadi pada pemberian aspirin dosis rendah dalam strategi neuroproteksi yang hanya menggunakan dosis 150 mg atau kurang.^{29,30}

2.3. Neuroproteksi Pada Pertumbuhan Janin Terhambat Dengan Asupan Kalori-Protein Seimbang

Hal yang sering menjadi salah kaprah adalah mayoritas masyarakat mengetahui bahwa untuk memperbaiki pertumbuhan janin diperlukan makanan dan minuman yang manis dan berkalori tinggi saja. Padahal pola makan minum tersebut justru tidak akan membantu mencapai apa yang diharapkan dan justru sebaliknya, mengakibatkan kondisi menjadi semakin buruk. Transpor gula pada plasenta terjadi melalui jalur transpor yang difasilitasi, khususnya oleh *transporter* gula tipe-4 (GLUT-4). Asam amino esensial, khususnya arginin, lisin dan taurin bertugas untuk membentuk komponen GLUT-4 tersebut, sehingga tanpa kecukupan protein maka mustahil gula dapat dibawa dalam jumlah yang cukup kepada janin. Lisin sebagai komponen asam amino esensial bila ditinjau tersendiri, terbukti mampu menjadi prekursor yang baik dalam proses pembentukan massa otot melalui jalur aktivitas mTOR, Raptor, dan PRAS-40. Namun perlu diperhatikan, bila hanya protein saja yang diberikan, maka tidak akan terjadi proses anabolisme yang dicetuskan oleh perubahan metabolisme insulin melalui peningkatan aktivitas IGF-1. Yang terjadi justru kenaikan glukagon, sebuah hormon katabolik, sehingga metabolisme keton akan mengakibatkan lipolisis serta destruksi massa otot.³¹

Kesimpulannya adalah memberikan intervensi nutrisi dengan asupan protein dan kalori secara berimbang adalah intervensi nutrisi terbaik dalam tatalaksana kasus pertumbuhan janin terhambat, namun dengan syarat bahwa arus darah pada plasenta dan tali pusat masih menjalankan fungsinya untuk menghantarkan oksigen dan nutrisi dengan baik.

2.4. Neuroproteksi Pada Pertumbuhan Janin Terhambat Dengan Multimikronutrien

Berbagai mikronutrien diperlukan dalam proses tumbuh kembang janin. Kecukupan nutrisi tersebut adalah salah satu poin penting dalam mencegah pertumbuhan janin terhambat. Kondisi defisiensi nutrisi terhadap folat, besi, kalsium, magnesium, vitamin D, vitamin A, vitamin C, vitamin E, vitamin B kompleks, zink, selenium, DHA, EPA serta mikronutrien lainnya telah terbukti secara signifikan meningkatkan kejadian pertumbuhan janin terhambat.^{31,32}

Secara harfiah, kecukupan nutrisi pada janin meliputi suatu proses kompleks yang melibatkan diet ibu, status endokrin dan metabolisme, adaptasi kardiovaskular terhadap proses kehamilan, serta fungsi plasenta. Diet sehari-hari ternyata bukan faktor utama yang menentukan kecukupan mikronutrisi pada ibu hamil. Data penelitian berskala besar melaporkan bahwa persentase ibu hamil di Indonesia dengan insufisiensi atau defisiensi mikronutrien cukup tinggi. Pola makan yang tidak variatif, porsi yang kurang, dan tidak memperhatikan proporsi jenis makanan untuk kecukupan gizi secara benar menjadi salah satu penyebab utama defisiensi nutrisi dan mikronutrien. Budaya makan dengan pola setengah porsi sayur dan buah, seperempat porsi karbohidrat, dan seperempat porsi protein tampaknya masih harus disosialisasikan secara masif dan terus-menerus di masyarakat Indonesia.³³⁻³⁵

Pemahaman mengenai suplementasi mikronutrien pada dosis intervensi atau dosis rumatan rasanya juga belum banyak dimengerti oleh masyarakat dan bahkan tenaga kesehatan. Penegakan diagnosis insufisiensi atau defisiensi nutrisi sering terkendala dengan mahalnya biaya pemeriksaan dan kemampuan laboratorium dalam memeriksa komponen nutrisi tersebut.³⁶

Terkait dengan mikronutrien yang mampu menghambat proses inflamasi serta apoptosis, kombinasi antiinflamasi nutrisi seperti vitamin E, vitamin C, dan zink serta suplementasi DHA dosis tinggi mampu meningkatkan *superoxide dismutase* (SOD) yang mampu menghambat lepasnya NF- κ B dari ikatan I- κ B, sehingga jalur yang mencetuskan pelepasan agen inflamasi khususnya dari sel T-helper tipe 1 yaitu IL-1, IL-6, TNF alfa dapat diminimalisasi dan proses inflamasi dapat dihambat atau dihentikan. Antiinflamasi nutrisi juga terbukti mampu menghambat proses kematian sel atau apoptosis melalui supresi produksi *caspase-3* dan *caspase-9*. Antiinflamasi nutrisi mampu menghambat produksi VCAM-1 sehingga proses demielinisasi yang merusak sinaps saraf dapat dicegah. Pada kesimpulannya, antiinflamasi dan antiapoptosis nutrisi yang merupakan kumpulan mikronutrien yang disuplementasikan pada pertumbuhan janin terhambat tergolong aman dan mampu mendukung proses neuronalisasi, dendritogenesis, sinaptogenesis, mielinisasi, migrasi neuronal, dan pembentukan hormon neurotropik dengan baik.³⁷⁻⁴⁰

PENUTUP

Konsep neuroproteksi antenatal pada kehamilan dengan potensi persalinan *preterm* dan hambatan pertumbuhan janin sudah seharusnya dapat dipahami dan diimplementasikan pada setiap layanan kesehatan ibu hamil di Indonesia. Harapannya adalah bayi yang dilahirkan dapat terhindar dari jejas otak yang permanen, sehingga setiap kehamilan di Indonesia dapat melahirkan insan yang memiliki kesehatan dan kecerdasan yang optimal guna menjadi generasi penerus bangsa yang berkualitas dan unggul.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bachnas MA, Akbar MIA, Dachlan EG, Dekker G. The role of magnesium sulfate (MgSO₄) in fetal neuroprotection. *J Matern Neonatal Med.* 2019;0(0):1–13.
2. Sebire NJ, Sepulveda W. Correlation of placental pathology with prenatal ultrasound findings. *J Clin Pathol.* 2008;61(12):1276–84.
3. Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012;206(4):300–8.
4. Kim MY, Buyon JP, Guerra MM, Rana S, Zhang D, Laskin CA, et al. Angiogenic factor imbalance early in pregnancy predicts adverse outcomes in patients with lupus and antiphospholipid antibodies: Results of the PROMISSE study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):108.e1-14.
5. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):S745–61.
6. Giannubilo S, Tranquilli A. Anticoagulant Therapy During Pregnancy for Maternal and Fetal Acquired and Inherited Thrombophilia. *Curr Med Chem.* 2012;19(27):4562–71.
7. Di Renzo GC, Gratacos E, Kurtser M, Malone F, Nambiar S, Sierra N, et al. Good clinical practice advice: Prediction of preterm labor and preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;144(3):340–6.
8. Bachnas MA, Mose JC, Effendi JS, Andonotopo W. Influence of antenatal magnesium sulfate application on cord blood levels of brain-derived neurotrophic factor in premature infants. *J Perinat Med.* 2014; 42(1):129–34.
9. Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VMG, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(5):1061–77.
10. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013;10(Suppl 1):1–14.
11. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: A systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010;88(1):31–8.
12. Brookfield KF, Elkomy M, Su F, Drover DR, Carvalho B. Optimization of Maternal Magnesium Sulfate Administration for Fetal Neuroprotection: Application of a Prospectively Constructed Pharmacokinetic Model to the BEAM Cohort. *J Clin Pharmacol.* 2017;57(11):1419–24.
13. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group MTF-USC. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG [Internet].* 2007;114(3):289–99.
14. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR, Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO₄) Collaborative Group. Effect of Magnesium Sulfate Given for Neuroprotection Before Preterm Birth. *JAMA.* 2003;290(20):2669.
15. Peebles D, Kenyon AP. Magnesium Sulphate to Prevent Cerebral Palsy following Preterm Birth. *RCOG Sci Impact Pap.* 2014;29:7.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 455: Magnesium Sulfate Before Anticipated Preterm Birth for Neuroprotection. *Obstet Gynecol [Internet].* 2010;115(3):669–71.
17. South Australia Guidelines. Clinical Guideline: Magnesium sulphate for neuroprotection of the fetus in women at risk of preterm birth. 2019.
18. WHO. WHO recommendation on the use of magnesium sulfate for fetal protection from neurological complications. 2015;1–7.
19. Bain E, Middleton P, Yelland L, Ashwood P, Crowther C. Maternal adverse effects with different loading infusion rates of antenatal magnesium sulphate for preterm fetal neuroprotection: the IRIS randomised trial. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2014;121(5):595–603.

20. Zeng X, Xue Y, Tian Q, Sun R, An R. Effects and Safety of Magnesium Sulfate on Neuroprotection. *Medicine*. 2016;95(1):e2451.
21. García Alonso L, Pumarada Prieto M, González Colmenero E, Concheiro Guisán A, Suárez Albo M, Durán Fernández-Feijoo C, et al. Prenatal Therapy with Magnesium Sulfate and Its Correlation with Neonatal Serum Magnesium Concentration. *Am J Perinatol*. 2018;35(2):170–6.
22. Héman LM, Linden PJQ Van Der. Does magnesium sulfate increase the incidence of postpartum hemorrhage? A systematic review. *Open J Obstet Gynecol*. 2011;01(04):168–73.
23. Schoots MH, Gordijn SJ, Scherjon SA, van Goor H, Hillebrands JL. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta*. 2018;153–61
24. Longtine MS, Nelson DM. Placental dysfunction and fetal programming: The importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition. *Semin Reprod Med*. 2011;29(3):187-96.
25. Barker DJP. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006 Jun;49(2):270–83.
26. Galan HL. Fetal Growth Restriction. In: *Protocols for High-Risk Pregnancies: An Evidence-Based Approach: Sixth Edition*. John Wiley and Sons Inc.; 2015.
27. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: A longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(6):564-70.
28. Luria O, Bar J, Kovo M, Malinger G, Golan A, Barnea O. The role of blood flow distribution in the regulation of cerebral oxygen availability in fetal growth restriction. *Med Eng Phys*. 2012 Apr;34(3):364–9.
29. Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2017;38:48-58.
30. Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):110–20.
31. Bloomfield FH, Spiroski AM, Harding JE. Fetal growth factors and fetal nutrition. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2013;18(3):118-23.
32. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: Nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):614–20.
33. Khor GL. Micronutrient status and intervention programs in Malaysia. *Food Nutr Bull*. 2005;26(2):S281-5
34. Saraswati E, Sumarno I. Risiko Ibu Hamil Kurang Energi Kronis (KEK) dan Anemia untuk Melahirkan Bayi dengan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR). *Jurnal Penelitian Gizi dan Makanan*. 1998.
35. Castrogiovanni P, Imbesi R. The role of malnutrition during pregnancy and its effects on brain and skeletal muscle postnatal development. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*. 2017;2:30.
36. WHO. WHO | New guidelines on antenatal care for a positive pregnancy experience. WHO. 2016.
37. WHO. Good maternal Nutrition The best start in life. WHO. 2016.
38. Lowensohn RI, Stadler DD, Naze C. Current Concepts of Maternal Nutrition. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(7):413-26.
39. Godfrey K, Robinson S, Barker DJP, Osmond C, Cox V. Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. *Br Med J*. 1996;312(7028): 410–4.
40. Szwajcer EM, Hiddink GJ, Koelen MA, van Woerkum CMJ. Nutrition awareness and pregnancy: Implications for the life course perspective. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;135(1):58-64.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF SEVERE AND VERY SEVERE PNEUMONIA IN INFANTS AND CHILDREN IN DR. SOETOMO HOSPITAL SURABAYA

Hedi Mustiko MD, Retno Asih Setyoningrum MD

*Department of Pediatrics Faculty of Medicine Universitas Airlangga / Soetomo General Academic Hospital
Surabaya - Indonesia*

Abstract

Background: Childhood pneumonia is a leading cause of mortality and morbidity in developing countries. World Health Organization (WHO) stated that pneumonia is the cause of mortality of around 1.2 million children under 5 years per year. The high incidence of very severe pneumonia cases with preventable risk factors become the background of this study.

Purpose: The aim of our study was to describe clinical and epidemiological characteristics of severe and very severe pneumonia in infants and children.

Methods: This is a descriptive cross-sectional study. The study were conducted from January 2017 to December 2018. We obtained clinical and demographic data of each patient based on medical records. The diagnosis of pneumonia was made clinically based on the Indonesian Ministry of Health criteria. Prematurity was defined as babies born with gestational age less than 37 weeks, low birth weight was defined as babies with birth weight less than 2500 grams. The nutritional status of children is clinically and anthropometrically evaluated using 2006 WHO curve of weight-by-age.

Results: A total of 465 patients were diagnosed with pneumonia during 48 months study. 212 patients were excluded and 253 pneumonia patients met the inclusion criteria, 140 patients with very severe pneumonia and 113 patients with severe pneumonia. Among 253 patients, 141 were boys. 125 patients were 2-5 months of age. 71 patients were born with low birth weight and 62 patients had history of preterm birth. There were 86 patients receiving exclusive breastfeeding and 138 patients with complete immunization status. There were 131 patients with moderate and severe malnutrition, and 127 patients with comorbidity factors. 94 patients developed pneumonia with suspected bacterial causative agents.

Conclusion: Lower age, prematurity, low birth weight, poor nutritional status, exclusive breastfeeding, comorbidities, and suspected bacterial causative agents are common characteristics of severe and very severe pneumonia in infants and children in Dr. Soetomo Surabaya.

Keywords : *Pneumonia, very severe, characteristic, descriptive epidemiology*

Introduction

Childhood pneumonia is a leading cause of mortality and morbidity in developing countries.¹ World Health Organization (WHO) declares pneumonia as the cause of mortality of around 1.2 million children under 5 years per year.² The incidence of pneumonia in children under 5 years of age is 150 million cases per year, worldwide.³ About 7-13% of pneumonia are very severe pneumonia. Based on the 2012 Indonesian Demographic Health Survey (Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia/SDKI), the under-five years mortality rate due to pneumonia in Indonesia was 40 per 1000 live births.⁴

Characteristics identification of severe and very severe pneumonia can be used as a predictor of pneumonia cases. It can be useful in the management and evaluation of patients as well as a function of community therapy.⁵ A study in Egypt showed that maternal age and education, vaccination status, indoor air pollution and exposure to cigarette smoke are factors that affecting the incidence of severe pneumonia in infants and children.⁶ Study by Sudarwati, *et al.* at Hasan Sadikin Hospital Bandung showed that malnutrition, prematurity and the presence of comorbidities such as infection with Human Immunodeficiency Virus (HIV), congenital heart disease, cerebral palsy, and tuberculosis are factors that affect the incidence of pneumonia in children with high mortality rates.⁷

The aim of our study was to describe clinical and epidemiological characteristics of severe and very severe pneumonia in infants and children in Dr. Soetomo Hospital, Surabaya.

Methods

1. Patients

The study was carried out on 2-59 months old children with severe and very severe pneumonia admitted in Respiriology Ward and Pediatric Intensive Care Unit (PICU), Department of Pediatrics Dr. Soetomo Hospital, Surabaya from January 2017-December 2018. The patients were excluded if they had hospital acquired pneumonia, tuberculosis, aspiration pneumonia and incomplete medical data record.

2. Methods

This is a descriptive cross-sectional study. The study were conducted from January 2017 to December 2018. Ethical Committee in Health Research Dr. Soetomo General Hospital Surabaya approved the protocol of this study with ethical clearance number 1536/KEPK/IX/2019. Clinical and demographic data of every patient was obtained from medical records.

3. Operational Definition

Diagnosis of pneumonia was made clinically based on the Indonesian Ministry of Health criteria. Diagnosis was confirmed by chest radiological examination and then classified into severe pneumonia and very severe pneumonia. Prematurity was defined as babies born with gestational age less than 37 weeks, low birth weight was defined as babies with birth weight less than 2500 grams. The nutritional status of children is clinically and anthropometrically evaluated using the 2006 WHO curve of weight-by-age. The suspected causative agent for pneumonia was assessed using the Bacterial Pneumonia Score, suspected bacterial causative agents is stated if the BPS value was >4.

4. Statistical Analysis

SPSS ver. 12.0 was used for statistical analysis. The variables in nominal or ordinal scale were expressed as frequency distributions. For contingency analysis, the Chi-square test or Fisher's exact test was used, assuming a significance level of 0.05 to reject the null hypothesis.

Results

A total of 465 patients were diagnosed with pneumonia during 48 months study. 212 patients were excluded and 253 pneumonia patients met the inclusion criteria, 140 patients with very severe pneumonia and 113 patients with severe pneumonia. The characteristic of subject are showed in Table 1.

Table 1. Characteristics of Children with Severe and Very Severe Pneumonia

Characteristics	n	(%)
Age		
• 2-5 months	125	49.4
• 6-59 months	128	50.6
Gender		
• Male	141	55.7
• Female	112	44.3
Low Birth Weight		
• LBW	71	28.1
• No LBW	182	71.9
Prematurity		
• Premature	62	24.5
• Aterm	191	75.5
Exclusively Breastfed		
• Yes	86	34
• No	167	66
Immunization Status		
• Complete	138	54.5
• Uncomplete	115	45.5
Nutritional Status		
• Moderate/severe malnutrition	131	51.8
• Normal	122	48.2
Comorbidity		
• With Comorbid	127	50.2
• Without Comorbid	126	49.8
Cigarette Smoke Exposure		
• Yes	155	61.3
• No	98	38.7
Socioeconomic Status		
• Low	19	7.5
• High	234	92.5
Maternal Education Background		
• Low	32	12.6
• High	221	87.4
Family members		
• <7 persons	222	87.7
• ≥7 persons	31	12.3
Maternal age		
• <19 years	17	6.7
• ≥19 years	236	93.3
Causative agents		
• Bacterial	94	37.2
• Nonbacterial	159	62.8

Sample of this study consisted of 141 boys and 112 girls. 125 patients were in 2-5 months of age. Patients with history of LBW birth were 71 patients and 62 patients had history of preterm birth. 86 patients were exclusively breastfed and 138 patients had complete vaccination status. There were 131 patients with moderate and severe malnutrition, and 127 patients with comorbidities. 17 patients had mothers under 19 years of age. There were 19 patients with family income below Rp. 825.000 per month. 32 patients have mothers with primary education and 31 patients live at home with 7 or more family members. 94 patients developed pneumonia with suspected bacterial causative agents.

Discussion

In this study, diagnosis of pneumonia is made based on clinical and radiological criteria established by Indonesian Ministry of Health. Among these patients, 44.6% were classified as severe cases and 55.4% were classified as very severe cases.

With regard to the sociodemographic variables, majority of the children were under 2 years of age, which is consistent with other studies that indicated low age as a risk factor for pneumonia and highlighted the anatomical peculiarities of the airways and immunological immaturity in this group.⁸

Study by Sonego *et al.* of 12,279 pediatric patients showed that children under 2 months of age had significant relationship with an increased risk of death from Acute Lower Respiratory Infections with an odds ratio (OR) of 5.22 (1.70-16.03).⁹ However, because of the large number of nursing children in the study, a group in which suspected nonbacterial respiratory infections are frequent, it is difficult to differentiate nonbacterial and bacterial pneumonia, and therefore some patients diagnosed with CAP may have had viral infections that were treated as bacterial pneumonia.

Family income with minimum wage and low maternal education levels reflect the low socioeconomic status of the population studied and are known as risk factors for pneumonia.¹⁰ Study by Murray *et al.* showed a significant relationship between socioeconomic status and the incidence of very severe pneumonia with OR 2.8 (95% CI 1.1-7) for the high-income group compared to the low-income group.¹¹ The profile of the study population may have contributed to the delay in seeking medical care, considering that 7.2% of the children had their first consultation. Delay in seeking medical care implies worse prognosis of pneumonia.

As observed in Table 1, 51.8% of the children hospitalized due to pneumonia had low or very low weight for their age according to this ratio. The association between malnutrition and infectious diseases is well documented, and most of our patients were malnourished. This finding can be attributed to socioeconomic condition in Indonesia. A study indicated that a low weight-for-age was associated with severe lower respiratory infections in developing countries.¹² A metaanalysis by Jackson *et al.* from six developing countries also reported a significant relationship between malnutrition and the risk of severe acute LRTI using multivariate analysis with an OR metaestimate of 4.5 (95% CI 2.1 to 9.5).¹³

WHO recommends the expansion of the vaccination to decrease the incidence of pneumonia in children. A metaanalysis by Jackson *et al.* in five developing countries also reported a significant relationship between incomplete vaccination status and the incidence of severe acute LRTI with an OR metaestimate of 1.8 (95% CI 1.3-2.5).¹³

A metaanalysis of several randomized clinical trials showed a decrease in pneumonia cases both clinically and radiologically after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine (PCV).¹⁴ Despite relatively high vaccination coverage in Indonesia, the percentage of children categorized as unvaccinated in this study (45.5%) deserves attention to re-assess the data.

Conflicts of Interest

No potential conflicts of interest in this study were reported.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ.* 2008;86:408-16.
2. WHO, 2013. Pocket book of hospital care for children. Guidelines for the management of common illness. Geneva: WHO Press, p.75-86.
3. Puligandla PS, Laberge JM. Respiratory infections: pneumonia, lung abscess, and empyema. *Semin Pediatr Surg.* 2008;17:42-52.

4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2015. Pedoman tatalaksana pneumonia balita. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, Jakarta.
5. Rao M, Kumar R dan Deepti B, 2017. The clinical profile of severe pneumonia and study if the role of risk factors associated with severe pneumonia in children aged between 6 months to 5 years. *Sch. J. App. Med. Sci*, 5:3238-3247
6. Azab SF, Sherief LM, Saleh SH, Elsaeed WF, Elshafie MA, Abdelsalam SM. Impact of the socioeconomic status on the severity and outcome of community-acquired pneumonia among Egyptian children: a cohort study. *Infect Dis Poverty*. 2014;3:14.
7. Sudarwati S, Kartasasmita CB, Ghrahani R, Wulandari DA, Suardi AU dan Nataprawira HM, 2010. Risk factors and underlying diseases for fatal severe pneumonia. *Paed Resp Revs*, 11:S113.
8. Agweyu A, Lilford RJ, English M. Appropriateness of clinical severity classification of new WHO childhood pneumonia guidance: a multi-hospital, retrospective, cohort study. *Lancet Glob Health*. 2018;6:e74-e83.
9. Sonogo M, Pellegrin MC, Becker G, Lazzarini M. Risk factors for mortality from acute lower respiratory infections (ALRI) in children under five years of age in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2015;10:e0116380.
10. Chen E, Martin AD, Matthews KA. Trajectories of socioeconomic status across children's lifetime predict health. *Pediatrics*. 2007;120:e297-303.
11. Murray EL, Brondi L, Kleinbaum D, McGowan JE, Van Mels C, Brooks WA, et al. Cooking fuel type, household ventilation, and the risk of acute lower respiratory illness in urban Bangladeshi children: a longitudinal study. *Indoor Air*. 2012;22:132-9.
12. Saha S, Hasan M, Kim L, Farrar JL, Hossain B, Islam M, et al. Epidemiology and risk factors for pneumonia severity and mortality in Bangladeshi children <5 years of age before 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction. *BMC Public Health*. 2016;16:1233.
13. Jackson S, Mathews KH, Pulanic D, Falconer R, Rudan I, Campbell H, et al. Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children: a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J*. 2013;54:110-21.
14. Pavia M, Bianco A, Nobile CG, Marinelli P, Angelillo IF. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2009;123:e1103-10.

SERUM LEVEL OF 25-HYDROXYVITAMIN D IN CHILDREN WITH EPILEPSY RECEIVING LONG-TERM ANTIEPILEPTIC TREATMENT COMPARED TO HEALTHY CHILDREN

Chasan Ismail, Roedi Irawan, Darto Saharso

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Universitas Airlangga / Soetomo General Academic Hospital, Surabaya - Indonesia

ABSTRACT

Background: Long-term treatment with antiepileptic drugs (AED) requires monitoring of potential side effects, one of them is the decreasing in serum vitamin D level. Low serum vitamin D level is also a global health problem in healthy children. There are conflicting results regarding the low serum vitamin D level in epileptic children due to treatment with AED. **Purpose:** This study aimed to compare serum vitamin D level between healthy children and children with epilepsy receiving long-term AED treatment in Soetomo General Hospital. **Methods:** This was a cross-sectional study conducted in the pediatric neurology clinic of Soetomo general academic hospital from August 2018 to July 2019. Subjects are children ages 2-18 years with epilepsy receiving AED treatment for over 6 months (n=22), with healthy children as control (n=22). Peripheral serum 25-hydroxyvitamin D level were measured using enzyme-linked fluorescence assay (ELFA) method. The differences of those groups were analyzed by comparing the mean of 25-hydroxyvitamin D level of both groups using Anova and T-test (95% CI). **Results:** Low serum vitamin D level were identified in 27% children with epilepsy and 13% healthy children. The mean of serum 25-hydroxyvitamin D level in children with epilepsy and healthy children was 21.5 ng/ml (SD 8.41) and 34.3 ng/ml (SD 10.09), respectively. There was a significant difference between groups ($p < 0.05$). **Conclusion:** Children with epilepsy receiving long-term AED treatment have lower level of serum 25-hydroxyvitamin D than healthy children.

Keywords: epilepsy, antiepileptic drugs, 25-hydroxyvitamin D.

INTRODUCTION

Epilepsy is one of the pediatric neurology health problem in Indonesia. The incidence of new epilepsy cases in Soetomo academic hospital is 103 cases in 2013.¹ Long-term treatment with antiepileptic drugs (AED) requires monitoring of potential side effects, one of them is the decreasing in serum vitamin D level.² Low serum vitamin D level is also a global health problem. Long-term consumption of AED is considered as a risk factor for vitamin D deficiency.³ Vitamin D has been known to have an important role in bone growth.⁴ Deficiency or insufficiency of vitamin D in children results in impaired linear bone growth. Several studies have shown decrease in vitamin D level due to the administration of antiepileptic drugs that affected growth of the children.⁵ Body height is a results of complex process of chondrocyte proliferation, chondrocyte hypertrophy, and endochondral ossification of bone growth plates which are influenced by various factors, such as vitamin D.⁶

Short stature is significantly more prevalent in children with epilepsy undergoing long-term antiepileptic treatment than the normal population.⁷ Short stature in children is big problem due to the risk of psychological and economic problem in the future.⁸ According to the stunting syndrome theory, a child with short stature will give birth to a baby with a low body length and small head circumference, causing a decline in intelligence in the next generation.⁶ Thus, low serum vitamin D level in children with epilepsy may affect the quality of the next generation in the future.⁸

The aim of this study is to compare serum vitamin D level between healthy children and children with epilepsy receiving long-term AED treatment in Soetomo general hospital.

PATIENTS AND METHODS

This is a comparative cross-sectional study conducted from August 2018 to July 2019 in Soetomo General Hospital, Surabaya. The protocol was approved by Ethics Committee of Health Research Soetomo General Hospital Surabaya.

Subjects are children ages 2-18 years with epilepsy receiving AED treatment for over 6 months (n=22). The patients were excluded if they were overweight, obese, wasted, severely wasted, had moderate or severe malnutrition, bone mineralization disease, poor compliance on AED, and severe neurological dysfunction. Patients with vitamin D supplementation were also excluded. The family member of pediatric resident was recruited as healthy children on control group. Comprehensive informed consent was obtained from each legal representative of the patient.

Measurement of Serum 25-Hydroxyvitamin D Level

Serum 25-hydroxyvitamin D level from peripheral blood was measured using enzyme-linked fluorescence assay (ELFA) method with VIDAS® reagent. Vitamin D status is determined based on serum 25-hydroxyvitamin D level according to the Endocrine Society (deficiency <20 ng/ml, insufficiency 20-29 ng/ml, and deficiency >29 ng/ml).

Statistical Analysis

SPSS version 21.0 was used for statistical analysis. Chi-Square was used to evaluate data comparison between groups. Saphiro-Wilk test was used to assess data distribution. Anova and T-test were used for comparison of mean serum 25-hydroxyvitamin D level and vitamin D status between groups (p-value <0.05).

RESULTS

46 children were participated in this study, but wo children were excluded because of technical difficulty on blood sample collection and insufficient of blood sample volume. Subjects were divided into two groups, children with epilepsy receiving AED for more than 6 months (n=22) and healthy children group (n=22). There was no difference in age, sex, milk consumption, mother educational background, and serum calcium level between groups. There was significant difference of hemoglobin level between groups. Based on Saphiro-Wilk test, data distribution between groups was normal (p>0.05). The characteristics of subjects are shown in Table 1.

Table 1. Baseline Characteristics of the Subjects

Characteristic	Children with Epilepsy	Healthy Children	p*
Mean age (year ± SD)	8.5 ± 3.87	8.2 ± 3.79	0.429
Sex (boy:girl)	15:7	15:7	0.627
AED (n/%)			-
Phenytoin	5/23	0	
Phenobarbital	1/4	0	
Valproic acid	5/23	0	
Phenytoin + phenobarbital	6/27	0	
Phenytoin + valproic acid	1/4	0	
Phenobarbital + valproic acid	4/19	0	
Milk consumption per day (n)			0.326
<200 ml	9	4	
200-<500 ml	6	8	
500-<1000 ml	7	9	
≥1000 ml	0	1	
Mother educational background (n/%)			0.533
Junior high school	6/27	3/14	
Senior high school	11/50	13/59	
University	5/23	6/27	
Mean duration of AED (month ± SD)	13.5 ± 5,67	0	-
Mean hemoglobin level (Z score ± SD)	-1.5 ± 0.93	-0.8 ± 1.91	0.016
Mean serum calcium level (mg/dl ± SD)	9.0 ± 0.55	9.4 ± 0.49	0.342

* Statistical analysis using Chi-Square test

Serum 25-hydroxyvitamin D level was measured in Clinical Pathology Laboratory of Soetomo General Academic Hospital. There was a significant difference in serum 25-hydroxyvitamin D level and vitamin D status between groups ($p < 0.05$). The results of serum 25-hydroxyvitamin D level and vitamin D status in both groups are shown in Table 2.

Table 2. The Mean of Serum 25-Hydroxyvitamin D Level

Characteristic	Children with Epilepsy	Healthy Children	P
Mean of 25(OH)D level (ng/ml \pm SD)	21,5 \pm 8,41	34,3 \pm 10,09	0.000*
Vitamin D status (n/%)			0.001**
Sufficient	2/9	14/64	
Insufficient	14/64	5/23	
Deficient	6/27	3/13	

Statistical analysis with *T-test and **Anova test

DISCUSSION

Low level of serum vitamin D are one of the health problems in children. Previous study examined serum 25-hydroxyvitamin D level at 48 districts in Indonesia to determine the prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in child population. Vitamin D insufficiency occurs in 38.76% children, while vitamin D deficiency occurs in 1.08% children.⁹ The result of this study showed that vitamin D insufficiency and deficiency are more prevalent in children with epilepsy receiving long-term AED treatment than in the healthy subjects in control group.

There are still different of opinions regarding the decrease of vitamin D level in children with epilepsy who are given long-term antiepileptic drugs. Several studies have concluded that the use of antiepileptic drugs is associated with low serum vitamin D level. However, other studies have produced different conclusions which stated that there is no association between the consumption of antiepileptic drug and serum 25-hydroxyvitamin D level.¹⁰ As seen in this study, there was a significant difference of serum 25-hydroxyvitamin D level between children receiving long-term AED treatment and control group.

Fong compared serum 25-hydroxyvitamin D level in children with epilepsy receiving long-term AED treatment and healthy children in Malaysia. The study proved that there was significant difference between groups.³ Vitamin D level are influenced by several factors, one of them is the process of vitamin D degradation. Long-term administration of antiepileptic drugs activates pregnane X receptors which increase the enzyme activity of CYP24A1 and CYP3A4. The increasing activity of CYP24A1 and CYP3A4 enzymes results in higher vitamin D catabolism rate. Several studies have suggested that many antiepileptic drugs affect the activity of CYP24A1 and CYP3A4, thus increasing their activity.¹¹ This enzyme inducing process thereby reducing vitamin D level in the blood.¹²

Study by Babayigit study showed different results. The study also compared serum 25-hydroxyvitamin D level in children with epilepsy receiving long-term AED treatment and healthy children. Data found that administration of long-term AED in children with epilepsy was not significantly reduce serum vitamin D level compared to healthy children. It is suspected that compensation mechanism of vitamin D catabolism preserve the serum 25-hydroxyvitamin D level in normal range.¹⁰

There were several limitations of this study, such as relatively small number of subjects. But from this study we can conclude that children with epilepsy receiving long-term AED treatment have lower level of serum 25-hydroxyvitamin D than healthy children.

Conflicts of Interest

No potential conflict of interest in this study.

Acknowledgments

We thank or colleague Ni Luh Suwasanti for the measurement of serum 25-hydroxyvitamin D level in all subjects.

DAFTAR PUSTAKA

1. Andrianti PT, Gunawan PI, Hoesin F. Profile of Epilepsy in Children and its Treatment Result in Dr Soetomo General Hospital. *Sari Pediatri*. 2016;18:34-9.
2. Harivenkatesh N, Haribalaji N, David DC, Kumar CP. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in a Tertiary Care Hospital in India. *Clin Neuropharmacol*. 2015;38:1-5.
3. Fong CY, Riney CJ. Vitamin D Deficiency Among Children with Epilepsy in South Queensland. *J Child Neurol*. 2014;29:368-73.
4. Jones G. Extrarenal Vitamin D Activation and Interactions Between Vitamin D2, Vitamin D3, and Vitamin D Analogs. *Annu Rev Nutr*. 2013;33:23-44.
5. Misra A, Aggarwal A, Singh O, Sharma S. Effect of Carbamazepine Therapy on Vitamin D and Parathormone in Epileptic Children. *Pediatr Neurol*. 2010;43:320-4.
6. Millward DJ. Nutrition, Infection and Stunting: The Roles of Deficiencies of Individual Nutrients and Foods, and of Inflammation, as Determinants of Reduced Linear Growth of Children. *Nutr Res Rev*. 2017;1-23.
7. Guo CY, Ronen GM, Atkinson SA. Long-Term Valproate and Lamotrigine Treatment May be a Marker for Reduced Growth and Bone Mass in Children with Epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42:1141-7.
8. Bullinger M, Quitmann J, Power M, Herdman M, Mimoun E, DeBusk K, et al. Assessing The Quality of Life of Health- Referred Children and Adolescents with Short Stature: Development and Psychometric Testing of The QoLISSY Instrument. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:76.
9. Valentina V, Sri N, Andarwulan N. Asupan Kalsium Dan Vitamin D Pada Anak Indonesia Usia 2 – 12 Tahun. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*. 2014;25:83-9.
10. Babayigit A, Dirik E, Bober E, et al., 2006. Adverse Effects of Antiepileptic Drugs on Bone Mineral Density, *Pediatr. Neurol.*; vol. 35, no 04: pp.177-81.
11. Xin-He, Jiang P, Zhu W, Xue Y, Li H, Dang R, et al. Effect of Antiepileptic Therapy on Serum 25(OH)D3 and 24,25(OH)2D3 Level in Epileptic Children. *Ann Nutr Metab*. 2016;68:119-27.
12. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug-Vitamin D Interactions. *Nutr Clin Pract*. 2013;28:194-208.

CONGENITAL ANALBUMINEMIA

Putu Adi Santosa, Anik Widijanti, Hani Susianti, Sherly Intanwati, Rossy Meilani.

Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya,
RSUD dr. Saiful Anwar Malang

ABSTRAK

Congenital analbuminemia (CAA) merupakan kelainan *autosomal resesif* yang langka, disebabkan oleh adanya kelainan pada kromosom nomor 4 yang mengodekan albumin. CAA ditandai dengan kadar serum albumin yang sangat rendah atau bahkan tidak ada. CAA didefinisikan sebagai kadar serum albumin <1 g/l dengan fungsi liver normal dan tanpa *protein loss*. Prevalensi CAA diperkirakan kurang dari 1 kasus per 1 juta kelahiran.

Kasus anak laki-laki berusia 10 tahun, dengan keluhan edema menyeluruh. Edema memberat sejak 1 bulan sebelumnya. Dua tahun sebelumnya pasien pernah didiagnosis dengan sindrom nefrotik, kemudian menjadi *protein-losing enteropathy*. Tidak ada keluhan batuk ataupun diare. Pasien memiliki riwayat alergi makanan. Pemeriksaan fisik: tampak sakit sedang, nilai *Glasgow Coma Scale* (GCS) $E_4V_5M_6$, tekanan darah 90/50 mmHg, nadi 120x/menit, laju pernafasan 30x/menit, *palpebral edema*, *shifting dullness*, undulasi (+), edema *nonpitting* pada ekstremitas. Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan leukositosis (neutrofilia), apusan darah tepi menunjukkan eritrosit hipokromik mikrositer anisositosis. Serum AAT 246 mg/dl, serum besi 28 µg/dl, TIBC 411 µg/dl, saturasi transferin 7%, IgE total 775,90 U/ml, serum GGT 88 U/l. Hasil *Serum Protein Electrophoresis* (SPE) menunjukkan hipoalbuminemia (1,4 g/dl), hipogammaglobulin (0,21 g/dl), total protein 2,91 g/dl. Hasil foto toraks menunjukkan pneumonia dengan efusi pleura *dextra* minimal. *Overestimasi* kadar serum albumin disebabkan pada metode *bromocresol green* (BCG), di mana alfa dan beta globulin terukur sebagai albumin. Kondisi CAA diperberat dengan alergi sehingga klinis mengarah kepada malnutrisi.

Data klinis dan laboratorium menunjang diagnosis CAA disertai sepsis dan anemia defisiensi besi. Saran penatalaksanaan terdiri dari kultur darah, pemeriksaan kadar *procalcitonin*, biopsi limfonodi inguinal, analisis sekuens DNA, serta analisis cairan pleura dan cairan asites.

Kata kunci: *congenital analbuminemia*, sepsis, anemia defisiensi besi

ABSTRACT

Congenital analbuminemia (CAA) is a rare autosomal recessive disorder, characterized by the absence or very low level of serum albumin (*human serum albumin/HSA*) as a result of defect on chromosome 4 which encodes albumin. It is defined as albumin level <1 g/l with normal liver function and the absence of protein loss.^{1,2} Estimated CAA prevalence is less than 1 in 1 million.

A 10-year-old boy suffered from generalized edema that got worsened since last month. The patient had been misdiagnosed with nephrotic syndrome 2 years earlier, and then became protein-losing enteropathy. Neither cough nor diarrhea were reported. The patient had history of food allergy. Physical examination showed moderately ill condition, *Glasgow Coma Scale* (GCS) score $E_4V_5M_6$, blood pressure 90/50 mmHg, pulse 120 x/min, respiratory rate 30x/min, palpebral edema, shifting dullness, undulation (+), with nonpitting edema on the extremities. Laboratory findings: leukocytosis (neutrophilia), peripheral blood smear showed hypochromic microcytic anisocytosis erythrocyte. AAT serum 246 mg/dl, GGT serum: 88 U/l, iron serum 28 µg/dl, TIBC 411 µg/dl, transferrin saturation 7%, total IgE 775,90 U/ml. Serum Protein Electrophoresis (SPE) results were hypoalbuminemia (1,4 g/dl), hypogammaglobulinemia (0,21 g/dl), and total protein 2,91 g/dl. Chest X-ray showed pneumonia with minimal right pleural effusion. Overestimation of serum albumin level was caused by alpha and beta globulin that were detected as albumin in bromocresol green (BCG) methods. CAA aggravated with by allergy caused malnutrition in this patient.

These data support the diagnosis of CAA with sepsis and iron deficiency anemia. Suggestion for the management consist of blood culture, procalcitonin level measurement, inguinal lymph node biopsy, DNA sequence analysis, also analysis of pleural and ascites fluid.

Key word : congenital analbuminemia, sepsis, iron deficiency anemia

PENDAHULUAN

Congenital analbuminemia (CAA) merupakan kelainan *autosomal resesif* yang langka, disebabkan oleh adanya kelainan pada kromosom 4 yang mengode albumin. CAA ditandai dengan kadar serum albumin (*human serum albumin*/HSA) yang sangat rendah atau bahkan tidak ada. Kelainan ini secara konvensional didefinisikan sebagai kadar serum albumin <1 g/dl dengan fungsi liver normal dan tanpa disertai dengan *protein loss*^{1,2}. Insiden CAA diperkirakan kurang dari 1 kasus setiap 1 juta kelahiran hidup, tanpa predileksi terhadap jenis kelamin dan ras. Dari 39 kasus yang ditemukan, 16 kasus di antaranya terjadi pada anak³.

Walaupun secara fisiologis fungsi HSA sangat beragam⁴, kondisi ketiadaan albumin ini relatif masih dapat ditoleransi oleh tubuh, kecuali pada kasus yang disertai dengan hiperlipidemia, edema minor, dan *fatigue*. Umumnya penderita analbuminemia hanya menunjukkan beberapa gejala ringan^{3,5,6}. Gejala yang relatif ringan ini disebabkan oleh adanya mekanisme kompensasi berupa peningkatan protein plasma yang lain oleh biosintesis hati^{7,8}. CAA disebabkan oleh kegagalan gen membuat kode HSA yang berlokasi di kromosom 4 dan terpisah menjadi 15 *exon* oleh 14 *intron* yang mengintervensi⁹. Identifikasi dari mutasi multipel yang menyebabkan analbuminemia menunjukkan bahwa penyakit ini merupakan kelainan genetik heterogenous. Enam dari rangkaian mutasi ini menunjukkan keterlibatan *stop codons*¹⁰⁻¹³, dan dua di antaranya menyebabkan *splicing defect* sehingga menyebabkan terminasi prematur pada translasi^{14,15}. Kesemuanya dapat ditemukan pada fase *homozygous*.

Diagnosis CAA didasarkan pada anamnesis, temuan klinis, serta pemeriksaan laboratorium. Gejala klinis yang timbul pada CAA tidak terlalu spesifik, meliputi edema ringan, hipotensi dan *fatigue* dengan disertai hiperlipidemia atau hiperkolesterolemia dan peningkatan titer kolesterol LDL^{1,3}. Penurunan kadar albumin terkompensasi oleh tekanan darah yang rendah dan peningkatan kadar serum globulin, yang diasumsikan dapat menggantikan fungsi albumin sebagai protein pembawa^{1,3}. Kondisi ini sangat langka, meskipun prevalensi yang sebenarnya mungkin tidak diketahui dengan pasti dikarenakan gejalanya yang tidak khas dan asimtomatis. Sampai saat ini, sekitar 51 kasus dilaporkan di seluruh dunia pada 43 keluarga dan dicatat kronologisnya pada register kasus analbuminemia⁴.

Diagnosis klinis berdasarkan kadar albumin yang rendah dengan hampir tidak ditemukannya *band* albumin sama sekali pada pemeriksaan *serum protein electrophoresis* (SPE) konvensional, tanpa adanya *protein loss* dari ginjal ataupun saluran cerna, disfungsi liver, atau penyebab yang lebih jarang seperti kelainan neurologis berupa *early-onset ataxia* disertai *apraxia ocular motor*. Pada umumnya, albumin tidak selalu benar-benar tidak ditemukan pada penderita, namun masih ada tetapi dengan kadar yang rendah yaitu sekitar 0,1–1,0 g/l^{3,4,9,10}. CAA merupakan kelainan *autosomal resesif* yang diturunkan dari *abnormal albumin allele* dari kedua orang tua. Kondisi ini muncul secara *homozygous* atau *compound heterozygous*^{3,4}. Pada keadaan *heterozygous*, *allele* tunggal yang normal dapat memproduksi sekitar setengah dari produksi albumin walaupun *allele* pasangannya tidak berfungsi, dan penderita yang menderita kelainan semacam ini pada umumnya memiliki kadar albumin sedikit di bawah nilai normal (sekitar 3,0–3,5 g/l)¹.

Kompensasi dari rendahnya kadar albumin adalah peningkatan sintesis imunoglobulin dan protein serum yang lain seperti *ceruloplasmin*, fibrinogen, *transferrin* dan apo-B. Diagnosis CAA yang cepat dapat terhambat bila metode pemeriksaan serum albumin yang digunakan

salah mendeteksi kadar albumin yang sebenarnya.

Pada laporan kasus ini dibahas mengenai kasus seorang pasien anak laki-laki dengan CAA yang disertai sepsis dan anemia defisiensi besi. Pada awalnya, pasien sempat didiagnosis dengan sindrom nefrotik pada tahun 2012, kemudian didiagnosis dengan *protein-losing enteropathy* di awal tahun 2015. Penegakan diagnosis CAA didasarkan pada gambaran klinis dan pemeriksaan laboratorium. Tujuan dari penulisan ini adalah untuk memperdalam pemahaman mengenai kelainan CAA yang jarang dijumpai

KASUS

Seorang anak laki-laki berusia 10 tahun datang ke rumah sakit tipe A dengan keluhan edema menyeluruh. Edema dilaporkan memberat sejak 1 bulan sebelumnya. Dua tahun yang lalu pasien didiagnosis dengan sindrom nefrotik di rumah sakit daerah, lalu diberi pengobatan dengan *steroid* dan suplemen oral untuk meningkatkan sintesis albumin. Setelah itu, awal tahun 2015 pasien dirujuk ke rumah sakit tipe A, dan mendapatkan diagnosis *protein-losing enteropathy* (PLE) karena dijumpai peningkatan *alpha 1-antitrypsin* tinja pada saat pemeriksaan. Ternyata pada waktu itu terdapat kesalahan dalam pemeriksaan laboratorium, di mana yang diukur adalah *alpha 1-antitrypsin* serum dan bukan *alpha 1-antitrypsin* tinja, sehingga diagnosis *protein-losing enteropathy* tereliminasi. Tidak dilaporkan adanya riwayat batuk, pilek, ataupun diare. Pasien memiliki riwayat alergi makanan, yaitu alergi terhadap ayam dan telur. Pada penelurusan riwayat penyakit terdahulu pasien pernah dirawat dua kali di RS daerah dengan keluhan yang sama dan diberi terapi transfusi albumin. Pasien sering masuk RS karena batuk berat yang diduga akibat alergi. Pada pemeriksaan fisik pasien mulai menunjukkan manifestasi klinis berupa asites. Riwayat penyakit dalam keluarga: pasien adalah anak ketiga dari empat bersaudara, anak terakhir lahir dengan sindrom *Down*. Tidak ada riwayat infeksi *tuberculosis* dalam keluarga.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan pasien tampak sakit sedang, kesadaran *compos mentis*, tekanan darah 90/50 mmHg, nadi 120 x/ menit, laju pernafasan 30 x/menit, berat badan 25 kg (sesuai untuk anak berumur 7 tahun), tinggi badan 117 cm (sesuai untuk anak berumur 7 tahun). Pada pemeriksaan kepala didapatkan edema palpebra. Pemeriksaan leher dalam batas normal. Tidak ada pembesaran kelenjar getah bening. Pemeriksaan jantung dan paru dalam batas normal. Pada pemeriksaan abdomen, hepar dan limpa tidak teraba, namun didapatkan *shifting dullness* dengan undulasi positif. Pemeriksaan ekstremitas menjumpai adanya edema *nonpitting*.

Pemeriksaan laboratorium menunjukkan peningkatan serum *alpha 1-antitrypsin* (AAT) 246 mg/dl (N 93,1-125,5 mg/dl), serum besi 28 µg/dl, TIBC (*Total Iron Binding Capacity*) 411 µg/dl, saturasi *transferrin* menurun sampai 7%, IgE total meningkat 775,90 U/ml, serum GGT 88 U/l. Hasil *Serum Protein Electrophoresis* (SPE) menunjukkan hipoalbuminemia 1,4 g/dl, hipogammaglobulinemia 0,21 g/dl, total protein rendah 2,91 g/dl. Hasil foto *thorax* menunjukkan pneumonia dengan efusi *pleura dextra* minimal.

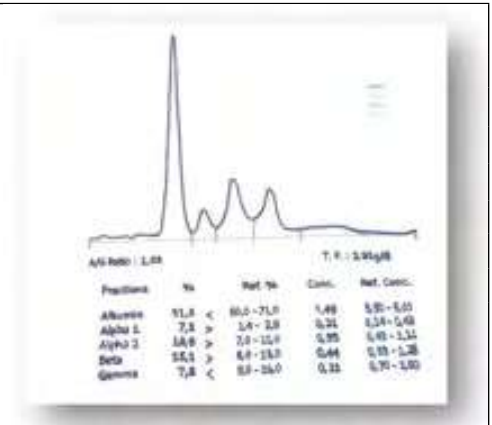
Pemeriksaan darah rutin menunjukkan kadar Hb 11,0 g/dl, PCV 33,20%. Jumlah eritrosit 4,17 juta /µL, jumlah lekosit 16.340/µL, jumlah trombosit 411.000/µL, MCV 33,20%, MCH 26,4 fl, MCHC 26,4 pg, MCHC 33,1 g/dl, RDW 17,7%, retikulosit 1,94%. Hasil hitung jenis 0/0/0/95/3/2. Evaluasi apusan darah tepi menunjukkan eritrosit anisositosis mikrositik hipokromik, leukosit kesan jumlah meningkat dengan netrofilia, trombosit kesan jumlah normal.

Pemeriksaan kimia darah rutin menunjukkan SGOT 34 U/l, SGPT 34 U/l, gula darah sewaktu 76 mg/dl, ureum 30,80 mg/dl, kreatinin 0,43 mg/dl, kolesterol total 147 mg/dl, trigliserida 136 mg/dl, HDL kolesterol rendah 34 mg/dl, LDL kolesterol 97 mg/dl, albumin rendah 2,95 g/dl, globulin 1,11 g/dl, total protein rendah 4,06 g/dl, bilirubin direk 0,11 mg/dl, bilirubin total 0,24 g/dl, gamma GT 88 U/l, alkali fosfatase 140 U/l. Di hari lain dilakukan pengukuran albumin serum dengan metode *bromocresol green* (BCG) didapatkan hasil 2,4 g/dl, di mana hasil ini tak sesuai dengan hasil SPE yang menunjukkan kadar albumin 1,4 g/dl (pemeriksaan menggunakan sampel yang sama).

Hasil urinalisis dalam batas normal, natrium 132 mmol/l, kalium 4,04 mmol/l, klorida 117 mmol/l. Kalsium sudah dikoreksi terhadap albumin 9,2 mg/dl, LDH 401 U/l. PPT & APTT dalam batas normal, ASTO negatif, IgE total meningkat 775,90 IU/ml, ANA test negatif 0,20; anti-dsDNA negatif 8,20 IU/ml.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan laboratorium elektroforesis protein serum

Elektroforesis protein (5/03) - RSSA		
Albumin	1,4 g/dl	3,50–5,01
α 1-globulin	0,21 g/dl	0,14–0,43
α 2-globulin	0,55 g/dl	0,43–1,21
β -globulin	0,44 g/dl	0,53–1,28
γ -globulin	0,21 g/dl	0,70–1,50
Total protein	2,91 g/dl	
Rasio A/G	1,05	
Kesimpulan	Malignansi dengan penurunan gamma globulin dengan diferensial diagnosis inflamasi kronik	



Hasil Pemeriksaan Penunjang Lain :

Hasil pemeriksaan foto *rontgen* toraks pada tanggal 30 Januari menunjukkan adanya pneumonia dengan efusi pleura *dextra* minimal. Hasil CT-scan abdomen tanggal 30 Januari menunjukkan adanya hepatosplenomegali yang tidak teraba, fibroinfiltrat di segmen keempat dan kelima paru, yang sesuai dengan gambaran pneumonia. Dari hasil endoskopi didapatkan adanya edema mukosa pada gaster dengan duodenum yang 'aphtous' dan dari hasil biopsi duodenum didapatkan adanya inflamasi kronis gaster dengan metaplasia pada intestinal serta penyebaran eosinofil. Dari hasil pemeriksaan tes *Mantoux* pada tanggal 15 Januari, USG abdominal pada tanggal 16 Januari, dan biopsi renal pada tanggal 16 Januari tidak dijumpai adanya abnormalitas. Sementara itu dari hasil pemeriksaan mikrobiologi sputum pada tanggal 20 Januari, didapatkan adanya bakteri *Pseudomonas aeruginosa* pada kultur sputum.

DISKUSI

Pada pasien ini didapatkan kadar albumin yang rendah dengan faal hati normal serta tidak ada kehilangan protein melalui ginjal maupun sistem gastrointestinal, maka pasien didiagnosis dengan *congenital analbuminemia* (CAA). Pada kasus CAA di mana kadar albumin di dalam tubuh rendah, maka terjadi serangkaian mekanisme kompensasi, termasuk peningkatan produksi beberapa protein lain, peningkatan waktu paruh protein serta pengaturan gradien tekanan osmotik dan hidrostatik¹. Pada kondisi ketiadaan albumin, sel hati berkompensasi dengan meningkatkan biosintesis protein plasma lain seperti alfa, beta dan gamma globulin⁵. Protein-protein ini akan meningkatkan kadar protein total serum, berkontribusi terhadap tekanan osmotik dan bahkan diduga dapat menggantikan sebagian peran albumin¹¹. Jika serum albumin kembali pada nilai rentang normal, peningkatan regulasi kompensasi akan berhenti dan protein yang terlibat didalamnya akan kembali ke nilai normal. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa waktu paruh infus albumin pada penderita CAA memanjang hingga empat kali lipat, dengan disertai penurunan laju degradasi albumin serum^{2,12,13}. Gradien tekanan osmotik dijaga oleh kompensasi berupa peningkatan protein plasma, peningkatan filtrasi cairan transkapiler dan drainase aliran pembuluh limfa, sementara penurunan gradien tekanan hidrostatik dipengaruhi oleh penurunan tekanan kapiler darah dan peningkatan tekanan hidrostatik interstisial¹. Diagnosis analbuminemia bisa ditegakkan bila ada hipoproteinemia persisten dengan fungsi hepatik yang normal tanpa adanya bukti *protein loss* yang disebabkan oleh kelainan renal atau sistem gastrointestinal. Diagnosis pada umumnya ditegakkan dengan pemeriksaan *serum protein electrophoresis* (SPE) yang menunjukkan tidak adanya *band* albumin. Diagnosis cepat dari analbuminemia dapat terhambat bila metode pemeriksaan serum albumin salah menunjukkan keberadaan albumin yang sesungguhnya, seperti yang terjadi pada kasus ini, di mana awalnya albumin hanya diperiksa dengan metode konvensional *bromocresol green* (BCG) yang menunjukkan hasil kadar albumin 2,4 g/l tanpa pemeriksaan SPE. Setelah SPE dilakukan dengan sampel yang sama, diperoleh kadar albumin hanya sebesar 1,4 g/l, atau jauh lebih rendah jika albumin terukur dengan benar. Pada metode pengukuran dengan BCG, selain albumin, alfa dan beta globulin juga terukur sebagai albumin, sehingga pada penyakit tertentu hasilnya dapat tinggi palsu dan dapat menyebabkan keterlambatan diagnosis seperti pada kasus pasien tersebut.

Pada pasien ini ditemukan adanya hipalbuminemia yang persisten meski telah diberikan terapi dengan suplemen oral untuk meningkatkan sintesis albumin dalam jangka waktu yang cukup lama, dengan fungsi liver yang normal tanpa adanya bukti *protein loss* baik dari renal maupun saluran cerna. Oleh karena itu, pasien didiagnosis *suspect* CAA dengan diagnosis banding malnutrisi kronis. Sekitar dua tahun sebelumnya, pasien sempat didiagnosis dengan sindrom nefrotik dan diterapi karena edema menyeluruh yang dideritanya, juga diberikan pengobatan *corticosteroid* dan suplemen oral untuk meningkatkan sintesis albumin. Pada awal tahun penderita mengalami sakit yang

serupa, kemudian dirujuk ke RS tipe A, dan didiagnosis sebagai *protein-losing enteropathy* (PLE) setelah dijumpai peningkatan *alpha 1-antitrypsin* (AAT) yang diduga berasal dari spesimen *fecal*, namun ternyata kadar *alpha 1-antitrypsin* (AAT) tersebut berasal dari serum, bukan dari *fecal*, sehingga diagnosis PLE tereliminasi.

Pemberian terapi *corticosteroid* sejak pasien didiagnosis dengan sindrom nefrotik dapat menjadi salah satu kemungkinan penyebab hipoalbuminemia dan hipogammaglobulinemia yang menetap, selain juga salah satu faktor yang dapat menyebabkan infeksi berulang. Akibat dari rendahnya kadar albumin, maka akan terjadi peningkatan kadar alfa1, alfa2 dan beta globulin sebagai kompensasi, yang diduga dapat menggantikan sebagian peran albumin baik untuk mempertahankan tekanan osmotik maupun meningkatkan kadar total protein serum.

Kadar albumin serum pasien dilaporkan pernah mencapai >2 g/dl pada bulan Maret, yang disebabkan oleh penggunaan metode pemeriksaan albumin serum dengan menggunakan *bromocresol green* (BCG), di mana pada kondisi serum albumin dengan kadar rasio albumin:globulin rendah, seperti pada sindrom nefrotik, hasilnya bisa menjadi positif palsu. Hal ini disebabkan karena alfa dan beta globulin juga terhitung sebagai albumin, sehingga dijumpai hasil pemeriksaan albumin serum 2,4 g/dl. Nilai tersebut jauh lebih tinggi dari hasil pemeriksaan dengan *serum protein electrophoresis* (SPE) yang hanya mendapatkan kadar albumin sebesar 1,4 g/dl.

Waktu paruh albumin diketahui berada di rentang 16-20 hari, sehingga pada hari pertama setelah pemberian albumin intravena, kadar albumin dalam serum seharusnya meningkat lebih dari 50% pada kompartemen intravaskular, namun pada pasien ini kadar serum albumin tetap rendah, dengan fungsi hati normal dan tanpa adanya bukti *protein loss* dari renal ataupun saluran cerna (*proteinuria* negatif, serum alfa dan beta globulin serta *alpha 1-antitrypsin* meningkat). Hipoalbuminemia yang persisten pada pasien ini diduga juga disebabkan oleh pemberian terapi *corticosteroid* dalam jangka panjang, di mana *corticosteroid* diduga dapat meningkatkan degradasi albumin.

Dari hasil pemeriksaan SPE pada pasien ini, didapatkan *band* albumin sekitar 50%, padahal secara teoritis, pada kasus CAA hasil SPE hampir tidak akan mendapatkan *band* albumin atau kadar albumin serum akan kurang dari 1 g/dl. Hal ini dapat disebabkan oleh pemberian suplemen oral untuk meningkatkan sintesis albumin serta infus albumin intravena.

Di sisi lain, pemberian terapi *corticosteroid* bukan satu-satunya penyebab hipoalbuminemia persisten (karena pada hipoalbuminemia berat seharusnya kadar globulin akan meningkat sebagai kompensasi). Kondisi ini diduga dipengaruhi juga oleh malnutrisi kronis, berupa rendahnya asupan protein yang menyebabkan mekanisme kompensasi dengan cara peningkatan kadar globulin menjadi terhambat. Kecurigaan ini didukung dengan hasil biopsi duodenum yang menunjukkan adanya eosinofilia pada duodenum yang dapat disebabkan oleh alergi makanan (didukung dengan hasil pemeriksaan serum IgE yang tinggi) atau infeksi yang dipicu oleh kondisi *immunocompromise* disertai hipogammaglobulinemia karena penggunaan *corticosteroid* yang lama.

Kemungkinan lain adalah kurangnya perhatian dari orang tua penderita tentang status nutrisi pasien karena adik pasien merupakan anak dengan sindrom *Down*, yang relatif membutuhkan perhatian lebih banyak. Pada pasien juga didapatkan hepatosplenomegali yang tidak teraba pada pemeriksaan fisik namun terlihat pada *CT-scan* abdomen. Dari anamnesis tidak ditemukan adanya kecurigaan yang mengarah ke sana. Fungsi hati terpantau normal, walaupun pada pemeriksaan fisik terlihat adanya asites. Oleh karena itu, perlu dilakukan analisis cairan asites untuk mengetahui etiologinya. Kondisi splenomegali pada kasus ini juga belum ditemukan patofisiologinya, sehingga perlu dilakukan pemeriksaan lebih lanjut.

KESIMPULAN

Kesimpulan dari kasus ini adalah adanya *congenital analbuminemia* (CAA) yang diperberat dengan alergi makanan dan kurangnya perhatian dari orang tua pasien yang berujung pada malnutrisi kronis, sehingga terjadi kesalahan proses diagnosis dan *medication error* berupa terapi dengan *corticosteroid* yang memperberat hipoalbuminemia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Koot BG, Houwen R, Pot DJ, Nauta J. Analbuminemiakongenital: biochemical and clinical implications. A case report and literature review. *European Journal Pediatric* 2004; 163:664-70
2. Peters T Jr. All about albumin : biochemistry, genetics and medical applications. Orlando, FL:Academic Press, 1996:432
3. Campagna, Filomena et al. Analbuminemiakongenital attributable to compound heterozygosity for Novel Mutations in the albumine gene. *Clinical Chemistry* 2005;51(7):1256
4. Watkins S, Madison L, Galliano M, Minchiotti L, Putnam FW. Analbuminemia:three cases resulting from different point mutations in the albumingene, *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(21):9417
5. Gossi B, Kleinert D, Gossi U. A further case of analbuminemia, *Schwiez Med Wochenschr*; 2000; 130(9):583
6. Toye JM, Lemire G, Baerg KL. Perinatal and childhood morbidity and mortality in Analbuminemiakongenital. *Paediatric Child Health* 2012;17(6):e20-e23
7. Peters T. Albumin Website: Register of Analbuminemia. www.albumin.org (Accessed on July 7, 2010)
8. Lyon AW, Meinert P, Bruce GA, Laxdal VA, Salkie ML. Influence of methodology on the detection and diagnosis of Analbuminemiakongenital. *Clinical Chemistry* 1998;44(7):2365
9. Del Ben M, Angelico F, Loffredo L, Violi F. Treatment of a patient with Analbuminemiakongenital with atorvastatin and albumin infusion. *World Journal Clinical Cases*. 2013 April 16;1(1):44-8
10. Galliano M, Campagnoli M, Rossi A, et al. Molecular diagnosis of analbuminemia : A novel mutation identified in two Amerindian and two Turkish families. *Clinical Chemistry*; 2002;48(9):844
11. Le Carrer, Didier. Serum Protein electrophoresis and immunofixation : illustrated interpretations. *Laboratories Sebia. Hatier*.1994;2:20-1
12. Buehler, B.A. Hereditary disorder of albumin synthesis. *Annals of clinical and laboratory science*. 1978;8(4):283-6
13. Vorechovsky I. Aberrant 3' splice sites in human diseasegenes: mutation pattern, nucleotide structure and comparison of computational tools that predict their utilization. *Nucleic Acids Res* 2006;34:4630-41.
14. Minchiotti L, Galliano M, Caridi G, Kragh-Hansen U, Peters T Jr. Congenital analbuminaemia: Molecular defects and biochemical and clinical aspects. *Biochim Biophys Acta* 2013;1830:5494-502.
15. Ruho MS, Greene MW, Peters T. Location of the mutation site in the frst two reported cases of analbuminemia. *Clin Biochem* 2010;43:525-7.



CONGENITAL ANALBUMINEMIA

Pilih Jawaban A, B, atau C, pada pertanyaan di bawah untuk jawaban yang benar dengan mencantumkan pilihan pada kotak jawaban (untuk Medicinus versi cetak)

NO	PERTANYAAN
1	<p>Pernyataan berikut yang benar mengenai <i>congenital analbuminemia</i> adalah</p> <ul style="list-style-type: none">A. Kelainan bawaan yang ditandai dengan kadar serum albumin yang sangat rendah atau bahkan tidak adaB. Kelainan bawaan yang ditandai dengan kadar serum albumin yang sangat tinggiC. Kelainan bawaan berupa rendahnya albumin yang disebabkan oleh infeksi virusD. Kelainan bawaan berupa terbentuknya albumin yang nonfungsional
2	<p>Penyebab dari kelainan yang timbul pada kasus <i>congenital analbuminemia</i> adalah</p> <ul style="list-style-type: none">A. Kegagalan fungsi hatiB. Defect pada kromosom nomor 4 yang mengodekan albuminC. Albumin loss ke dalam urineD. Tidak ada jawaban yang benar
3	<p>Hasil pemeriksaan berikut mendukung penegakkan diagnosis <i>congenital analbuminemia</i>, kecuali</p> <ul style="list-style-type: none">A. Kadar serum albumin <1 g/dlB. Fungsi hati normalC. Dijumpai <i>protein loss</i>D. Semua jawaban benar
4	<p>Berikut adalah jenis protein yang kadarnya dapat meningkat sebagai kompensasi dari rendahnya kadar albumin, kecuali</p> <ul style="list-style-type: none">A. GlobulinB. CeruloplasminC. FibrinogenD. Insulin
5	<p>Sebelum didiagnosis dengan <i>congenital analbuminemia</i>, pasien pada kasus ini sempat mendapatkan diagnosis yang salah yaitu</p> <ul style="list-style-type: none">A. Sindrom nefrotik dan <i>protein-losing enteropathy</i>B. Sindrom metabolik dan <i>hypercholesterolemia</i>C. Sindrom nefrotik dan <i>hepatic encephalopathy</i>D. Sindrom metabolik dan <i>protein-losing enteropathy</i>
6	<p>Hasil pemeriksaan yang menyebabkan pasien sempat salah terdiagnosis dengan <i>protein-losing enteropathy</i> adalah</p> <ul style="list-style-type: none">A. Peningkatan <i>alpha 1-antitrypsin</i> (AAT) yang diduga berasal dari specimen serum padahal berasal dari specimen fecalB. Peningkatan <i>alpha 1-antitrypsin</i> (AAT) yang diduga berasal dari specimen fecal padahal berasal dari specimen serumC. A dan B benarD. A dan B salah





CONGENITAL ANALBUMINEMIA

Pilih Jawaban A, B, atau C, pada pertanyaan di bawah untuk jawaban yang benar dengan mencantumkan pilihan pada kotak jawaban (untuk Medicinus versi cetak)

NO	PERTANYAAN
7	<p>Mekanisme kompensasi untuk menjaga gradien tekanan osmotik yang merupakan tugas dari albumin dimungkinkan melalui mekanisme</p> <p>A. Penurunan protein plasma B. Penurunan filtrasi cairan transkapiler C. Drainase aliran pembuluh limfe D. Tidak ada jawaban yang benar</p>
8	<p>Pada pasien dalam kasus ini sudah mulai tampak manifestasi klinis hipoalbuminemia yang merupakan dampak dari terganggunya tekanan onkotik dan hidrostatik, atau lebih dikenal dengan sebutan</p> <p>A. Inflamasi B. Palpitasi C. Hematemesis dan melena D. Asites</p>
9	<p>Perbedaan hasil pemeriksaan kadar albumin dengan metode <i>bromocresol green</i> (BCG) dengan serum <i>protein electrophoresis</i> (SPE) dapat terjadi karena</p> <p>A. Alfa dan beta globulin terdeteksi sebagai albumin pada metode BCG B. Alfa dan beta globulin terdeteksi sebagai albumin pada metode SPE C. A dan B benar D. A dan B salah</p>
10	<p>Faktor yang diduga turut memperburuk kondisi hipoalbuminemia pada pasien dalam kasus ini adalah</p> <p>A. Pasien memiliki saudara kandung dengan <i>Down syndrome</i> B. Terapi <i>corticosteroid</i> dan malnutrisi kronis C. Pasien tidak mendapat terapi albumin D. Pasien tidak memiliki alergi makanan</p>

KETERANGAN:

- Sasaran dari program CME ini adalah untuk dokter umum/dokter spesialis.
- Peserta akan memperoleh **jumlah SKP yang tertera di bagian atas kuis CME**.
- Peserta akan memperoleh sertifikat jika bisa mencapai *grade* > 60%.
- Masa berlaku kuis CME untuk setiap edisi adalah 3 tahun sejak terbit.

CARA MENGIRIM JAWABAN:

- Artikel bisa diakses dengan cara **men-scan QR-Code di samping kanan ini dengan telepon seluler**, sehingga akan langsung terhubung dengan website CME Medicinus.
- Atau bisa langsung diakses melalui website: <http://cme.medicinus.co/>
- Atau dengan cara mengerjakan langsung di halaman kuis CME ini, lalu mengirimkan lembar kuis dan jawaban di atas ke alamat redaksi yang tertera di halaman depan kuis CME.



Lymphedema: Diagnosis dan Terapi

Medisa Primasari

Residen Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/
RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Abstrak

Lymphedema merupakan kondisi akibat gangguan transportasi aliran limfa yang menyebabkan terjadinya akumulasi cairan limfatik di ruang interstitial. Gangguan transportasi aliran limfa dapat disebabkan oleh kelainan kongenital ataupun yang didapat, seperti akibat trauma, infeksi, keganasan, dan pascatrombosis vena. Tindakan yang dapat dilakukan untuk mencegah komplikasi dan progresi penyakit berupa terapi non-operatif dan terapi operatif. Terapi konservatif yang dilakukan berupa edukasi perawatan kulit, *manual lymphatic drainage* (MLD), kompresi dengan *short-stretch bandage*, serta latihan ringan. Adapun terapi pembedahan dilakukan pada kondisi berat dan mengalami gangguan fungsional yang tidak membaik dengan terapi non-operatif. Pada *lymphedema* derajat awal, terapi yang dapat dilakukan adalah metode fisiologis seperti *lympholymphatic bypass*, *lymphovenous bypass* serta transfer kelenjar limfa; sedangkan pada *lymphedema* berat dengan jumlah jaringan fibroadiposa yang tinggi, digunakan metode reduksi yang terdiri dari eksisi langsung atau liposuction.

Kata kunci: *lymphedema*, *lympholymphatic bypass*, *lymphovenous bypass*, transfer kelenjar limfa, terapi *lymphedema*

Pendahuluan

Lymphedema merupakan kondisi yang terjadi akibat gangguan transportasi aliran limfa yang menyebabkan terjadinya akumulasi cairan limfatik di ruang interstitial. Kondisi ini menyebabkan pembengkakan pada satu atau beberapa area tubuh. *Lymphedema* dapat terjadi pada ekstremitas, batang tubuh, perut, kepala dan leher, genitalia eksterna serta pada organ dalam.¹

Lymphedema dapat terjadi secara primer (*lymphedema* primer) akibat dari gangguan sistem limfa secara kongenital, atau secara sekunder (*lymphedema* sekunder) akibat faktor lain seperti infeksi dan keganasan.² Di Amerika Serikat, sebanyak 20-50% pasien kanker payudara dengan eksisi total kelenjar limfa aksila saat mastektomi mengalami *lymphedema*.^{3,4}

Terapi untuk *lymphedema* dapat berupa terapi non-operatif dan terapi operatif. Terapi non-operatif paling sederhana dimulai dari edukasi tentang perawatan kulit dan elevasi kaki yang bisa dilakukan secara berkelanjutan oleh pasien sendiri hingga terapi yang harus dilakukan dengan bantuan dan pengawasan tenaga medis. Pemahaman klinisi tentang tujuan terapi serta derajat *lymphedema* dapat membantu efektifitas dalam tatalaksana *lymphedema*.⁵

Lymphedema merupakan kondisi yang kronis dan progresif sehingga jika tidak ditangani dengan baik, akan menyebabkan masalah dalam aktivitas fisik dan gangguan psikologis.^{2,3} Pendekatan multidisiplin harus dilakukan pada pasien dengan *lymphedema* secara holistik. Kerjasama yang baik dalam tatalaksana antara spesialis kedokteran fisik dan rehabilitasi, kulit, bedah plastik/vaskular, serta fisioterapis, ahli gizi dan psikolog dapat membantu pasien mencapai kualitas hidup yang optimal.² Walaupun belum ada terapi definitif yang dapat menyembuhkan *lymphedema*, penegakan diagnosis serta tatalaksana yang sesuai dapat mencegah progresi serta komplikasi yang dapat terjadi.⁵

Patogenesis dan Etiologi *lymphedema*

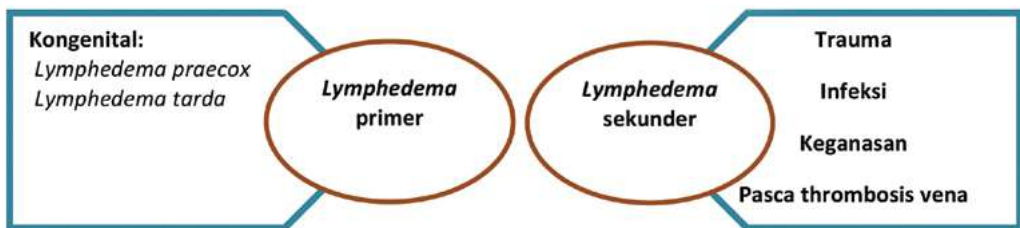
Lymphedema terjadi akibat dari akumulasi cairan kaya protein pada rongga interstitial. Pada individu yang normal, pembuluh darah kapiler mendorong cairan ke ruang interstitial, yang kemudian sebagian besar cairan di ruang interstitial akan kembali ke pembuluh darah

kapiler. Sistem limfa bertugas untuk menghilangkan cairan yang tersisa dari ruang interstitial. Namun jika terjadi gangguan transportasi pada pembuluh limfa, maka dapat terjadi akumulasi cairan kaya protein di ruang interstitial.⁶

Penyebab dari *lymphedema* dibagi menjadi dua yaitu genetik/kongenital (*lymphedema* primer) atau akibat dari faktor sekunder (*lymphedema* sekunder), seperti trauma, infeksi, keganasan, atau pascatrombosis vena (bagan 1).³ Faktor genetik yang menyebabkan *lymphedema* primer adalah mutasi dari beberapa gen yang berpengaruh dalam pembentukan saluran limfa, seperti GJC2, FOXC2, CCBE1, VGFR-3, PTPN14, GATA2, and SOX18.² *Lymphedema* primer yang terjadi pada awal kelahiran hingga sebelum usia 35 tahun disebut sebagai *lymphedema praecox* (angka kejadian 65-80%), sedangkan jika manifestasi klinis muncul di atas usia 35 tahun maka disebut *lymphedema tarda*.³

Trauma sebagai akibat dari terapi kanker atau reseksi kulit, luka bakar, dan paparan radiasi pada pembuluh limfa dapat menjadi penyebab terjadinya *lymphedema*.³ Selain kanker payudara, terapi untuk keganasan lain seperti melanoma, *sarcoma*, serta keganasan pada ginekologi, kepala-leher serta urologi berhubungan dengan angka kejadian *lymphedema* sebanyak 17%.⁴ Namun demikian, infeksi filariasis masih menjadi penyebab tertinggi terjadinya *lymphedema* di negara berkembang.⁴

Bagan 1. Etiologi penyebab terjadinya lymphedema.³



Tanda Klinis dan Penegakan Diagnosis

Pasien dengan *lymphedema* akan merasakan gejala seperti nyeri, pembengkakan disertai rasa berat, penurunan fungsi anggota tubuh, serta penurunan kualitas hidup.⁴ Jika tidak segera mendapatkan penanganan, penumpukan cairan limfa dalam waktu lama akan menstimulasi fibroblast, adiposit, keratinosit, serta infiltrasi neutrophil dan kolagen yang menyebabkan terjadinya permasalahan pada kulit seperti fibrosis limfostatik, pengerasan lapisan kulit, papilloma, serta lipatan kulit semakin dalam, serta infeksi yang berulang seperti selulitis atau limfangitis.^{4,7}

Perubahan dari jaringan ikat subkutan, tekstur, serta suhu pada kulit dapat dievaluasi lebih dalam dengan palpasi. Ketebalan dari lapisan dermis dan terjadinya fibrosis dapat dinilai dengan *Stemmer's sign*. Jika kulit pada *dorsum* jari tangan atau ibu jari kaki tidak bisa diangkat dengan mudah, maka dapat diartikan *Stemmer's sign* positif, yang menandakan terdapat fibrosis pada lapisan kulit. Namun demikian, hasil negatif tidak mengeksklusi kemungkinan adanya *lymphedema*.²

Pengukuran lingkaran dan volume anggota tubuh sering digunakan dalam diagnosis dan melihat progresi dari penyakit. Pengukuran dilakukan pada lokasi yang dicurigai mengalami pembengkakan dan kemudian dibandingkan dengan sisi kontralateralnya. Jika lebih dari sama dengan 2 cm atau 200 ml lebih maka bisa dikonfirmasi adanya pembengkakan.⁴

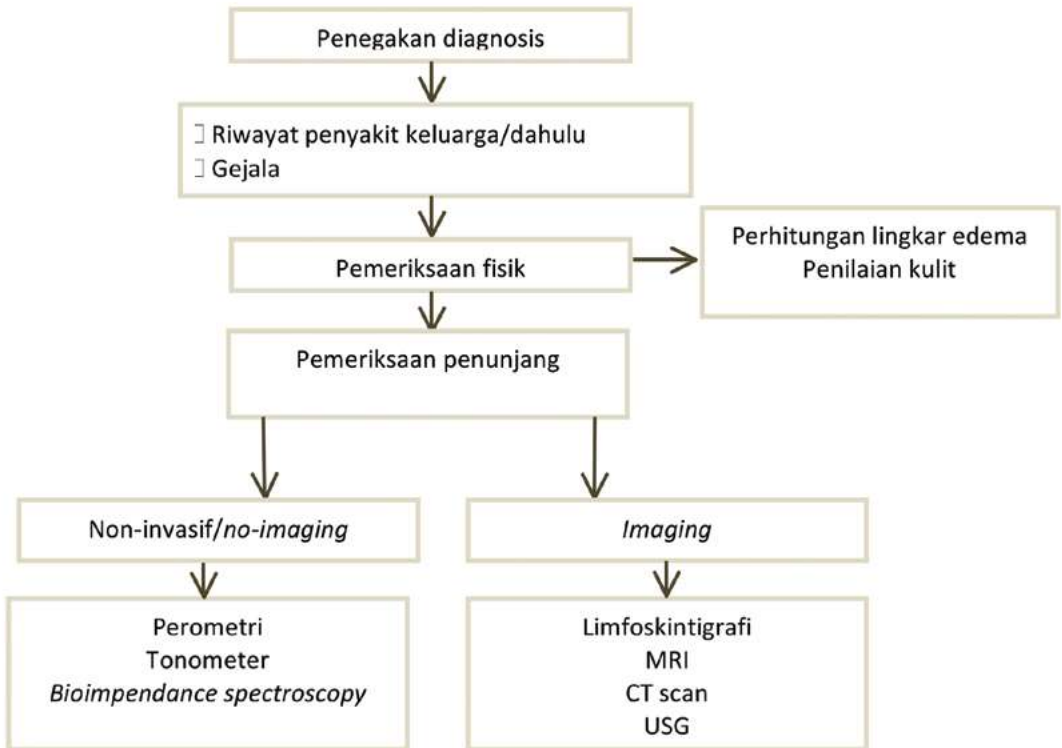
Dalam menentukan derajat dari *lymphedema*, *International Society of Lymphology (ISL)* membagi menjadi 4 tingkatan berdasarkan tampilan klinis, diameter edema, dan dengan atau tanpa adanya *pitting edema* (tabel 1).⁵

Tabel 1. Klasifikasi derajat lymphedema berdasarkan tampilan klinis dan pitting edema berdasarkan *International Society of Lymphology (ISL)*.⁵

Derajat	Keterangan
0 (<i>Latent lymphedema</i>)	Pasien dengan kerusakan pada pembuluh darah limfa dan terdapat gejala <i>lymphedema</i> namun tidak terdapat perubahan volume/lingkar anggota tubuh
1 (<i>Spontaneously reversible</i>)	Terdapat pembengkakan anggota tubuh yang dapat diukur serta terdapat <i>pitting edema</i> yang membaik dengan penekanan
2 (<i>Non-spontaneously reversible</i>)	Terdapat pembengkakan anggota tubuh akibat deposisi jaringan adiposa dan jaringan ikat yang tidak membaik dengan tekanan
3 (<i>Lymphostatic elephantiasis</i>)	<i>End-stage disease</i> dengan pembengkakan berat dan perubahan pada kulit

Dalam beberapa kasus, penegakan diagnosis *lymphedema* memerlukan pemeriksaan penunjang (bagan 2). *Lymphoskintigraphy* merupakan salah satu pemeriksaan radiologis tambahan yang dapat digunakan untuk mendiagnosis *lymphedema*. Dengan menyuntikkan *radiolabeled colloid* pada area yang akan diperiksa, kemudian transportasi cairan limfa diikuti dengan menggunakan *gamma counter*. Selain *lymphoskintigraphy*, pemeriksaan radiologis lain yang bisa dilakukan adalah dengan menggunakan MRI, CT-scan dan USG. Pada MRI dan CT scan, *lymphedema* menunjukkan gambaran sarang lebah pada subkutan. Pemeriksaan non-invasif lain yang dapat digunakan adalah dengan menggunakan tonometer jaringan, perometri dan *bioimpedance spectroscopy*.³

Bagan 2. Bagan penegakan diagnosis lymphedema.^{2,3,4,7}



Terapi Konservatif

Complex decongestive therapy (CDT) merupakan rangkaian terapi yang digunakan dalam tatalaksana *lymphedema* sekunder. Prinsip yang digunakan dalam CDT bertujuan untuk memperlancar aliran limfa dengan melakukan pemijatan dan kompresi pada area yang mengalami pembengkakan.⁴ Secara umum, CDT dibagi menjadi 2 fase, yaitu fase intensif yang dilakukan setiap satu atau dua kali sehari selama 4-6 minggu serta fase pemeliharaan yang dilakukan oleh pasien sendiri. Pada fase intensif, pasien diberikan edukasi perawatan kulit, terapi *manual lymphatic drainage* (MLD), kompresi dengan *short-stretch bandage*, serta latihan ringan.³

Edukasi tentang cara merawat kulit penting untuk dilakukan pada kedua fase CDT. Beberapa edukasi yang penting untuk diberikan meliputi²:

- Penggunaan pelembab
- Menghindari trauma
- Menghindari terapi panas ataupun sauna
- Menghindari pemasangan akses intravena pada lokasi yang mengalami edema
- Menggunakan alas kaki atau pelindung saat beraktivitas untuk menghindari gigitan serangga, atau iritasi dari zat kimia (detergen, cairan pembersih lantai, dan lain-lain)
- Menggunakan pembersih badan yang lembut, tidak mengandung sabun, dengan pH netral untuk mencegah terjadinya selulitis pada kulit yang mengering

Manual lymphatic drainage (MLD) merupakan terapi utama pada fase ini. Prinsip yang digunakan dalam terapi ini adalah memberikan pijatan lembut ke arah proksimal. Tindakan pemijatan ini dimaksudkan untuk meregangkan saluran limfa dan diharapkan bisa memperbaiki kontraktilitas saluran limfa.^{2,4} Syarat dari pemberian pijatan dan tekanan dalam MDL adalah bebas dari rasa nyeri dan tidak menyebabkan ketidaknyamanan pasien.²

Terapi lain dalam rangkaian CDT adalah penggunaan *short-stretch bandage* atau pembalutan multilayer. Kompresi dengan *short-stretch bandage* saat ini lebih dipilih dibandingkan dengan penggunaan *stocking* kompresi karena memberikan tekanan yang lebih baik dan stabil, sehingga dapat meningkatkan transportasi aliran limfa lebih baik.⁴

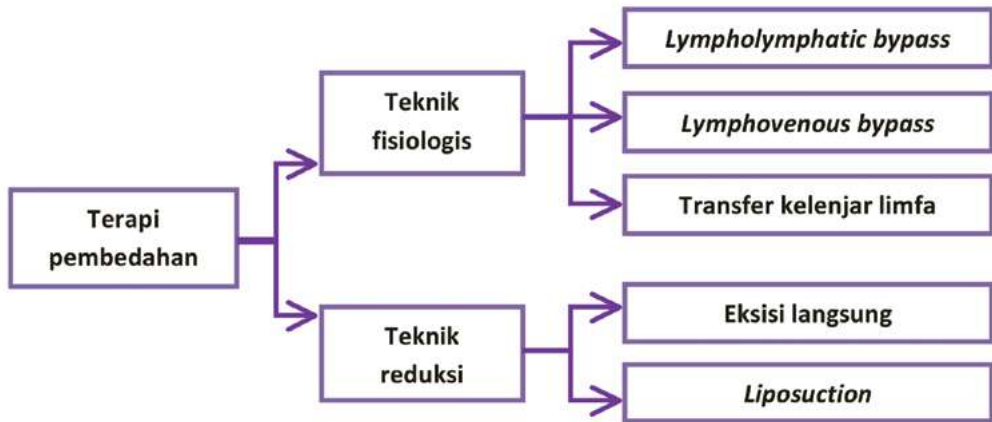
Saat ini, terapi kompresi tidak hanya dicapai dengan menggunakan pembalut atau *stocking* kompresi, namun dapat pula menggunakan *intermittent pneumatic compression*. Alat ini dapat memberikan stimulasi kontraksi otot untuk memompa aliran pembuluh limfa. Walaupun beberapa studi menunjukkan efektivitas dari penggunaan teknologi ini jika dikombinasikan dengan *stocking* kompresi, sampai saat ini belum ada konsensus yang dengan jelas merekomendasikan penggunaan *intermittent pneumatic compression*.³

Latihan fisik pada terapi *lymphedema* ditujukan untuk 2 hal, yaitu melatih otot dan sendi agar dapat berkontraksi secara efektif memompa aliran darah limfa dan untuk menurunkan berat badan.³ Jenis latihan fisik yang bisa dilakukan pada penderita *lymphedema* adalah melawan atau tanpa tahanan, isometrik dan aerobik yang diulang dan progresif sesuai gerakan yang dilatih oleh terapis.² Obesitas serta peningkatan berat badan pasca operasi meningkatkan resiko kejadian *lymphedema* sekunder serta perburukan *lymphedema* sebanyak 4-5x.^{8,9}

Terapi Operatif

Terapi pembedahan diindikasikan bagi pasien dengan kondisi berat dan mengalami gangguan fungsional yang tidak membaik dengan terapi non-operatif. Teknik operasi yang dipilih dapat mengangkat kelebihan jaringan fibroadiposa (disebut juga teknik reduksi) serta teknik fisiologis yang bertujuan untuk menormalkan aliran pembuluh darah limfa.^{3,4} Pemilihan teknik pembedahan disesuaikan dengan derajat *lymphedema* dan jumlah jaringan fibroadiposa yang ada.⁴ Teknik fisiologis meliputi *lympholymphatic bypass*, *lymphovenous bypass* serta transfer kelenjar limfa. Sedangkan teknik reduksi terdiri dari eksisi langsung atau *liposuction* (bagan 3).³

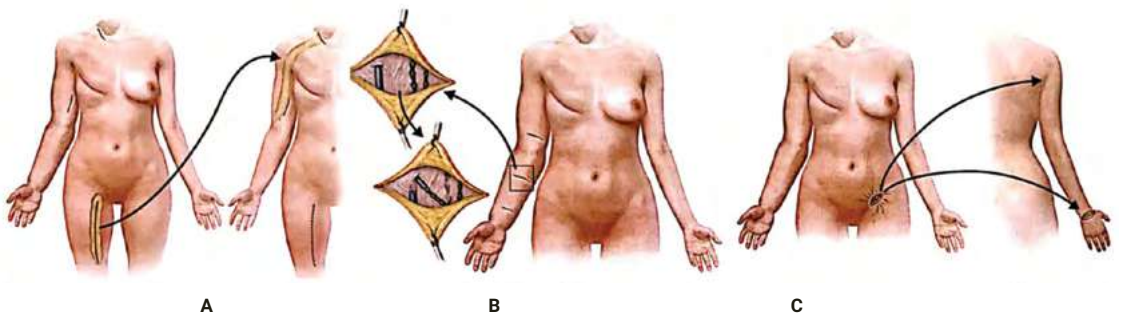
Bagan 3. Pilihan teknik operatif lymphedema.³



Metode Fisiologis

Lympholympathic bypass dilakukan dengan memindahkan *graft* jaringan lunak yang mengandung pembuluh limfa superfisial dari area paha anterior ke regio sehat yang lebih proksimal dari area edema.³ Pilihan *bypass* lain yang dapat dilakukan adalah dengan membuat anastomosis dari pembuluh darah limfa dengan pembuluh darah vena regional pada bagian distal dan proksimal limfa yang mengalami gangguan aliran. Prosedur ini disebut dengan *lympovenous bypass* atau anastomosis *lymphaticovenular*. Anastomosis antara limfavena regional dilakukan untuk menghubungkan pembuluh limfa bagian distal dengan bagian proksimal dari area edema (gambar 1).^{3,10}

Prosedur lain yang dapat dilakukan untuk mengembalikan fungsi fisiologis dari sistem limfa adalah pemindahan kelenjar limfa (transfer kelenjar limfa) dari area yang sehat (paling sering diambil dari inguinalis superfisial) sebagai *graft* atau *flap* bebas dengan teknik bedah mikro (*vascularized lymph node transfer/VLNF*).³ Pada metode VLNF, jaringan lunak yang didalamnya terdapat beberapa kelenjar limfa diambil bersamaan dengan arteri dan vena yang nutrisinya untuk dipindahkan ke area kelenjar limfa yang mengalami gangguan. Setelah dipindahkan ke area resipien, pembuluh darah arteri dan vena donor disambungkan ke pembuluh darah arteri dan vena resipien. Dengan adanya pasokan nutrisi dari arteri, kelenjar limfa dapat mendukung limfangiogenesis untuk membentuk jalan baru untuk drainase cairan limfa. Namun metode VLNF ini memiliki risiko menyebabkan terjadinya *lymphedema* pada area donor.^{3,11}



Gambar 1. Teknik operatif dengan metode fisiologis dalam tatalaksana lymphedema. A, *lympholympathic bypass*. B, *lymphovenous bypass*. C, transfer kelenjar limfa.³

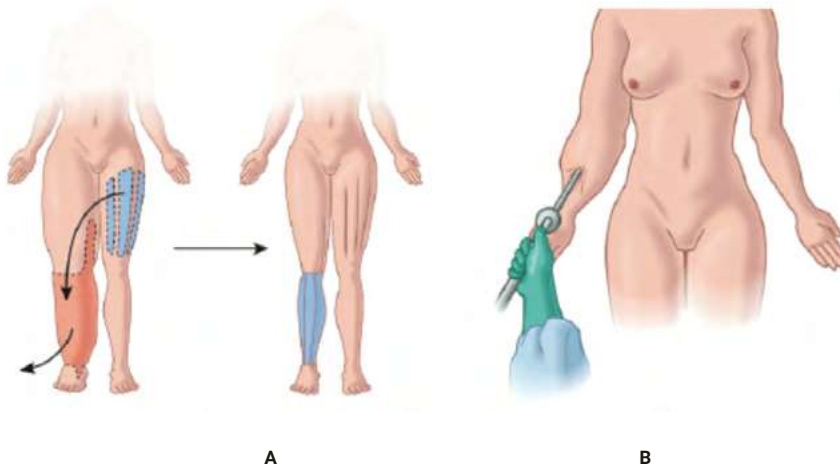
Walaupun belum ada konsensus yang pasti mengenai kapan tepatnya tindakan *lymphatic bypass* dilakukan, namun beberapa peneliti merekomendasikan prosedur ini dilakukan pada derajat awal *lymphedema*. Jika pada kondisi dengan akumulasi jaringan fibroadiposa yang tinggi, metode reduksi lebih dipilih.³

Metode Reduksi

Metode reduksi, baik dengan eksisi langsung atau *liposuction* menjadi teknik yang dipilih pada *lymphedema* yang dengan jumlah jaringan fibroadiposa yang tinggi (gambar 2). Dua prosedur yang dikenal dalam eksisi langsung adalah prosedur Charles dan Sistrunk. Pada prosedur Charles yang dilakukan pada ekstremitas inferior, dilakukan eksisi secara melingkar pada kulit hingga sedalam fascia. Kemudian, defek ditutup dengan menggunakan *skin graft*. Untuk *lymphedema* pada ekstremitas superior, dilakukan prosedur Sistrunk dengan cara eksisi berbentuk elips pada bagian medial lengan dan dilakukan penutupan langsung. Namun, metode ini sangat invasif dengan morbiditas yang tinggi, seperti nyeri, komplikasi penyembuhan luka, infeksi dan fistula pembuluh darah limfa.^{3,4}

Penelitian oleh Brorson (1998) dan O'brien (1898) menyebutkan bahwa *liposuction* merupakan terapi lini pertama untuk *lymphedema*, namun ada pula yang mengatakan bahwa *liposuction* dilakukan sebagai terapi lini kedua jika pembedahan mikro tidak menjadi pilihan, atau gagal.³

Adapun indikasi dari *liposuction* adalah edema *nonpitting* dengan volume dari jaringan fibroadiposa pada area edema >600 ml dibandingkan dengan kontralateralnya, serta pada pasien yang gagal dalam terapi non-operatif selama 3 bulan.³ Penelitian prospektif menyebutkan bahwa pada pasien dengan *breast-cancer related lymphedema* (BCRL), teknik *liposuction* ini dapat menurunkan volume sebanyak 50-100%. Namun karena deposisi jaringan fibroadiposa terjadi dengan cepat (dalam 3 bulan), kondisi ini hanya dapat dipertahankan jika *compression garments* digunakan secara terus menerus.^{4,12}



Gambar 2. Teknik operatif dengan metode reduksi dalam tatalaksana *lymphedema*.
A, eksisi langsung. B, *liposuction*.⁴

Kesimpulan

Gangguan transportasi aliran limfa baik akibat kelainan kongenital ataupun yang didapat, seperti trauma, infeksi, keganasan, dan pasca trombosis vena memerlukan penegakan diagnosis dan terapi yang sesuai, baik secara non-operatif maupun operatif. Penegakan diagnosis diawali dari penggalian anamnesis tentang riwayat penyakit keluarga/penyakit dahulu, dan didukung dengan pemeriksaan fisik serta pemeriksaan tambahan radiologis ataupun nonradiologis.

Tatalaksana *lymphedema* harus dilakukan secara holistik dengan pendekatan multidisiplin. Kolaborasi antara spesialis kedokteran fisik dan rehabilitasi, kulit, bedah plastik/vaskular, serta fisioterapis, ahli gizi dan psikolog dapat membantu pasien dengan *lymphedema* mencapai kualitas hidup yang optimal.

Terapi untuk *lymphedema* dimulai dengan terapi non-operatif yang dilakukan dan didampingi oleh terapis kemudian terapi berkelanjutan yang dilakukan oleh pasien sendiri untuk mencegah progresivitas penyakit. Terapi pembedahan diindikasikan bagi pasien dengan kondisi berat dan mengalami gangguan fungsional yang tidak membaik dengan terapi non-operatif. Metode yang digunakan pada terapi pembedahan dimulai dari metode fisiologis yang bertujuan untuk mengembalikan transportasi aliran limfa secara fisiologis dengan cara menghubungkan saluran limfa dengan pembuluh darah vena atau saluran limfa, serta dengan metode pemindahan kelenjar limfa donor ke area yang mengalami gangguan transportasi limfa. Namun jika jumlah jaringan fibroadiposa pada area *lymphedema* tinggi, maka metode yang digunakan adalah dengan *liposuction* atau dengan eksisi langsung pada area yang mengalami pembengkakan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Keast DH, Despatis M, Allen JO, & Brassard A, 2015. Chronic oedema/lymphoedema: under-recognised and undertreated. *Int Wound J.*, 12(3): pp. 328 – 333. Doi: 10.1111/iwj.12224
2. Borman P, 2018. Lymphedema diagnosis, treatment, and follow-up from the view point of physical medicine and rehabilitation specialists. *Turk J Phys Med Rehabil.*, 64(3): pp. 179–197. doi: 10.5606/tftrd.2018.3539
3. Levine SM, Chang DW & Mehrara BJ, 2014. Lymphedema: diagnosis and treatment. In: Thorne CH, Gurtner GC, Chung KC, Gosain A, Mehrara B, Rubin P, & Spear SL, eds., *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. 7th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 980 – 989.
4. Dayan JH, Ly CL, Kataru RP, & Mehrara BJ, 2018. Lymphedema: pathogenesis and novel therapies. *Annu Rev Med.*, 69: pp. 263 – 276. doi: 10.1136/annurev-med-060116-022900
5. Executive Committee, 2016. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2016 consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*, 49(4): pp. 170 – 184.
6. Ridner SH, 2013. Pathophysiology of lymphedema. *Semin Oncol Nurs.*, 29(1): pp. 4–11. doi: 10.1016/j.soncn.2012.11.002
7. Michelini S, 2010. Lymphedema etiology, epidemiology and clinical staging. In: Michelini S, Failla A, Moneta G, Cardone M, editors. *Compression therapy in lymphatic Insufficiency*. Milano: Cizeta-Medicali, pp. 14 – 18..
8. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Giron GL, Sampson MR, Brockway JP, Hurle KE, Riedel ER, & Van Zee KJ, 2008. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol.*, 26(32): pp. 5213 – 5219. doi: 10.1200/JCO.2008.16.3725
9. Werner RS, McCormick B, Petrek J, Cox L, Cirrincione C, Gray JR, & Yahalom J, 1991. Arm edema in conservatively managed breast cancer: obesity is a major predictive factor. *Radiology*, 180: pp. 177 – 184. doi: 10.1148/radiology.180.1.2052688
10. Chang EI, Skoracki RJ, & Chang DW, 2018. Lymphovenous anastomosis bypass surgery. *Semin Plast Surg.*, 32(1): pp. 22 – 27. doi:10.1055/s-0038-1636510
11. Becker C, 2015. Autologous lymph node transfers. *J Reconstr Microsurg.*, 32(1): pp. 28 – 33. doi:10.1055/s-0035-1563393
12. Carl HM, Walia G, Bello R, Clarke-Pearson E, Hassanein AH, Cho B, Pedreira R, & Sacks JM, 2017. Systematic review of the surgical treatment of extremity lymphedema. *J Reconstr Microsurg.*, 33(6): pp. 412 – 425. doi: 10.1055/s-0037-1599100

PATOFISIOLOGI DAN MANAJEMEN TERAPI SINDROM STEVENS-JOHNSON (SSJ) DAN NEKROLISIS EPIDERMAL TOKSIK (NET)

Rina Diana, Muhammad Eko Irawanto

Bagian/ SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, RSUD Dr. Moewardi Surakarta

PENDAHULUAN

Nekrolisis epidermis (NE) adalah sindrom reaksi mukokutan akut yang ditandai dengan nekrosis dan pengelupasan epidermis yang luas serta dapat menyebabkan kematian. Lesi awal berupa makula eritematosa, kemudian berkembang secara progresif menjadi lesi lepuh kendur dan selanjutnya terjadi pengelupasan epidermis.¹ Berdasarkan luas permukaan tubuh yang terlibat, NE diklasifikasikan menjadi tiga kategori, yaitu sindrom Stevens-Johnson (SSJ) jika luas lesi <10%, *overlap* SSJ-nekrolisis epidermal toksik (SSJ-NET) jika luas lesi 10-30% dan nekrolisis epidermal toksik (NET) jika luas lesi >30%.²

Angka kejadian SSJ-NET di Eropa dan Amerika Serikat diperkirakan berjumlah 1-6 kasus per 1 juta pasien per tahun, di mana kejadiannya lebih jarang pada pria dengan *sex ratio* 0,6.¹ Di Indonesia, angka kejadian untuk kasus ini belum diketahui secara pasti. Berdasarkan beberapa penelitian retrospektif didapatkan angka kejadian SSJ di RSUP dr. Mohammad Hoesin (Palembang) pada periode 2006-2008 yang tinggi, yaitu sebanyak 43 kasus, juga di RSU dr. Moewardi (Surakarta) pada periode Januari 2015-Mei 2016 sebanyak 10 kasus.^{3,4} Kasus SSJ-NET dapat terjadi pada semua tingkatan usia namun risikonya meningkat setelah dekade ke-4.¹ Kasus ini juga pernah dilaporkan juga terjadi pada anak-anak berumur 3 bulan. Sindrom Stevens-Johnson (SSJ)-NET juga dilaporkan lebih sering terjadi pada ras Kaukasia.⁵ Angka kejadian pada anak-anak lebih rendah serta memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan pada orang dewasa.⁶ Meningkatnya usia, adanya komorbiditas penyakit dan keterlibatan kulit yang lebih luas berkorelasi dengan prognosis yang lebih buruk.¹

Terdapat beragam penyebab SSJ maupun NET, antara lain infeksi, vaksinasi, obat, penyakit sistemik, dan makanan. Namun penyebab utama sebagaimana ditemukan pada banyak kasus adalah paparan obat. Lima puluh persen kasus SSJ berhubungan dengan paparan obat; dan lebih dari 100 macam obat telah dilaporkan sebagai kemungkinan penyebab.^{7,8} *Mycoplasma pneumoniae* juga termasuk sebagai salah satu penyebab umum SSJ yang terjadi pada anak-anak.^{6,9}

Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) dan nekrolisis epidermal toksik (NET) merupakan penyakit yang dapat menyebabkan kematian, oleh karena itu memerlukan penanganan yang cepat dan tepat. Mengidentifikasi serta menghentikan penggunaan obat penyebab dengan segera (pada kasus yang meragukan, menghentikan semua obat yang dikonsumsi dalam 8 minggu sebelum *onset*) dan merawat pasien di rumah sakit.³ Walaupun demikian, patofisiologi NE sampai saat ini masih belum diketahui secara jelas.³ Berdasarkan hal

tersebut, penulisan tinjauan pustaka ini bertujuan untuk lebih memahami patofisiologi serta penatalaksanaan terkini pada kasus SSJ-NET.

ETIOLOGI

Nekrolisis epidermis (NE) yang terdiri dari SSJ dan NET adalah reaksi mukokutan yang akut yang mengancam jiwa, dengan karakteristik berupa nekrosis luas. Erupsi awal SSJ biasanya berupa makula eritema dengan lesi target atipikal menyerupai eritema multiformis, sehingga seringkali terjadi kesalahan diagnosis.¹⁰ Namun lesi target atipikal ini tidak selalu didapatkan. Diagnosis SSJ dilakukan terutama berdasarkan gejala klinis berupa ruam makula morbilliformis disertai purpura dengan bentuk tidak rata dan umumnya tidak gatal. Erupsi pada umumnya simetris pada wajah, bagian atas badan, dan bila terlihat difus dengan bula disertai tanda Nikolsky yang positif, namun tanda ini tidak khas untuk SSJ maupun NET. Umumnya bula timbul di area mata, telinga, hidung, serta daerah genital yang mudah pecah dan meninggalkan area kemerahan sehingga akan terlihat dermis yang basah (*oozing dermis*). Epidermis yang mengalami nekrosis akan terlihat sebagai kulit mengelupas mirip luka bakar derajat dua. Munculnya SSJ biasanya terjadi setelah mengonsumsi suatu obat dengan durasi antara 4-30 hari, yang didahului dengan gejala prodromal selama 1-14 hari, seperti demam atau gejala flu, sakit kepala, malaise, sakit tenggorokan, mialgia dan rinitis, terkadang disertai muntah dan diare.^{6,8}

Terdapat berbagai kemungkinan penyebab SSJ maupun NET. Etiologi SSJ dan NET digolongkan menjadi empat kategori, antara lain infeksi, obat, berhubungan dengan keganasan, serta idiopatik, namun penyebab utama adalah paparan obat. Pada kasus SSJ, 50% kasus berhubungan dengan paparan obat dan lebih dari 100 macam obat telah dilaporkan sebagai kemungkinan penyebab. Pengobatan dengan obat tunggal dapat memprediksi obat sebagai penyebab pada 60-79% kasus, dan umumnya reaksi timbul antara 4-30 hari setelah paparan awal. Pada penggunaan obat dalam jangka waktu lama, seperti penggunaan *carbamazepine*, *phenytoin*, *phenobarbital*, atau *allopurinol*, risiko tertinggi terjadinya SSJ adalah dalam 2 bulan pertama pemakaian obat, setelah itu risiko terjadinya SSJ akan menurun.^{1,8,11} Penyebab lainnya adalah imunisasi, paparan bahan kimia, transplantasi sumsum tulang, dan radioterapi. Sinar matahari juga dilaporkan bisa menjadi penyebab SSJ-NET walaupun kasusnya sangat jarang.⁸

PATOFISIOLOGI

Hingga saat ini patofisiologi SSJ-NET masih belum jelas sepenuhnya. Secara patologi, kerusakan jaringan berupa nekrolisis epidermal merupakan gambaran dari adanya kematian sel keratinosit secara masif melalui proses apoptosis. Apoptosis juga merupakan penanda awal dari SSJ-NET. Rangsangan yang dapat menginduksi apoptosis antara lain tekanan seluler, kerusakan DNA dan keberadaan sitokin intraseluler.^{2,12} Apoptosis juga dapat terjadi akibat peranan dari sel T sitotoksik terhadap keratinosit, melalui perforin-granzim B atau interaksi Fas-FasL. Chung dkk (2008) menemukan bukti bahwa terdapat molekul sitotoksik lain yang berperan dalam apoptosis keratinosit pada SSJ-NET, yaitu granulisin. Granulisin merupakan sebuah protein kationik, sitolitik yang diproduksi oleh limfosit T sitotoksik, sel *natural killer* (NK) dan sel *natural killer T* (NKT) yang ditemukan dengan konsentrasi yang tinggi di dalam cairan bula pasien SSJ. Selain itu, injeksi granulisin rekombinan pada kulit hewan coba tikus dapat menginduksi munculnya nekrolisis epidermal dan infiltrat sel radang.²

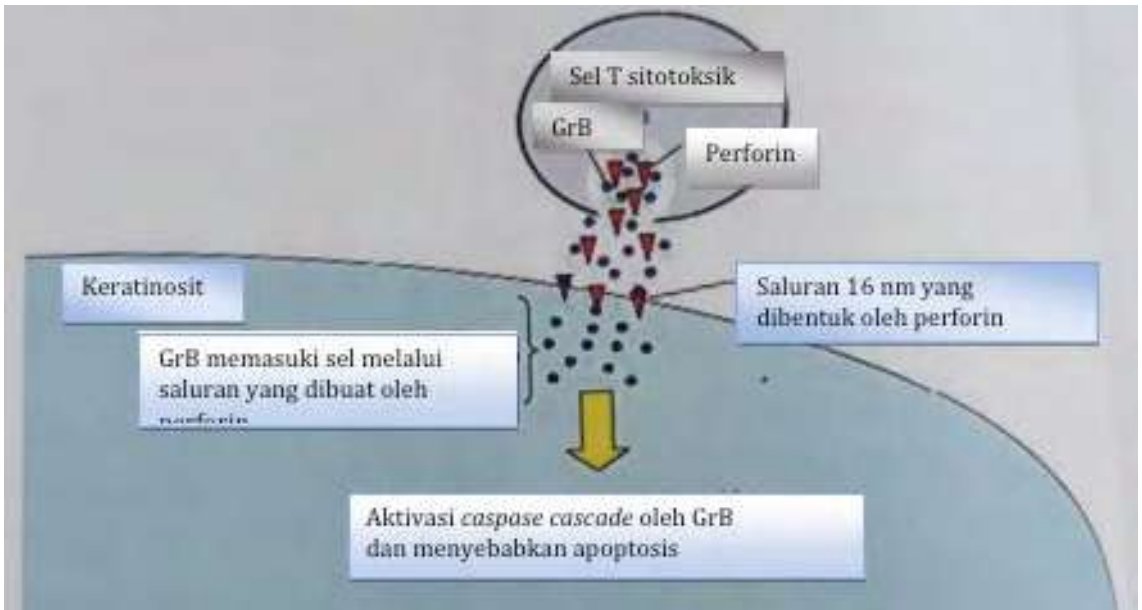
Teori lain tentang patofisiologi SSJ-NET ini adalah adanya *slow acetylation* (gangguan metabolisme obat) sehingga terjadi peningkatan produksi metabolit reaktif yang bersifat toksik yang dapat memicu respons imun sekunder. Selain itu, terdapat pula hipotesis teori kerentanan genetik, yang menyatakan bahwa terdapat asosiasi kuat antara HLA-B75 (alel B*1502) dari HLA-B dan SSJ akibat paparan *carbamazepine* dan *phenytoin*, serta antara HLA-B58 (alel B*5801) dan SSJ akibat paparan *allopurinol* pada orang Asia.^{2,5}

A. Peran dari sel T sitotoksik terhadap keratinosit

Peran yang tepat dari sel T sitotoksik dalam proses reaksi alergi obat masih belum jelas. Terdapat beberapa jalur utama yang menyebabkan apoptosis sel target oleh limfosit T sitotoksik, yaitu jalur eksositosis yang dimediasi perforin-granzim dan interaksi Fas-FasL serta peran granulisin.

1. Jalur perforin-granzim

Kehadiran sel T teraktivasi yang mengekspresikan granzim B (GrB) dan perforin telah diamati pada berbagai penyakit imunologi, termasuk penyakit jantung akut, paru-paru, dan penolakan *allograft* ginjal. Mekanisme ini juga terlihat pada *adverse cutaneous drug reactions* seperti SSJ dan NET (**Gambar 1**).



Gambar 1. Jalur perforin-granzim.⁸

Granzim B (GrB) dan perforin merupakan protein sitolitik yang dilepaskan oleh sel T sitotoksik teraktivasi dan sel NK. Perforin akan membentuk pori pada membran sel sehingga GrB bisa masuk dan menginduksi apoptosis dengan mengaktifkan *caspase cascade*. Namun penelitian terbaru menunjukkan bahwa perforin dan GrB terdapat dalam vesikel dan dikirim ke sel-sel lain melalui reseptor 6-fosfat *mannose* untuk menyebabkan apoptosis melalui berbagai jalur. Peningkatan jumlah perforin, GrB, tumor nekrosis faktor- α (TNF- α) dan FasL telah diamati berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit hipersensitivitas obat baik pada erupsi makulopapular yang ringan maupun pada NET yang lebih berat. Selain itu, efek sitotoksik dari limfosit terhadap keratinosit dapat dilemahkan melalui penghambatan perforin-GrB, namun tidak melalui antibodi monoklonal anti-Fas.¹³

2. Interaksi Fas-Fas ligand (Fas-FasL)

Fas ligand (FasL) merupakan bagian dari sitokin TNF yang memiliki kemampuan untuk menginduksi apoptosis dengan cara mengikat reseptor permukaan sel spesifik, yaitu *fas death receptor*. Fas berfungsi sebagai sensor permukaan sel yang mendeteksi adanya sinyal kematian ekstraseluler yang spesifik dan secara cepat memicu kerusakan sel melalui proses apoptosis (**Gambar 2**). Ketika FasL mengikat reseptor Fas yang seasal, sinyal apoptosis dikirim ke sel-sel dan ekspresi FasL dimunculkan pada proses transkripsi serta tingkat protein di dalam sel T dan selanjutnya menyebabkan disintegrasi serta kematian sel. Pada SSJ dan NET, apoptosis keratinosit ini terjadi berlebihan dalam beberapa jam. Setelah itu terjadi nekrosis dan kohesi antar keratinosit yang berdekatan serta kohesi keranosit ke membranosit hilang dalam beberapa jam hingga beberapa hari. Seluruh epidermis yang telah rusak ini akan memberikan gambaran nekrolisis epidermal. Apoptosis ini dapat dicegah dengan antibodi monoklonal yang menghambat interaksi Fas-FasL.^{2,12}

Penelitian Posadas dkk juga mendapatkan peningkatan kadar sitokin proinflamasi (TNF- α) dan penanda sitotoksik (perforin, GrB dan FasL) pada reaksi hipersensitivitas lambat yang diinduksi obat, terutama pada fase akut dan kadarnya menjadi

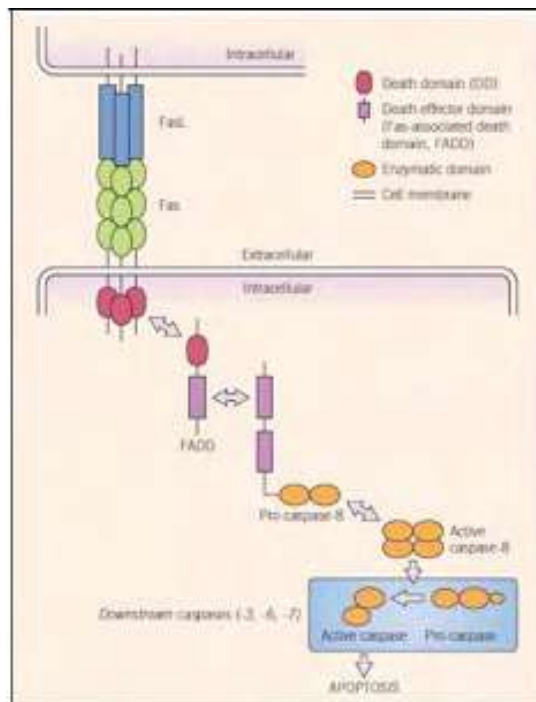
normal saat resolusi. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa sitokin-sitokin ini dapat menginduksi adhesi, aktivasi sel T dan monosit serta berpartisipasi dalam proses apoptosis.¹²

3. Granulisin

Penelitian terbaru mengenai granulisin, suatu protein sitolitik yang multifungsi, menjelaskan mekanisme patogen yang mendasari kematian keratinosit yang luas pada SSJ-NET. Kadar granulisin 15-kDa lebih dominan dibandingkan kadar perforin, GrB, dan FasL dalam cairan bula SSJ-NET. Penurunan jumlah granulisin menyebabkan berkurangnya sitotoksitas cairan bula SSJ-NET terhadap keratinosit. Bahkan peningkatan kadar granulisin serum selama fase awal SSJ-NET juga teramati, namun tidak pada pasien dengan erupsi makulopapular akibat obat. Selain efek sitotoksik, granulisin telah terbukti berfungsi sebagai *chemoattractant* untuk limfosit T, sel NK, monosit, dan sel inflamasi lainnya. Berdasarkan temuan ini, diharapkan ditemukan terapi antigranulisin spesifik untuk SSJ-NET dalam waktu dekat.¹³

Patofisiologi SSJ-NET yang terbaru saat ini terangkum pada Gambar 3. Pada individu dengan faktor predisposisi tertentu setelah terpapar obat terdapat reaksi kekebalan spesifik terhadap obat atau salah satu metabolitnya. Selain itu, terdapat hubungan antara FasL yang bersifat sitolitik terhadap keratinosit serta sekresi granulisin dari limfosit T sitotoksik, sel NK dan sel NKT. Hal ini menyebabkan apoptosis keratinosit yang dimediasi oleh FasL dan granulisin yang berujung dengan nekrosis epidermal dan pelepasan epidermis (*detachment*).²

Bahkan, berbagai sitokin/kemokin yang dapat menyebabkan proliferasi dan aktivasi sel T serta sel kekebalan lainnya telah ditemukan meningkat pada lesi kulit, cairan bula, sel bula, *peripheral blood mononuclear cell* (PBMCs) atau plasma pasien SSJ-NET. Sitokin-sitokin ini antara lain interferon- (IFN), TNF- α , interleukin-2 (IL-2), IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18, *cell chemokine receptor* tipe 3 (CCR3), *chemokine CXC receptor* (CXCR3), CXCR4 dan CCR10.¹³



Gambar 2. Kematian sel apoptosis melalui jalur sinyal Fas.

Fas dan FasL merupakan protein transmembran. Sinyal Fas diinduksi saat kontak dengan membran yang berikatan dengan FasL dari sel yang berdekatan. Kemudian, protein sinyal intraseluler *Fas-associated death domain* (FADD) dan *pro-caspase-8* dilepaskan dan menyebabkan autoaktivasi *protease caspase-8* serta apoptosis yang disebabkan oleh aktivasi *caspase* efektor (*caspase-3, -6, -7*) yang menyebabkan disintegrasi dan kematian seluler.^{2,14}

B. Kapasitas N-asetilasi

Kapasitas N-asetilasi yang rendah merupakan salah satu faktor predisposisi untuk terjadinya SSJ dan NET pada pasien yang memerlukan obat-obatan yang mengandung N-asetilasi, misalnya *sulfonamide* (*sulfasalazine*), *isoniazid* (INH), *dapsone*, *hydralazine*, *procainamide*, *clonazepam* dan *nitrazepam*. Reaksi asetilasi dari obat-obat ini dikatalisis oleh enzim N-asetiltransferase (NAT) yang dikodekan oleh 2 gen yang dinamai NAT-1 dan NAT-2 yang terletak di kromosom 8. Lokus NAT-2 adalah situs untuk mengetahui polimorfisme genetik dari kapasitas N-asetilasi. Sampai saat ini, terdapat 2 fenotipe yaitu: asetilator lambat dan asetilator cepat. Fenotipe asetilator cepat ditemukan pada sebagian besar orang Eskimo Kanada, Jepang atau China. Sebaliknya, pada orang Kaukasia, distribusi asetilator lambat dan cepat berbeda-beda yaitu 60% dari populasi adalah asetilator cepat dan 40% adalah asetilator lambat.¹⁵ Polimorfisme genetik pada fenotip N-asetilasi memiliki relevansi klinis yang penting dalam hal detoksifikasi zat karsinogenik dan dalam metabolisme obat. Secara khusus, peningkatan frekuensi kanker kandung kemih yang diinduksi oleh paparan kronis amina aromatis (yang memerlukan N-asetilasi untuk detoksifikasi) dikaitkan dengan fenotipe N-asetat yang lambat. Polimorfisme N-asetilasi juga memiliki implikasi klinis pada metabolisme obat, dosis obat dan efek samping obat, misalnya N-asetilator cepat memerlukan dosis INH yang lebih tinggi untuk mempertahankan tingkat serum obat yang adekuat daripada N-asetilator lambat. Dengan demikian, fenotipe N-asetilator lambat dapat menjadi predisposisi reaksi merugikan obat-obatan yang memerlukan N-asetilator.¹⁵

C. Faktor Genetik

Sebagian besar SSJ-NET disebabkan oleh obat dan berkaitan dengan genetik. Hubungan obat dan genetik (farmakogenomik) ini dengan terjadinya SSJ-NET dapat terjadi secara mekanisme imunologi maupun non-immunologi.¹⁶

1. Farmakogenomik yang dimediasi oleh imun

Selama dekade terakhir, terdapat banyak hubungan antara SSJ-NET dan alel *Human Leucocyte Antigens* (HLA) dari *major histocompatibility complex* (MHC) Kelas I dan II.

Beberapa model eksklusif non-mutual telah diajukan untuk menjelaskan bagaimana senyawa molekul sintetis yang kecil (obat-obatan) dikenali oleh sel T yang bergantung pada MHC, antara lain konsep *hapten*/model *prohapten*, model *pharmacological interaction* (p-i) yaitu interaksi farmakologis obat-obatan dengan kekebalan tubuh reseptor dan model repertoar yang berubah. Genetik juga memainkan peran penting dalam perkembangan SSJ-NET. HLA-B1502 telah dikaitkan dengan SSJ yang disebabkan oleh *carbamazepine* pada populasi Han Cina dan HLA-B5801 dikaitkan dengan SSJ-NET yang diinduksi oleh *allopurinol* pada populasi Jepang. Namun, temuan tersebut tidak dapat dikonfirmasi di Eropa. Dengan demikian, risiko SSJ-NET terkait dengan paparan obat berisiko tinggi dan juga kecenderungan genetik. Untuk meningkatkan keamanan obat-obatan, perlu dilakukan penapisan obat preklinis untuk mengevaluasi interaksi antara obat dan HLA.^{6,17}

Kasus SSJ-NET juga dikaitkan dengan gangguan kemampuan dalam mendetoksifikasi metabolit obat intermediet reaktif. Hal ini diawali oleh respons imun terhadap kompleks antigen yang dibentuk oleh reaksi metabolit tersebut dengan jaringan inang tertentu. Kerentanan genetik juga dapat berperan, sebagaimana dibuktikan dengan identifikasi alel HLA yang terkait obat sebagai gen yang rentan untuk berkembang menjadi SSJ-NET. Selain alel yang tercantum dalam Tabel 1, alel HLA-DQB1*0601 telah dilaporkan dalam jumlah yang tidak proporsional pada pasien kulit putih dengan SSJ dan komplikasi okular, yang menunjukkan bahwa alel ini dapat memberikan peningkatan risiko pada fenotipe klinis spesifik ini.² Pengamatan ini memiliki implikasi teoritis yang penting karena gen HLA berperan dalam mekanisme kekebalan tubuh. Akan tetapi, karena asosiasi yang ditemukan di Taiwan sangat berbeda dengan negara lain, hal ini tidak dapat diaplikasikan.¹⁸

Tabel 1. Farmakogenetik HLA yang berkaitan dengan SSJ-NET¹¹

Obat	Alel HLA	Etnis
<i>Allopurinol</i>	B*5801	Han Cina, Thailand, Korea, Jepang, Eropa
<i>Carbamazepine</i>	B*1502 B*1511 B*1518, B*5901, C*0704 A*3101	Han Cina, India, Eropa, Thailand Korea, Jepang Jepang Han Cina, Jepang, Eropa
<i>Lamotrigine</i>	B*1502; B*38; B*5801, A*6801, Cw*0718, DQB1*0609, DRB1*1301	Han Cina, Eropa
<i>Methazolamide</i>	HLA-B*5901, HLA-CW*0102	Korea, Jepang
<i>Oxicam</i>	B 73; A*2, B*12	Eropa
<i>Oxcarbazepine</i>	B*1502	Han Cina
<i>Phenytoin</i>	B*1502	Han Cina, Thailand
<i>Suplhamethoxazole</i>	A*29, B*12, DR7	Eropa

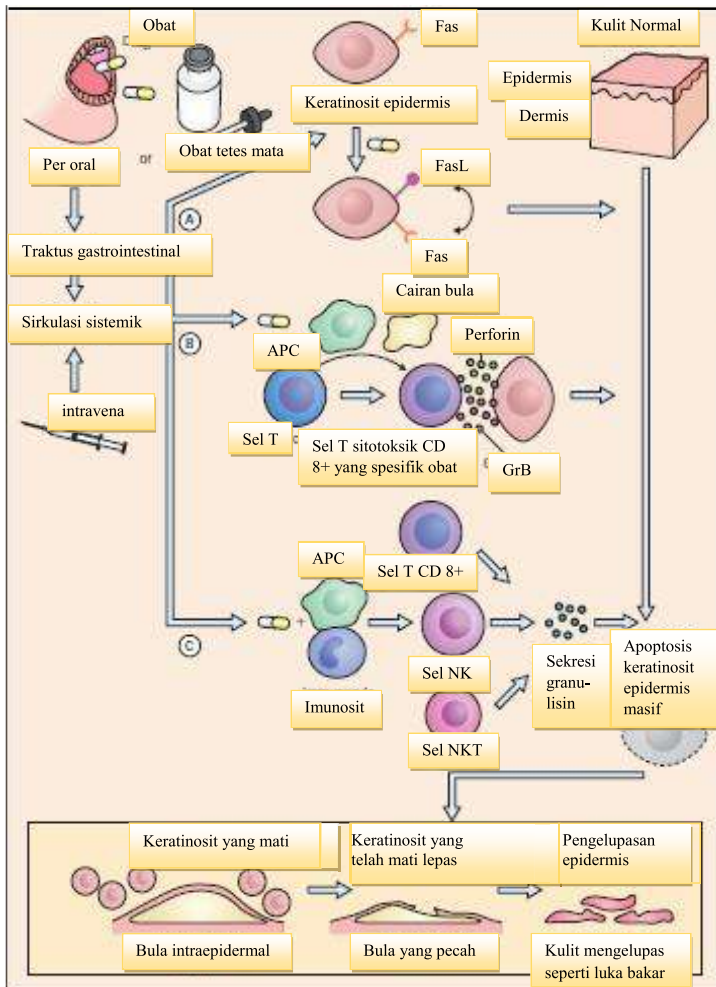
Beberapa hipotesis telah diusulkan untuk menjelaskan mekanisme SSJ-NET yang dimediasi oleh sistem imun, yang menjelaskan interaksi antara sel efektor-HLA dengan obat, antara lain:¹¹

a. *Hapten*

Hipotesis ini menjelaskan bahwa obat atau metabolitnya tidak dapat menimbulkan reaksi imunogenik. Obat bertindak sebagai *hapten* dan membentuk ikatan kovalen dengan peptida sel inang dan selanjutnya dipresentasikan oleh HLA ke reseptor sel T sesuai dengan jalur antigen peptida klasik.

b. *Direct pharmacological interaction (P-I)*

Hipotesis ini menjelaskan bahwa obat atau metabolitnya mengawali reaksi imun melalui interaksi yang *reversible* dan langsung dengan reseptor sel T dan HLA yang mengandung peptida tanpa membutuhkan metabolisme obat sebelumnya. Interaksi langsung ini tampak pada kasus SSJ yang diinduksi oleh *carbamazepine* yang mana tampak bahwa HLA-B*1502 mengandung peptida endogen yang berikatan secara langsung tanpa keterlibatan metabolisme obat intraseluler atau jalur proses antigen.



Gambar 3. Patomekanisme yang menjelaskan apoptosis keratinosit epidermal pada SSJ dan NET. Sejumlah obat dapat memicu apoptosis keratinosit yang luas pada epidermis pasien SSJ atau NET sehingga menyebabkan kulit melepuh dan mengelupas. Beberapa teori telah diajukan untuk kondisi ini: (A) obat tersebut dapat menyebabkan *up-regulation* FasL oleh keratinosit yang secara konstitutif mengekspresikan Fas, yang menimbulkan apoptosis yang dimediasi oleh reseptor kematian; (B) obat tersebut berinteraksi dengan sel yang mengekspresikan MHC kelas I dan kemudian sel T sitotoksik CD8⁺ yang spesifik terhadap obat menumpuk di dalam lepuh epidermal, melepaskan perforin dan granzim B yang membunuh keratinosit; dan (C) obat ini juga dapat memicu aktivasi sel T CD8⁺, sel NK dan sel NKT untuk mensekresikan granulin yang menyebabkan kematian keratinosit tanpa kontak dengan sel.^{2,19}

c. The 'altered self-repertoire'

Berdasarkan hipotesis ini, ikatan obat dengan HLA meningkatkan spesifitas celah ikatan antigen yang memungkinkan reseptor baru peptida endogen berikatan dan dipresentasikan, menghasilkan respons sel T CD8⁺ *alloreactive*. Terdapat penelitian mengenai hipotesis ini, salah satunya adalah hipersensitivitas obat *abacavir*. Ikatan *abacavir* dengan antigen yang berikatan dengan HLA-B5701 mengakibatkan perubahan stereokimia celah ikatan antigen.¹¹

Alterasi atau perubahan ini menghambat ikatan *repertoire* peptida normal dan menyebabkan ikatan reseptor peptida baru yang mengandung neopeptid imunogen. Selain itu, Illing dkk menjelaskan bahwa proses yang sama terjadi pada pasien SSJ yang diinduksi oleh *carbamazepine* yang dihubungkan dengan HLA-B*1502. Namun hipotesis ini tidak dapat menjelaskan hal yang harus diperhatikan pada praktek klinis. Hipotesis 'altered self-repertoire' ini menjelaskan bahwa obat mengubah reseptor peptida pada setiap pembawa alel (8% populasi Han Cina membawa alel HLA-B*1502), tetapi faktor lain juga dibutuhkan dalam SSJ yang diinduksi *carbamazepine* ini karena prevalensi SSJ yang diinduksi *carbamazepine* ini rendah (<0,1% pengguna

baru) dan 7% dari pengguna *carbamazepine* yang memiliki alel ini toleran terhadap *carbamazepine*, yang menegaskan bahwa dibutuhkan faktor lain dalam timbulnya SSJ.¹¹

2. Farmakogenomik yang dimediasi oleh non-imun

Meskipun predisposisi HLA memainkan peran penting dalam SSJ-NET, faktor lain seperti perbedaan individu dalam pembersihan atau metabolisme obat juga dapat berkontribusi dalam terjadinya SSJ-NET, termasuk pemulihan atau prognosisnya. Pembersihan obat penting untuk mencegah kerusakan lebih lanjut akibat retensi toksisitas obat dalam tubuh, metabolisme obat menjadi bentuk lain merupakan kunci dalam terjadi SSJ-NET.¹⁶

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa gangguan metabolisme obat terlibat dalam patofisiologi SSJ-NET, yaitu adanya varian lokus CYP2C9 terkait dengan SSJ-NET yang diinduksi oleh *phenytoin*. Dari studi asosiasi genom yang mencakup 105 kasus SSJ-NET terkait *phenytoin*, telah teridentifikasi 16 nukleotida tunggal polimorfik yang signifikan pada gen CYP2C9 pada 10q23.33. Hal ini menunjukkan bahwa CYP2C9*3 yang mengurangi aktivitas enzim CYP2C9 secara signifikan terkait dengan SSJ-NET yang diinduksi oleh *phenytoin*. Pada pasien SSJ-NET yang diinduksi oleh *phenytoin* yang membawa CYP2C9*3 terdapat keterlambatan pembersihan *phenytoin* dalam plasma.²⁰ Telah diketahui bahwa CYP2C9*3 berkaitan dengan metabolisme obat dan dapat mengurangi pembersihan *phenytoin*.¹⁶ Chung dkk juga telah membuktikan bahwa insufisiensi ginjal secara langsung mempengaruhi ekskresi *oxypurinol* plasma, metabolit aktif *allopurinol*, yang terutama dieliminasi melalui ginjal. Selain itu terdapat kadar *oxypurinol* yang tinggi dalam plasma pasien pada pasien SSJ-NET yang diinduksi *allopurinol*. Berdasarkan analisis antara kasus SSJ-NET yang diinduksi *allopurinol* dan kontrol menunjukkan bahwa gangguan fungsi ginjal secara signifikan terkait dengan SSJ-NET yang diinduksi *allopurinol*. Selain itu, ditemukan juga bahwa kadar *oxypurinol* dalam plasma tetap tinggi setelah penghentian *allopurinol*. Hal ini berkorelasi dengan tingkat mortalitas dan reaksi kulit yang berkepanjangan pada SSJ-NET yang diinduksi *allopurinol*.²¹ Kadar *oxypurinol* yang tinggi dalam plasma dapat memicu limfosit T dan kemudian menginduksi reaksi kekebalan yang lebih kuat, sehingga menyebabkan remisi penyakit tertunda, prognosis yang buruk dan tingginya angka mortalitas pada pasien SSJ-NET.¹⁶

4. PENATALAKSANAAN

Manajemen terapi pada pasien SSJ-NET membutuhkan diagnosis yang cepat, penghentian obat yang dicurigai sebagai penyebab harus dilakukan sesegera mungkin, disertai pemberian terapi pendukung serta terapi khusus (**Bagan 1**). Hingga saat ini, belum terdapat terapi khusus yang terbaik untuk SSJ-NET. Salah satu aspek pengobatan yang telah terbukti sebagai tindakan *life-saving* pada pasien SSJ-NET adalah melalui penghentian cepat obat yang dicurigai sebagai penyebab. Penggunaan terapi khusus masih kontroversial.^{2,6}

A. Terapi khusus

Nekrolisis epidermal sangat berhubungan dengan mekanisme imunologi dan sitotoksik sehingga sejumlah besar obat immunosupresif dan/atau terapi antiinflamasi diberikan untuk menghentikan perkembangan penyakit ini, walaupun tidak ada yang jelas terbukti efektivitasnya. Rendahnya prevalensi penyakit ini menyebabkan percobaan klinis acak sulit dilakukan.^{1,2,22}

1. Kortikosteroid

Penggunaan kortikosteroid masih bersifat kontroversial. Kortikosteroid dapat mencegah perpanjangan penyakit apabila diberikan selama fase awal, yaitu dalam kurun waktu 72 jam sejak timbulnya gejala pertama, misalnya melalui pemberian *dexamethasone* intravena (IV) 1,5 mg/kg/hari selama 3 hari berturut-turut.^{1,2,23} Terapi dengan infus *methylprednisolone* 1.000 mg/hari selama 3 hari berturut-turut juga telah terbukti efektif. *Methylprednisolone* IV 500 mg per hari selama 2 hari dan 250 mg per hari selama 3 hari berikutnya juga pernah dilaporkan.²³ Kim dkk memberikan terapi *methylprednisolone* 250-1.000 mg/hari pada pasien NET dan dilakukan *tapering off dose* secara bertahap dengan *methylprednisolone* oral.^{24,25} Michael dkk menyarankan *tapering off dose prednisolone* oral selama 7-10 hari.²⁶

Akan tetapi, penelitian lain menunjukkan bahwa steroid tidak menghentikan perkembangan penyakit dan bahkan terkait dengan

peningkatan angka kematian serta efek samping, terutama sepsis.²⁷ Panduan spesifik dalam penggunaan kortikosteroid sistemik bervariasi dan akan tetap bervariasi karena tidak adanya uji coba terkontrol.²⁶ Dengan demikian, kortikosteroid sistemik tidak dianjurkan sebagai pengobatan andalan pada kasus nekrolisis epidermal.¹

Mekanisme kerja kortikosteroid pada SSJ-NET antara lain terjadi melalui penghambatan apoptosis epidermal oleh beberapa mekanisme, yaitu menghambat kerja berbagai sitokin, seperti TNF- α , penghambatan INF- γ yang dapat menginduksi terjadinya apoptosis, serta penghambatan apoptosis keratinosit yang dimediasi Fas.²⁶

2. Intravenous immunoglobulin (IVIG)

Intravenous immunoglobulin (IVIG) merupakan antibodi yang dapat menghambat ikatan FasL dengan Fas.¹⁹ Berdasarkan hipotesis bahwa kematian sel yang dipicu oleh Fas dapat dihambat oleh anti-Fas, dosis IVIG yang disarankan adalah dosis yang tinggi yaitu 0,75 g/kg/hari selama 4 hari berturut-turut.^{1,2} Semakin tinggi dosis IVIG yang diberikan akan berbanding lurus dengan peningkatan angka harapan hidup.²² Akan tetapi, IVIG juga tidak dapat dijadikan standar terapi dikarenakan adanya penemuan yang menyatakan bahwa tidak hanya jalur Fas-FasL yang terlibat dalam terjadinya nekrolisis epidermal.²⁸

3. Plasmaferesis atau hemodialisis

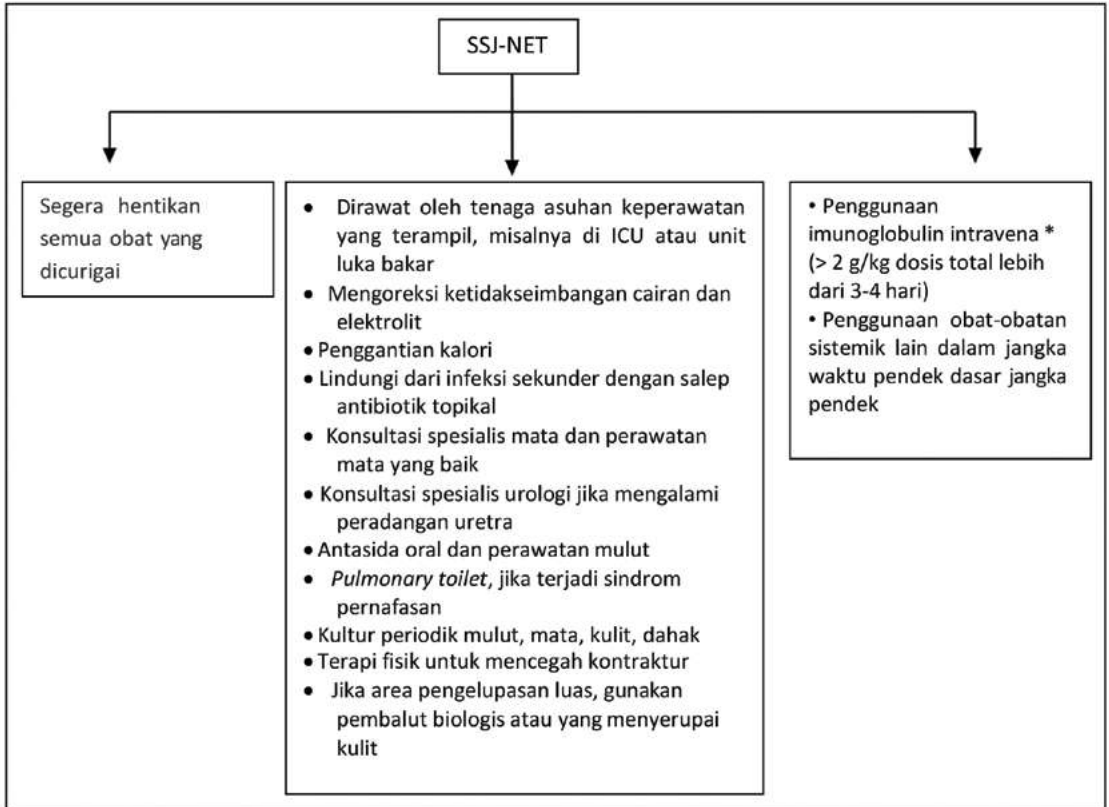
Penggunaan plasmaferesis atau hemodialisis dapat mengeluarkan obat yang beredar di sirkulasi, berikut juga metabolitnya ataupun mediator inflamasi seperti sitokin. Plasmaferesis dapat digunakan sebagai terapi adjuvan yang efektif untuk pasien SSJ yang tidak merespon kortikosteroid sistemik maupun IVIG dengan adekuat, serta untuk pasien dengan komplikasi klinis yang parah seperti ensefalopati hepatik serta pada pasien NET yang melibatkan lebih dari 70% luas permukaan tubuh.^{1,24,29}

4. Cyclosporine

Cyclosporine merupakan *calcineurin inhibitor* yang sering digunakan pada pasien transplantasi dan penyakit autoimun. Obat ini dapat memperpendek masa re-epitelisasi lengkap secara signifikan dan sedikit yang mengalami kegagalan fungsi organ dan kematian pada observasi. Mekanisme kerja *cyclosporine* sangat penting penggunaannya dalam pengobatan SSJ-NET. Sindrom Stevens-Johnson (SSJ)-NET ditandai dengan apoptosis keratinosit luas yang diprakarsai oleh sel NK, sel T sitotoksik dan TNF α . Sebagai imunosupresan kuat, *cyclosporine* pada NE mempunyai efek biologis yang dapat menghambat aktivasi sel T, mencegah produksi sitokin yang penting dalam patofisiologi SSJ-NET.^{8,30} Dengan demikian *cyclosporine* secara selektif bekerja pada perubahan imunologi yang memicu kematian keratinosit dan mencegah apoptosis.³⁰ Pada penelitian Mohanty dkk, *cyclosporine* dengan dosis 5 mg/kg/hari selama 10 hari sejak onset SSJ-NET dapat menurunkan risiko kematian dan dapat memberikan penyembuhan lesi lebih cepat.³¹

B. Terapi pendukung

Pemberian terapi pendukung pada SSJ-NET mirip dengan penatalaksanaan pada pasien luka bakar dengan tujuan untuk menghindari komplikasi yang dapat menyebabkan kematian. Komplikasi yang dapat timbul antara lain hipovolemia, ketidakseimbangan elektrolit, insufisiensi ginjal, serta sepsis. Terapi pendukung yang dibutuhkan antara lain perawatan luka setiap hari, hidrasi dan dukungan nutrisi.²



Gambar 4. Pendekatan terapi pada pasien SSJ-NET.²

1. Perawatan luka

Perawatan luka paling baik dilakukan sekali sehari oleh seorang dermatologis. Mobilitas pasien harus dikurangi, karena setiap gerakan dapat memicu pelepasan epidermal. Perawatan kulit terutama difokuskan pada wajah, mata, hidung, mulut, telinga, area anogenital, lipatan ketiak serta ruas interdigital. Area yang tidak terlibat harus tetap kering dan tidak dimanipulasi. Area lesi, terutama pada daerah punggung dan yang sering mendapat tekanan harus dilapisi dengan kasa vaselin album hingga re-epitelisasi terjadi. Untuk daerah wajah, krusta hemoragik dan serosa dibersihkan setiap hari dengan larutan natrium klorida isotonik steril. Salep antibiotik (misalnya *mupirocin*) harus dioleskan pada area sekitar lubang telinga, hidung, mulut. *Dressing* silikon dapat digunakan untuk menutupi daerah yang erosi. *Dressing* silikon tidak perlu diganti dan bisa dibiarkan sampai terjadi re-epitelisasi, namun permukaannya harus dibersihkan setiap hari dengan larutan natrium klorida isotonik steril. Pilihan lainnya adalah menempatkan alas *dressing non-adherent* yang besar (misalnya Exu-Dry™) di atas pasien dan di tempat tidur.²

Untuk mata, pemeriksaan rutin oleh dokter spesialis mata dianjurkan. Kelopak mata harus dibersihkan dengan lembut setiap hari dengan larutan natrium klorida isotonik steril dan salep mata antibiotik dioleskan ke kelopak mata. Selain itu, tetes mata antibiotik harus diberikan ke kornea untuk mengurangi kolonisasi bakteri yang dapat menyebabkan jaringan parut.^{1,2} Hidung harus dibersihkan setiap hari dengan kapas steril, dibasahi dengan larutan natrium klorida isotonik steril dan kemudian prosedur yang sama digunakan untuk mengoleskan sedikit antibiotik salep (misalnya *mupirocin*). Mulut harus dibilas beberapa kali sehari menggunakan jarum suntik dengan larutan natrium klorida isotonik steril, dan kemudian

disedot jika pasien dalam kondisi tidak sadarkan diri. Pada area anogenital dan ruang interdigital, perawatan kulit dilakukan setiap hari dengan cara mengoleskan larutan perak nitrat (0,5%) dalam kasus maserasi atau larutan natrium klorida steril jika tidak ada maserasi.² Akan tetapi, tidak terdapat pedoman standar dalam perawatan luka dan penggunaan antibiotik.¹

2. Hidrasi

Nekrolisis epidermal berhubungan dengan hilangnya cairan melalui area yang erosi, sehingga menyebabkan hipovolemia dan gangguan elektrolit. Penggantian cairan harus dilakukan sesegera mungkin dan diukur setiap harinya.¹ Pasien SSJ harus dirawat di ruang perawatan intensif terutama jika terjadi pelepasan epidermal sebesar 10-20% dari luas permukaan tubuh. Pengukuran tekanan darah, suhu serta lembar keseimbangan cairan sangat dibutuhkan. Suhu ruangan harus berada di rentang antara 29-30° C (82-86° F). Semua manipulasi pasien harus dilakukan secara steril dan kateter vena sebisa mungkin harus ditempatkan di area kulit yang tidak terlibat.^{1,2}

3. Dukungan nutrisi

Dukungan nutrisi biasanya diberikan melalui *nasogastric tube* (NGT) untuk mempercepat penyembuhan dan mengurangi risiko translokasi bakteri dari traktus gastrointestinal

KESIMPULAN

Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) dan NET memiliki dampak yang besar dalam kesehatan masyarakat karena tingginya angka kematian yang ditimbulkannya. Selama dekade terakhir, terdapat banyak penelitian terbaru mengenai patofisiologi SSJ-NET, seperti penemuan tentang penanda genetik, klarifikasi interaksi HLA dan reseptor sel T serta identifikasi granulisin sebagai mediator kunci pada nekrolisis epidermis.

Penanganan utama pada SSJ-NET adalah dengan menghentikan penggunaan obat yang dicurigai sebagai penyebab. Terapi lain yang dapat diberikan masih kontroversial, seperti pemberian kortikosteroid, IVIG, plasmaferesis dan *cyclosporine*. Pemahaman mengenai patofisiologi dan penatalaksanaan terkini dari SSJ dan NET diharapkan dapat membantu dalam pencegahan penyakit, diagnosis dini serta dalam pemberian terapi yang lebih efektif untuk perawatan SSJ-NET.

DAFTAR PUSTAKA

1. Roujeau JC, Allanore LV. Epidermal necrolysis. Dalam: Lowell A Goldsmith, Stephen I Katz, Barbara A Gilchrist, Amy S Paller, David J Leffel KW, editor. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Edisi ke-1. New York: Mc Graw Hill; 2012. h. 439– 48.
2. Prins C, French LE. Erythem multiforme, Steven Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Dalam: Jean L Bologna, Joseph Lorizzo RPR, editor. *Dermatology*. Edisi ke- 3. Spain: Elsevier; 2012. h. 323–33.
3. Thaha MA. Sindrom Stevens-Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksik di RSUD MH Palembang Periode 2006 - 2008. *Media Med Indones*. 2009;43(5):234–9.
4. Hastuti R, Ulya I, Irawanto ME. Hubungan antara SCORTEN dengan terjadinya mortalitas pada pasien SSJ/ NET di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. Moewardi Surakarta. Subdivisi Dermatologi Alergi Imunologi Bagian Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin FK UNS / RSUD Dr. Moewardi. Unpublished. 2016
5. Darmawan H. Sindrom Stevens-Johnson Diduga Akibat Siprofloksasin. *Cdk-217*. 2014;41(6):432–5.
6. Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Arch Dis Child*. 2013;98(12):998–1003.

7. Letko E, Papaliadis DN, et al. Stevens- Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94(4):419-56.
8. Kariosentono H. Sindroma Steven Johnson. Dalam: Mochtar M, editor. *Penyakit Kulit Gawat Darurat.* Edisi ke 1. Surakarta: UPT. Penerbitan dan Pencetakan UNS; 2015. h. 1 – 15.
9. Meyer Sauteur PM, Goetschel P, Lautenschlager S. *Mycoplasma pneumoniae* and mucositis - part of the Stevens-Johnson syndrome spectrum. *J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft.* 2012;10(10):740–5.
10. Breathnach S. Erytem multiforme, Steven Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Dalam: Tony Burns, Stephen Breathnach, Neil Cox CG, editor. *Rook's Textbook of dermatology.* Edisi ke-8. Atrium: Blackwell Publishing; 2010. h. 76.1-9.
11. Chung WH, Lee HY. Toxic epidermal necrolysis: the year in review. *Rev Anaesthesiol Intensive Ther.* 2013;13(4):330–6
12. Posadas SJ, Padial A, et al. Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B, and Fas-L to be related to disease severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(1):155–61.
13. Su SC, Chung WH. Update on pathobiology in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Dermatologica Sin.* 2103;31(4):175–80.
14. Barry M, Bleackley RC. Cytotoxic T lymphocytes: all roads lead to death. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(6):401–9.
15. Dietrich A, Kawakubo Y, et al. Low N- acetylating capacity in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol.* 1995;4(5):313–6.
16. Nickloff BJ. Saving the skin from drug-induced detachment. *Nat Med.* 2008;14(12):1311–3.
17. Dao RL, Su SC, Chung WH. Recent advances of pharmacogenomics in severe cutaneous adverse reactions: immune and nonimmune mechanisms. *Asia Pac Allergy.* 2015;5:59–67.
18. Pavlos R, Mallal S, Phillips E. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics.* 2012;13(11):1285–306.
19. Roujeau JC. Immune mechanisms in drug allergy. *Allergol Int.* 2006;55(1):27–33.
20. Chung WH, Chang WC, et al. Genetic Variants Associated With Phenytoin-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions. *JAMA.* 2014;312(5):525.
21. Chung WH, Chang WC, et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(12):2157–64.
22. Jennifer T Trent, Ma Frangchao, et al. Dose of intravenous immunoglobulin and patient survival in SJS and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Dermatol.* 2007;2(3):299–303.
23. Jolanta Maciejewska, Marek Jankowski, Barbara Zegarska. Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis presumably induced by norfloxacin. *Dermatol Alergol.* 2014;31(3):194–6.
24. Kazuhisa Hirahar, Yoko Kano. Methylprednisolone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis: Clinical evaluation and analysis of biomarkers. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69(3):496–8.
25. Kim KJ, Lee DP, et al. Toxic epidermal necrolysis: Analysis of clinical course and SCORTEN-based comparison of mortality rate and treatment modalities in Korean patients. *Acta Derm Venereol.* 2005;85(6):497–502.
26. Michaels B, Rosso JQ Del. The Role of Systemic Corticosteroid Therapy in Erythema Multiforme Major and Stevens-Johnson Syndrome A Review of Past and Current Opinions. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2009;2(3):51–5.

DAFTAR PUSTAKA

27. Endorf FW, Cancio LC, Gibran NS. Toxic Epidermal Necrolysis Clinical Guidelines. *J Burn Care Res.* 2008; 29(5):706–12.
28. Chung WH, Hung SI, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med.* 2008;14(12):1343–50.
29. Hung PC, Wang HS, Hsia SH, Wong AMC. Plasmapheresis as adjuvant therapy in Stevens-Johnson syndrome and hepatic encephalopathy. *Brain Dev.* 2014;36(4):356–8.
30. St. John J, Ratushny V, et al. Successful Use of Cyclosporin A for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Three Children. *Pediatr Dermatol.* 2017;34(5):540–6.
31. Swosti Mohanty, Anupam Das, et al. Effectiveness, safety and tolerability of cyclosporine versus supportive treatment in Stevens–Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A record-based study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83(3):312–6.